



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

## **Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku**

**Opracowanie analityczne AOTMiT**

Nr: WS.4212.1.2021

Data: 07.12.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>3D-CRT</b>	konformalna radioterapia trójwymiarowa (ang. <i>three-dimensional conformal radiation therapy</i> )
<b>3D-SCRT</b>	teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna
<b>3D-SIMRT</b>	teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki
<b>ABC</b>	aktywny system zatrzymania oddechu (ang. <i>active breathing control</i> )
<b>ABVD</b>	schemat chemioterapii (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
<b>ABVE-PC</b>	schemat chemioterapii (adriamycyna, bleomycyna, siarczan winkrystyny, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid)
<b>AC</b>	gruczolakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i> )
<b>ACC</b>	rak gruczołowato-torbielowaty (ang. <i>adenoid cystic carcinoma</i> )
<b>ACTH</b>	adrenokortykotropina (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> )
<b>AD</b>	gruczolakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i> )
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
<b>AHS</b>	<i>Alberta Health Services</i>
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> )
<b>AIM</b>	<i>American Imaging Management</i>
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>alloSCT</b>	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )
<b>AMSTAR</b>	narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i> )
<b>ASCO</b>	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AVM</b>	malformacje tętniczo-żylne mózgu (ang. <i>arteriovenous malformations</i> )
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BEACOPP</b>	schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
<b>BSC</b>	najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>BWL</b>	utrata masy ciała (ang. <i>body weight loss</i> )
<b>CBA</b>	analiza kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i> )
<b>cc</b>	centymetr sześcienny (ang. <i>cubic centimeter</i> )
<b>CCA</b>	analiza konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequences analysis</i> )
<b>CCB</b>	Centrum Cyklotronowe Bronowice
<b>CCLG</b>	<i>Children's Cancer and Leukaemia Group</i>
<b>CCRT</b>	równoczesna chemioterapia (ang. <i>concurrent chemoradiotherapy</i> )
<b>CD</b>	choroba Cushinga (ang. <i>Cushing's disease</i> )
<b>CEA</b>	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i> )
<b>CEAR</b>	rejestr analiz kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>CFFS</b>	przeżycie wolne od wznowy torbieli (ang. <i>cystic failure-free survival</i> )
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )

<b>CIRT/CIT</b>	radioterapia jonami węgla (ang. <i>carbon ion radiotherapy, carbon ion therapy</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
<b>COG</b>	<i>Children's Oncology Group</i>
<b>CoR</b>	remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> )
<b>CR</b>	wskaźnik powikłań (ang. <i>complication rate</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
<b>cRT</b>	radioterapia konwencjonalna (ang. <i>conventional radiotherapy</i> )
<b>CSCO</b>	<i>Chinese Society of Clinical Oncology</i>
<b>CSI</b>	obszar czaszkowo-kręgosłupowy (ang. <i>craniospinal irradiation</i> )
<b>CSS</b>	przeżycie specyficzne dla przyczyny (ang. <i>cause-specific survival</i> )
<b>CT/TK</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CTV</b>	kliniczna objętość tarczowa (ang. <i>clinical target volume</i> )
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
<b>DECA</b>	schemat chemioterapii (deksametazon, etopozyd, cisplatyna, cytarabina)
<b>DF</b>	wznowa odległa (ang. <i>distant failure</i> )
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
<b>DIBH</b>	technika wstrzymywanego oddechu na głębokim wdechu (ang. <i>deep inspiration breath hold</i> )
<b>DIGEST</b>	<i>Dynamic Imaging Grade of Swallowing Toxicity</i>
<b>DiLO</b>	karta Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego
<b>DMC</b>	kontrola przerzutów odległych (ang. <i>distant metastatic control</i> )
<b>DMFS</b>	przeżycie wolne od odległych przerzutów (ang. <i>distant metastasis-free survival</i> )
<b>DPFS</b>	przeżycie wolne od progresji odległej (ang. <i>distant progression free survival</i> )
<b>DR</b>	wskaźnik nawrotów odległych (ang. <i>distal recurrence rate</i> )
<b>DSS</b>	przeżycie swoiste dla choroby (ang. <i>disease-specific survival</i> )
<b>DTFLY</b>	rok życia wolny od chorób (ang. <i>disease and toxicity free life year</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
<b>EBRT</b>	radioterapia definitywna z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiotherapy</i> )
<b>EBV</b>	wirus Epsteina-Barra (ang. <i>Epstein-Barr virus</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )
<b>EHNS</b>	<i>European Head and Neck Society</i>
<b>EMD</b>	równoważność dawki morfiny (ang. <i>equivalent morphine dose</i> )
<b>ENT</b>	nowotwory okolicy głowy i szyi/laryngologiczne (ang. <i>ear, nose, throat</i> )
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>ERT</b>	radioterapia elektronowa (ang. <i>electron radiotherapy</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>ESTRO</b>	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
<b>EURACAN</b>	<i>European Reference Network on Rare Adult Cancers</i>

<b>FACT-HN</b>	kwestionariusz oceny funkcjonowania pacjenta po leczeniu raka głowy i szyi (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck</i> )
<b>FFS</b>	przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. <i>failure-free survival</i> )
<b>FPA</b>	czynne hormonalnie gruczolaki przysadki (ang. <i>functional pituitary adenomas</i> )
<b>FU</b>	okres obserwacji (ang. <i>follow-up</i> )
<b>FWB</b>	dobrostan funkcjonalny (ang. <i>functional well-being</i> )
<b>GH</b>	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i> )
<b>GRADE</b>	system kwalifikacji zaleceń klinicznych (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C virus</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HL</b>	chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin lymphoma</i> )
<b>HNC</b>	rak głowy i szyi (ang. <i>head and neck cancer</i> )
<b>HNCC</b>	problemy związane z rakiem głowy i szyi (ang. <i>head and neck cancer concerns</i> )
<b>HNPG</b>	przyzwojak okolicy głowy i szyi (ang. <i>head and neck paragangliomas</i> )
<b>HN-RMS</b>	mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck rhabdomyosarcoma</i> )
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i> )
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>HTLV-1</b>	wirus T-limfotropowy (ang. <i>human T-lymphotropic virus type 1</i> )
<b>IAEA</b>	Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej (ang. <i>International Atomic Energy Agency</i> )
<b>ICD-9</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>IFJ PAN</b>	Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk
<b>IFRT</b>	radioterapia ograniczona do ognisk zajętych przez chorobę (ang. <i>restricted involved-field radiation therapy</i> )
<b>IGRT</b>	radioterapia sterowana obrazem (ang. <i>image-guided radiation therapy</i> )
<b>ILROG</b>	<i>International Lymphoma Radiation Oncology Group</i>
<b>IMPT</b>	protonoterapia o modulowanej intensywności dawki (ang. <i>intensity modulated proton radiotherapy</i> )
<b>IMRT</b>	radioterapia fotonowa o modulowanej intensywności dawki (ang. <i>intensity modulated radiotherapy with photons</i> )
<b>IMXT</b>	terapia promieniami rentgenowskimi z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated X-ray therapy</i> )
<b>INPT</b>	konsolidacyjna terapia protonowa (ang. <i>involved-node proton therapy</i> )
<b>IPEM</b>	<i>Institute of Physics and Engineering in Medicine</i>
<b>IQR</b>	rozstęp (zakres) międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IRS</b>	<i>International Rhabdomyosarcoma Study Group.</i>
<b>IV</b>	schemat chemioterapii (ifosfamid, winorelbina)
<b>KPS</b>	stan ogólny w skali Karnofsky (ang. <i>Karnofsky performance status</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów

<b>LC</b>	kontrola lokalna (ang. <i>local control</i> )
<b>LCR</b>	wskaźnik kontroli miejscowej (ang. <i>local control rate</i> )
<b>LF</b>	wznowa miejscowa (ang. <i>local failure</i> )
<b>LPFS</b>	przeżycie wolne od progresji lokalnej (ang. <i>local progression free survival</i> )
<b>LR</b>	wskaźnik nawrotów miejscowych (ang. <i>local recurrence rate</i> )
<b>LRC</b>	kontrola loko-regionalna (ang. <i>locoregional control</i> )
<b>LRFS</b>	przeżycie wolne od nawrotu miejscowego (ang. <i>local recurrence free survival</i> )
<b>M</b>	średnia (ang. <i>mean</i> )
<b>MALT</b>	chłoniak tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (ang. <i>mucosa associated lymphoid tissue lymphoma</i> )
<b>MBS</b>	zmodyfikowane badanie połykania z barytem (ang. <i>modified barium swallow</i> )
<b>MDADI</b>	kwestionariusz do oceny zaburzeń połykania M.D. Anderson (ang. <i>M.D. Anderson Dysphagia Inventory</i> )
<b>MDASI</b>	kwestionariusz do oceny ciężkości objawów raka głowy i szyi (ang. <i>M.D. Anderson Symptom Inventory-Head and Neck Cancer</i> )
<b>Me</b>	mediana (ang. <i>median</i> )
<b>MEC</b>	rak śluzowonaskórkowy (ang. <i>mucoepidermoid carcinoma</i> )
<b>MF</b>	<i>Melanoma Focus</i>
<b>MFO</b>	optymalizacja wielopolowa (ang. <i>multi-field optimization</i> )
<b>MIX</b>	terapia mieszana
<b>mIn</b>	milion
<b>MM</b>	czerniak złośliwy (ang. <i>malignant melanoma</i> )
<b>MSGTs</b>	guzy dużych gruczołów ślinowych (ang. <i>major salivary gland tumors</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAPT</b>	<i>National Association for Proton Therapy</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>ND</b>	nie dotyczy
<b>NEC</b>	rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i> )
<b>NED</b>	brak objawów choroby (ang. <i>no evidence of disease</i> )
<b>NFFS</b>	przeżycie wolne od wznowy węzłowej (ang. <i>nodular failure-free survival</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak nieziarniczny (ang. <i>non-Hodkin lymphoma</i> )
<b>NHMRC</b>	<i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>NIHR</b>	<i>National Institute for Health Research</i>
<b>NIK</b>	Najwyższa Izba Kontroli
<b>NIO</b>	Narodowy Instytut Onkologii
<b>NLP-HL</b>	chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów, guzkowy (ang. <i>nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma</i> )
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne

<b>NOS</b>	rak nieuroendokryny nieokreślony (ang. <i>neuroendocrine carcinoma not other specified</i> )
<b>NPC</b>	nowotwór jamy nosowo-gardłowej (ang. <i>nasopharyngeal carcinoma</i> )
<b>NS</b>	porównanie nieistotne statystycznie
<b>NS</b>	zespół Nelsona (ang. <i>Nelson's syndrome</i> )
<b>OAR</b>	narządy wrażliwe (ang. <i>organs at risk</i> )
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OMSCMR</b>	teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł
<b>OMSCMRT</b>	obrazowo monitorowana stereotaktyczna i mikroradioterapia
<b>ONB</b>	nerwiak węchowy zarodkowy (ang. <i>olfactory neuroblastoma</i> )
<b>OPSCC</b>	rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła (ang. <i>oropharyngeal squamous cell carcinoma</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	graniczny poziom istotności
<b>PAT</b>	ostra toksyczność oceniana przez lekarzy (ang. <i>physician-reported toxicities</i> )
<b>PBS</b>	metoda ołówkowego skanowania (ang. <i>pencil beam scanning</i> )
<b>PBT</b>	terapia protonowa (ang. <i>proton beam therapy</i> )
<b>PCG</b>	<i>Proton Collaborative Group</i>
<b>PEG</b>	przezskórna endoskopowa gastrostomia (ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i> )
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
<b>PET/CT</b>	pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z badaniem tomografii komputerowej (ang. <i>positron emission tomography and computed tomography</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PHRT</b>	radioterapia fotonami (ang. <i>photon radiotherapy</i> )
<b>PIB</b>	Państwowy Instytut Badawczy
<b>PICO/PICOS</b>	elementy strategii wyszukiwania w przeglądzie systematycznym: P – populacja, w której dana interwencja będzie stosowana, I – interwencja; C – komparatory; O – efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna; S – rodzaj włączanych badań (ang. <i>patient/population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
<b>PNET</b>	prymitywne nowotwory neuroektodermalne (ang. <i>primitive neuroectodermal tumor</i> )
<b>PP</b>	pseudoprogresja (ang. <i>pseudoprogression</i> )
<b>PR</b>	remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> )
<b>PRISMA</b>	schemat selekcji badań do przeglądów systematycznych literatury i metaanaliz (ang. <i>Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )
<b>PRO</b>	wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PRT</b>	radioterapia protonowa (ang. <i>proton radiotherapy</i> )
<b>PSPT</b>	technika radioterapii protonowej z zastosowaniem rozpraszania pasywnego (ang. <i>passively scattered proton therapy</i> )
<b>PSR</b>	stereotaktyczna radioterapia protonowa (ang. <i>proton stereotactic radiotherapy</i> )
<b>PSRT</b>	frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>fractionated stereotactic proton radiation therapy</i> )
<b>PT</b>	terapia cząstkami (ang. <i>particle therapy</i> )
<b>PTA</b>	audiometria totalna (ang. <i>pure tone audiometry</i> )
<b>PTC</b>	<i>Children's Principal Treatment Center</i>

<b>PTCOG</b>	<i>Proton Therapy Cooperative Group</i>
<b>PTV</b>	ograniczona objętość tarczowa (ang. <i>planning target volume</i> )
<b>PWB</b>	dobrostan fizyczny (ang. <i>physical well-being</i> )
<b>QALY</b>	długość życia skorygowana o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>r. ż.</b>	rok życia
<b>RBE</b>	względna skuteczność biologiczna (ang. <i>relative biological effectiveness</i> )
<b>R-CHOP</b>	schemat chemioterapii (rytuksymab, cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, oncovin, prednizon)
<b>RcR</b>	wskaźnik nawrotów (ang. <i>recurrence rate</i> )
<b>RCR</b>	<i>Royal College of Radiologists</i>
<b>RCT</b>	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumor</i>
<b>RFS</b>	przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i> )
<b>RM/MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>RMS</b>	mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (ang. <i>rhabdomyosarcoma</i> )
<b>RpR</b>	wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i> )
<b>RT</b>	radioterapia
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>RTOG</b>	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
<b>SBRT</b>	radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i> )
<b>SCC</b>	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell cancer</i> )
<b>SCID</b>	ciężki złożony niedobór odporności (ang. <i>severe combined immunodeficiency</i> )
<b>SCoR</b>	<i>Society and College of Radiographers</i>
<b>SCT</b>	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplant</i> )
<b>SEER</b>	amerykański program zbierania informacji statystycznych o chorobach nowotworowych (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> )
<b>SFO</b>	optymalizacja jednopolowa (ang. <i>single-field optimization</i> )
<b>SGCs</b>	nowotwory gruczołów ślinowych (ang. <i>salivary gland cancers</i> )
<b>SM</b>	wtórne nowotwory złośliwe (ang. <i>secondary malignancy</i> )
<b>SNUC</b>	niezróżnicowany rak nosa i zatok (ang. <i>sinonasal undifferentiated carcinoma</i> )
<b>SRS</b>	radiochirurgia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic radiosurgery</i> )
<b>SWB</b>	dobrostan społeczny/rodzinny (ang. <i>social/family well-being</i> )
<b>TBI</b>	technika napromieniania całego ciała (ang. <i>total body irradiation</i> )
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>TNM</b>	klasyfikacja określająca stopień zaawansowania nowotworu (ang. <i>tumor, nodus, metastases</i> )
<b>TORS</b>	przezustna chirurgia robotowa (ang. <i>trans-oral robotic surgery</i> )
<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> )
<b>TSS</b>	przezklinowa resekcja guza (ang. <i>transsphenoidal resection of the tumor</i> )
<b>UAB</b>	uniwersalne aparaty do brachyterapii
<b>UAT</b>	uniwersalne akceleratory liniowe do teleradioterapii



<b>UC/UDC</b>	rak niezróżnicowany (ang. <i>undifferentiated carcinoma</i> )
<b>UFC</b>	poziom wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (ang. <i>urinary free cortisol</i> )
<b>UH</b>	<i>United Healthcare</i>
<b>UK</b>	Wielka Brytania (ang. <i>United Kingdom</i> )
<b>USA</b>	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i> )
<b>USD</b>	dolar amerykański – jednostka monetarna USA (ang. <i>United States dolar</i> )
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>VMAT</b>	radioterapia łukami dynamicznymi (ang. <i>volumetric modulated arc therapy</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WRS</b>	wynik testu rozpoznawania słów (ang. <i>word recognition score</i> )
<b>WSB</b>	względna skuteczność biologiczna
<b>XeQoLS</b>	skala jakości życia związana z kserostomią (ang. <i>Xerostomia Related Quality of Life Scale</i> )
<b>XQ</b>	kwestionariusz specyficzny dla kserostomii (ang. <i>xerostomia specific questionnaire</i> )
<b>zł</b>	złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>3</b>
<b>Podstawowe informacje o zleceniu</b> .....	<b>13</b>
<b>Streszczenie wykonawcze</b> .....	<b>14</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>34</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>36</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	36
2.1.1. Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2) .....	36
2.1.2. Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6) .....	39
2.1.3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6) .....	42
2.1.4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C70.0, C70.1, C70.9) ....	45
2.1.5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1) .....	48
2.1.6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1) ..	51
2.1.7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (ICD-10: różne) .....	54
2.1.8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezłośliwe dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39) .....	56
2.1.9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne).....	60
2.2. Wybór populacji docelowej .....	64
<b>3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej</b> .....	<b>68</b>
3.1. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce .....	70
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne</b> .....	<b>75</b>
4.1. Interwencja wnioskowana – terapia protonowa.....	75
4.2. Komparatory .....	77
4.2.1. Radioterapia fotonowa .....	77
4.2.2. Radioterapia stereotaktyczna.....	77
4.2.3. Radioterapia jonami węgla .....	78
4.2.4. Terapia wiązką elektronów.....	79
4.3. Podsumowanie .....	80
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>86</b>

<b>6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....</b>	<b>108</b>
6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych.....	108
6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	127
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>147</b>
7.1. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo .....	147
7.1.1. Badania wtórne .....	147
7.1.2. Badania pierwotne .....	186
7.1.3. Podsumowanie dowodów naukowych .....	323
7.2. Badania w toku .....	334
<b>8. Efektywność ekonomiczna .....</b>	<b>336</b>
8.1. Metodyka .....	336
8.2. Wyniki .....	337
8.3. Podsumowanie .....	346
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>347</b>
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	347
9.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .....	356
9.2.1. Metodyka.....	356
9.2.2. Założenia analizy .....	356
9.2.3. Wyniki analizy – wariant podstawowy .....	360
9.2.4. Analiza wrażliwości .....	364
9.2.5. Ograniczenia analizy .....	365
9.2.6. Podsumowanie.....	366
<b>10. Analiza zasobów i wykonalności .....</b>	<b>369</b>
10.1. Stan radioterapii w Polsce .....	369
10.2. Zasoby systemu ochrony zdrowia w zakresie personelu .....	370
10.3. Wymogi w zakresie personelu (zespół wymagany przy udzielaniu świadczenia).....	371
10.4. Dostępność radioterapii w Polsce na tle rekomendacji .....	371
10.5. Charakterystyka Centrum Cyklotronowego Bronowice w Krakowie .....	374
10.6. Koszty funkcjonowania ośrodka protonoterapii na przykładzie Centrum Cyklotronowego Bronowice w Krakowie .....	375
<b>11. Wnioski .....</b>	<b>377</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>379</b>
<b>13. Spis tabel i rysunków .....</b>	<b>394</b>
<b>14. Aneks .....</b>	<b>399</b>
<b>Zal 1. Strategie wyszukiwania badań wtórnych .....</b>	<b>400</b>
<b>Zal 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych .....</b>	<b>401</b>
<b>Zal 3. Diagramy selekcji badań wtórnych .....</b>	<b>416</b>
<b>Zal 4. Diagramy selekcji badań pierwotnych .....</b>	<b>417</b>
<b>Zal 5. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych .....</b>	<b>424</b>

<b>Zal 6. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych.....</b>	<b>426</b>
<b>Zal 7. Ocena jakości badań pierwotnych .....</b>	<b>427</b>
<b>Zal 8. Wykaz badań w toku .....</b>	<b>434</b>

# Podstawowe informacje o zleceniu

---

## Pełna nazwa zlecenia:

Ocena zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w następujących wskazaniach:

1. Czaszko gardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2, Priorytet 1);
2. Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6, Priorytet 1);
3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6, Priorytet 1);
4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2);
5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1, Priorytet 2);
6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1, Priorytet 2);
7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne, Priorytet 3);
8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3);
9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3)

---

## Tryb zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

---

## Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

---

## Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

---

# Streszczenie wykonawcze

## Cel opracowania analitycznego:

- Celem niniejszego opracowania AOTMiT była ocena zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w następujących wskazaniach:
  - o Czaszkiogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2) – priorytet 1.
  - o Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6) – priorytet 1.
  - o Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6) – priorytet 1.
  - o Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9) – priorytet 2.
  - o Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1) – priorytet 2.
  - o Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1) – priorytet 2.
  - o Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne) – priorytet 3.
  - o Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30–C39) – priorytet 3.
  - o Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne) – priorytet 3.
- Przedmiotowa lista stanowi propozycję rozszerzenia wskazań w ramach kryteriów kwalifikacji pacjentów do świadczenia „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” podlegającemu refundacji na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz.U. 2021 poz. 290 z późn. zm.).
- Zastosowanie terapii protonowej w przedmiotowych wskazaniach oceniane było pod względem skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej na podstawie najlepszych, dostępnych dowodów naukowych w odniesieniu do ustalonych priorytetów kwalifikacji do refundacji (określonych w skali od 1 do 3).

## Problem zdrowotny:

### **Interwencja:**

- Radioterapia protonowa to rodzaj leczenia promieniowaniem jonizującym (radioterapii) wykorzystujący promieniowanie protonowe. Skutki biologiczne obserwowane po zastosowaniu wiązki protonowej w zasadzie są takie same jak po użyciu wiązki fotonowej (względna skuteczność biologiczna – WSB – protonów wynosi około 1,1), jednakże z uwagi na sposób deponowania dawki w napromienianej materii pozwala na uzyskanie jej korzystniejszego rozkładu z precyzyjnym skoncentrowaniem w zdefiniowanym obszarze i lepszą protekcję otaczających tkanek zdrowych.

- Z uwagi na właściwości wiązki protonowej podstawowe wskazania do radioterapii protonowej obejmują nowotwory o małej promieniowrażliwości (wymagające podania dużej dawki) umiejscowione w obrębie albo w sąsiedztwie szczególnie wrażliwych narządów krytycznych. Ze względu na rozpraszanie dawki na określonych głębokościach protony znajdują zastosowanie do napromieniania guzów głęboko położonych.
- Terapia protonowa w leczeniu nowotworów może być stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi opcjami terapeutycznymi takimi jak leczenie chirurgiczne, chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub inne metody radioterapeutyczne.

### Komparatory

- Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych do opcji terapeutycznych w ocenianych wskazaniach dla protonoterapii należy zaliczyć:
  - o techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (ang. *intensity-modulated radiation therapy*, IMRT);
  - o techniki radioterapii łukami dynamicznymi (ang. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT);
  - o techniki stereotaktyczne (np. GammaKnife).

### Wskazania kliniczne podlegające ocenie:

- **Czaszkogardlaki** to łagodne guzy (I° wg klasyfikacji WHO) pochodzenia nabłonkowego zaliczane do guzów OUN. Czaszkogardlak stanowi 2–5% guzów OUN; u dzieci 5,6–14,1%. Częstość występowania czaszkogardlaków w całej populacji szacowana jest na 1–3/100 000, z kolei zapadalność na 0,5–2/mln/rok. W większości są to jednak zmiany o charakterze łagodnym. Postać złośliwa guza jest niezwykle rzadka. Czaszkogardlaki cechują się skłonnością do niszczenia otaczających struktur (podwzgórze, przysadka, trzecia komora, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia krwionośne), naciekania i tendencją do nawrotów. Z uwagi na lokalizację czaszkogardlaków podstawowym celem leczenia jest ograniczenie uszkodzeń zdrowej tkanki. Leczenie złośliwych postaci czaszkogardlaków jest trudne a rokowanie niekorzystne. Nie ustalono standardowego postępowania terapeutycznego w odniesieniu do postaci złośliwych, a opcje terapeutyczne są ograniczone. Leczenie operacyjne jest nadal terapią pierwszej linii. Radioterapia i chemioterapia po zabiegu wykazują skuteczność u pacjentów w przypadku obecności guza resztkowego (ang. *residual tumor tissue*). Niezależnie od opcji terapeutycznej (zabieg operacyjny czy radioterapia) funkcje endokrynologiczne po zakończeniu leczenia ulegają pogorszeniu, dlatego też hormonalna terapia zastępcza po leczeniu chirurgicznym i radioterapii jest ważnym elementem postępowania u leczonych pacjentów.
- **Mięsaki** to heterogeniczna, szeroka grupa rzadkich nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanek miękkich. Z wyjątkiem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (ang. *rhabdomyosarcoma*, RMS), większość **mięsaków oczodołu** to zmiany, dla których w literaturze światowej opisanych jest mniej niż 40–50 przypadków. W związku z powyższym zalecenia odnoszące się do terapii mięsaków oczodołu opierają się w dużej mierze na doświadczeniu związanym z mięsakami o innych lokalizacjach. Mięsaki zlokalizowane w oczodole stanowią 3–5% guzów oczodołu u dorosłych i 4–7% u dzieci. Biorąc pod uwagę niewielki rozmiar oczodołu oraz mając na celu zachowanie wzroku, ruchomości gałki ocznej oraz efekt kosmetyczny (ang. *cosmetic appearance*), jeśli to możliwe, leczenie chirurgiczne przy zachowaniu czystych marginesów wycięcia, w połączeniu z odpowiednią terapią adjuwantową i neoadjuwantową, jest zalecane w większości przypadków. W przypadkach mięsaków pleomorficznych i wrzecionowatokomórkowych najistotniejszym elementem leczenia jest leczenie skojarzone (operacyjne usunięcie ogniska choroby oraz ewentualna radioterapia uzupełniająca), natomiast przy rozpoznaniu mięsaka drobnokomórkowego należy zastosować również chemioterapię z uwagi na dużą wrażliwość tych nowotworów na ten rodzaj leczenia. Obecne postępowanie u pacjentów z mięśniakomięsakami prążkowanokomórkowymi polega na połączeniu biopsji chirurgicznej, resekcji lub leczenia cytoredukcyjnego (ang. *debulking*), a następnie

chemioterapii systemowej i radioterapii. Mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy słabo reagują na chemioterapię, która wskazana jest w przypadku guzów bez przerzutów i nieoperacyjnych. Guzy te mogą być nawet mniej wrażliwe na radioterapię niż inne mięsaki; jej zastosowanie może jednak zmniejszyć ryzyko wznowy miejscowej u pacjentów z mikroskopową chorobą resztkową zarówno w guzach o niskim, jak i wysokim stopniu złośliwości.

- Chłoniaki obejmują niejednorodną grupę nowotworów złośliwych układu chłonnego, które powstają w wyniku proliferacji klonalnej limfocytów i należą do nowotworów promieniowrażliwych. **Chłoniaki oczodołu** to przede wszystkim zmiany o niskim stopniu złośliwości, wolno rozwijające się, powodujące stopniowy wytrzeszcz gałki ocznej, pogorszenie ostrości widzenia i widzenie podwójne (diplopię) oraz ograniczają mobilność gałki ocznej. Chłoniaki oczodołu stanowią 1–2% chłoniaków nieziarniczych, 8–10% procent wszystkich chłoniaków pozawęzłowych oraz 50–60% wszystkich chłoniaków przydatków oka. W przypadku pojedynczych zmian o niskim stopniu złośliwości metodą z wyboru w leczeniu chłoniaków oczodołu jest radioterapia. Rzadko stosuje się metody chirurgiczne ze względu na ryzyko kalectwa i wyższy niż po radioterapii udział nawrotów miejscowych. Chemioterapia lub chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią powinna być stosowana u pacjentów z chorobą rozlaną i w przypadku chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości. Chemioterapia w pierwszej linii leczenia może być stosowana u pacjentów z chłoniakami strefy brzeżnej z komórek B niskim stopniu złośliwości, u których guz występuje w bliskim sąsiedztwie kluczowych organów (ang. *vital organs*) takich jak gałka oczna. W leczeniu chłoniaka oczodołu rzadko stosowany jest przeszczep komórek macierzystych lub przeciwciała monoklonalne (immunoterapia).
- **Oponiaki** są łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z warstw oponowych mózgu lub rdzenia kręgowego. Należą do najczęstszych pierwotnych nowotworów OUN. Stanowią średnio, niezależnie od rasy i uwarunkowań geograficznych, 20–28% przypadków w tej grupie nowotworów (przy czym część źródeł wskazuje na szerszy zakres – od 14% do 28%). Współczynnik chorobowości dla oponiaków wewnątrzczaszkowych waha się pomiędzy 1,5–3,1 przypadków/100 tys. populacji. Postępowanie z pacjentami z oponiakiem wymaga zachowania równowagi pomiędzy leczeniem radykalnym (ang. *definitive treatment*) a unikaniem uszkodzeń neurologicznych w wyniku danego leczenia. W zależności od czynników rokowniczych (takich jak obecność/brak objawów, wiek, choroby współistniejące, lokalizacja w pobliżu krytycznych struktur i obszarów mózgu oraz charakterystyka histopatologiczna) wstępne postępowanie u pacjentów z podejrzeniem łagodnego oponiaka (stopień I wg WHO) może obejmować obserwację z seryjnym obrazowaniem, natychmiastową operację lub zabieg chirurgiczny z radioterapią (RT) lub samą RT. W przypadku oponiaków najczęściej leczeniem z wyboru jest całkowite chirurgiczne usunięcie guza wraz ze zmienioną oponą w miejscu przyczepu guza. W przypadku braku możliwości wykonania zabiegu należy rozważyć zastosowanie radioterapii, która odgrywa istotną rolę przede wszystkim w przypadku oponiaków złośliwych, po nieradykalnym usunięciu lub oponiaków nieoperacyjnych.
- **Gruzołaki przysadki mózgowej** są zwykle niezłośliwe i stanowią 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Klinicznie dzieli się je na gruczołaki czynnościowe (powodujące nadmierną produkcję hormonów) oraz gruczołaki nieczynne hormonalnie. Gruzołaki nieczynne hormonalnie rosną wolno i nie wywołują żadnych objawów czy zmian biochemicznych. Wykrywane są zazwyczaj przypadkowo lub w badaniach autopsyjnych. Badania epidemiologiczne wskazują, że wskaźniki zapadalności na gruczołaki przysadki oraz chorobowości stale rosną (zapadalność: 3,9–7,4 przypadków na 100 tys. osób rocznie; chorobowość: 76–116 przypadków na 100 tys. osób). Głównym celem leczenia gruczołaków przysadki jest opanowanie objawów, zapobieganie wzrostowi guza oraz utrzymanie (lub zastąpienie) prawidłowej czynności przysadki mózgowej. Główną metodą leczenia jest operacja neurochirurgiczna (chirurgia przezklinowa), z wyjątkiem chorych z gruczołakiem laktotropowym, które zwykle poddaje się terapii farmakologicznej. Adjuwantową metodę leczenia może stanowić radioterapia (w tym radiochirurgia stereotaktyczna). Jest najczęściej stosowana w połączeniu z terapią farmakologiczną lub chirurgiczną. Frakcjonowana radioterapia wiązkami



zewnątrznymi może zmniejszyć nadmierną produkcję hormonów i zmniejszyć częstość nawrotów danego nowotworu.

- **Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego** są nowotworami występującymi stosunkowo rzadko. Możliwe jest występowanie zarówno nowotworów złośliwych jak i łagodnych. Do najczęściej spotykanych zalicza się nowotwory pochodzenia nabłonkowego (w szczególności raka podstawnkomórkowego, a następnie raka płaskonabłonkowego). Zmiany nowotworowe w uchu środkowym, w porównaniu z innymi guzami głowy i szyi, występują bardzo rzadko. W Polsce stwierdzanych jest kilkadziesiąt przypadków nowotworów ucha środkowego rocznie. Szacuje się, że czerniak ucha stanowi 7–13% wszystkich czerniaków skóry głowy i szyi. Postępowaniem z wyboru w leczeniu nowotworu złośliwego ucha środkowego jest leczenie chirurgiczne, bardzo często uzupełniane radioterapią lub chemioterapią. Możliwe jest także zastosowanie wyłącznie radioterapii, a w przypadku zmian łagodnych, nie powodujących dokuczliwych objawów – także leczenie zachowawcze lub obserwacja. Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, rozważa się głównie napromienianie, choć najczęściej z założeniem jedynie leczenia objawów choroby. W przypadku czerniaka ucha, nie ma jednoznacznego protokołu leczenia, istnieje jednak tendencja do przyjmowania podejścia chirurgicznego ze zmniejszonymi marginesami resekcji. W przypadku czerniaka przewodu słuchowego może być wymagana resekcja kości skroniowej.
- **Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych:** w radioterapii nowotworów nie jest możliwe napromieniowanie wyłącznie obszaru guza, a obszar wysokiej dawki obejmuje także zdrowe tkanki znajdujące się w bezpośrednim jego sąsiedztwie. Przekroczenie dawek tolerancji w tych obszarach może skutkować powikłaniami popromiennymi. Narząd krytyczny (ang. *organ at risk*) to narząd, który znajduje się w bliskim sąsiedztwie z obszarem napromienianym, a jego tolerancja na dawkę jest niższa niż dawka zadana na obszar kliniczny CTV (ang. *clinical target volume*). Do nowotworów, w których optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych należą między innymi nowotwory o lokalizacji okołomózgowej (m. in. czaszko gardlaki, mięsaki oczodołu, chłoniaki oczodołu, oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego, gruczolaki przysadki mózgowej) oraz mięsaki Ewinga w miednicy lub kręgosłupie. Narządy młodych osób są bardziej narażone na popromienne działania niepożądane. Im wyższa dawka zadana i im większa objętość napromienia tym prawdopodobieństwo rozwoju powikłań w wieku dziecięcym oraz późnych powikłań pojawiających się już u osób dorosłych (w tym wtórnych nowotworów) jest większe. Dlatego też zaleca się, aby dawka u dzieci była nieco niższa niż u osób dorosłych.
- **Chłoniak Hodgkina** (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL) jest rzadkim monoklonalnym nowotworem limfoidalnym charakteryzującym się następującymi czterema cechami: zwykle występuje u młodych dorosłych, zwykle pojawia się w węzłach chłonnych szyjnych, obejmuje rozproszone duże jednojądrzaste komórki Hodgkina i wielojądrowe komórki Reeda-Sternberga, otoczone skupiskiem nienowotworowych komórek odczynowych, charakterystyczne komórki nowotworowe są często otoczone przez limfocyty T. **Chłoniaki nie-Hodgkina** (ang. *non-Hodkin lymphoma*, NHL), w przeszłości zwane nieziarniczymi, są grupą nowotworów złośliwych tkanek limfatycznych pochodzących z prekursorów komórek B, dojrzałych komórek B, prekursorów komórek T i dojrzałych komórek T. Kategoria ta obejmuje różne podtypy, o różnej epidemiologii, etiologii, różnych cechach immunofenotypowych, genetycznych i klinicznych oraz różniących się odpowiedzią na leczenie. Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Chłoniaki nieziarnicze stanowią 3–5% wszystkich nowotworów. Zapadalność na NHL jest zróżnicowana geograficznie i wynosi 2–18 zachorowań na 100 tys. przypadków rocznie. Zarówno HL jak i NHL należą do grupy nowotworów o najwyższej promieniowrażliwości. Radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (ang. *bulky disease*), zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu. Postępowanie terapeutyczne w przypadku HL zależy w dużej mierze od charakterystyki histologicznej, stopnia zaawansowania choroby oraz obecności lub braku czynników prognostycznych. Prowadzi się je z intencją wyleczenia. Celem jest również kontrola krótko i długoterminowych powikłań. U pacjentów stosuje się chemioterapię (długość cyklu

uzależniona jest od stopnia zaawansowania) oraz uzupełniającą radioterapię. Stosowanie radioterapii u pacjentów z HL nie przynosi ogólnych korzyści. Najczęstsze postępowanie terapeutyczne chłoniaków nieziarniczych obejmuje: chemioterapię, radioterapię, immunoterapię, przeszczep komórek macierzystych, rzadziej chirurgię. Chemoimmunoterapia, np. rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną. Radioterapia jest stosowana u pacjentów z chłoniakami o niskim stopniu zaawansowania (I i II). U pacjentów z guzem o znacznej masie w II stopniu zaawansowania oraz w III i IV stopniu zaawansowania stosowana jest chemioterapia wraz z immunoterapią, terapia celowana, a w niektórych przypadkach radioterapia.

- **Nowotwory złośliwe jamy nosowej, zatok przynosowych** występują rzadko i stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych głowy i szyi. Stanowią grupę nowotworów, którą charakteryzują: zróżnicowanie histologiczne i zróżnicowanie zachowania biologicznego. **Nowotwory złośliwe gardła** obejmują nowotwory części ustnej gardła, części krtańowej gardła oraz części nosowej gardła. Częstość występowania złośliwych nowotworów jamy nosowej i zatok przynosowych cechuje zróżnicowanie geograficzne. Szacuje się, że rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 160 nowych przypadków, z kolei rak krtani i gardła stanowi 4% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,5% nowotworów u kobiet. Leczenie guzów nosa i zatok przynosowych uzależnione jest od lokalizacji. Główne opcje leczenia stanowią: chirurgia, radioterapia i chemioterapia stosowane osobno lub w połączeniu, przy czym podstawą leczenia pozostaje leczenie chirurgiczne. Operacyjność guzów z uwagi na lokalizację w bliskim położeniu oraz utajoną inwazję struktur krytycznych takich jak oczodół, nerwy czaszkowe, tętnice szyjne i mózg, pozostaje ograniczona. Leczenie nowotworów złośliwych w I i II stopniu może obejmować tylko radioterapię lub zabieg chirurgiczny z lub bez radioterapii uzupełniającej. Leczenie III i IV stopnia zaawansowania zwykle wymaga leczenia skojarzonego obejmującego chirurgię i radioterapię, a czasem również chemioterapii. Do głównych technik stosowanych w leczeniu raka gardła należą: leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia. W zależności od rodzaju, umiejscowienia oraz zaawansowania nowotworu, odpowiednie leczenie może obejmować jedną z nich lub kombinację kilku metod. Rola leczenia operacyjnego jest w głównej mierze uzależniona od umiejscowienia zmian nowotworowych. Często leczenie chirurgiczne łączy się z napromienianiem wykonywanym przed lub po operacji. W niektórych mało zaawansowanych przypadkach raka gardła, możliwe jest wyleczenie choroby przy użyciu wyłącznie radioterapii. W przypadku nowotworu nosowej części gardła jest to podstawowy sposób leczenia, natomiast w lokalizacji krtańowej stosuje się ją zazwyczaj jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, przed lub po operacji. Dodatkowym leczeniem, uzupełniającym możliwości chirurgii i napromieniania, jest chemioterapia. W przypadku niektórych rodzajów nowotworów gardła można zastosować leczenie celowane.

#### **Wcześniejsze postępowanie administracyjne:**

W ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 138/2015 z 26 października 2015 roku **Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał pozytywną rekomendację (nr 85/2015 z 29 października 2015 roku)** dotyczącą zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w następujących wskazaniach:

- Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).
- Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
- Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy,

złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak spłotu naczyń włosowatych).

- Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).

Prezes Agencji **nie zarekomendował** zakwalifikowania świadczenia jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego we wskazaniu:

- Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).

**Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 6 kwietnia 2016 roku zostały ustalone taryfy dla świadczenia gwarantowanego „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” z wyszczególnieniem następujących świadczeń jednostkowych:**

- Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych) – taryfa 327.
- Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego – taryfa 577.
- Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – taryfa 827.

**Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 6 czerwca 2016 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 855) świadczenie „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” zostało zakwalifikowane do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego w rekomendowanych przez AOTMiT wskazaniach.**

2 sierpnia 2018 roku **Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji** (w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 77/2018 z 30 lipca 2018 roku) **zarekomendował** rozszerzenie listy wskazań do przedmiotowego świadczenia o następujące wskazania:

- Nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrzestniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.
- Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49).
- Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (kod ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.
- Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10:C07, C08, C09, C10, C11).

Jednocześnie Prezes Agencji **nie zarekomendował** finansowania świadczenia ze środków publicznych we wskazaniach:

- Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowonaskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
- Rak nosowej części gardła (ICD-10: C11) u pacjentów, u których jest wskazana dawka uzupełniająca promieniowania (ang. *boost*) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.

**Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 17 lutego 2021 roku została ustalona taryfa dla świadczenia gwarantowanego związanego z leczeniem chorób nowotworowych z wyszczególnieniem następującego świadczenia jednostkowego:**

- Zakwaterowanie do teleradioterapii/protonoterapii (5.07.01.0000048) – taryfa 162.

**Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 9 stycznia 2019 r.** zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2019 poz. 77) **poszerzono kryteria kwalifikacji** uwzględniając rekomendowane przez Agencję wskazania.

#### **Opinie eksperckie:**

Otrzymano łącznie 10 opinii od ekspertów klinicznych oraz ekspertów w dziedzinie fizyki jądrowej. Wszyscy eksperci, z wyłączeniem jednego, wskazują na zasadność finansowania lub rozważenie finansowania protonoterapii we wszystkich przedmiotowych wskazaniach. Jedno stanowisko eksperckie wskazuje, iż następujące wskazania nie powinny być finansowane ze środków publicznych:

- Chłoniaki oczodołu u dorosłych.
- Oponiaki mózgu.
- Gruczolaki u dorosłych.
- Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego u dorosłych.

Ekspertki wskazują, iż, w zależności od wskazania, skuteczność radioterapii protonowej w zakresie parametrów dotyczących przeżycia i kontroli miejscowej jest zbliżona lub wyższa niż w przypadku radioterapii fotonowej. Dla wskazań dla których częstotliwość występowania jest bardzo niska, wskazują na brak dostępnych dowodów naukowych oceniających zastosowanie PRT. Jednocześnie z uwagi na właściwości fizyczne wiązki protonowej bezpieczeństwo stosowania protonoterapii u pacjentów może być wyższe niż RT opartej na fotonach. Korzyści z napromieniania pacjentów wiązką protonową mogą obejmować:

- możliwość bezpiecznego podania wymaganej dawki terapeutycznej przy zachowaniu lepszej ochrony narządów, struktur i tkanek zdrowych, w tym narządów krytycznych.
- redukcję ryzyka uszkodzenia popromiennego i odległych następstw PRT, w tym późnej toksyczności (zaburzeń rozwoju poznawczego u dzieci, wystąpienia wtórnych nowotworów w polu napromieniania i popromiennych zmian zwyrodnieniowych np. serca).
- poprawę jakości życia.

Szczególne korzyści z zastosowania protonoterapii w opinii ekspertów może odnieść populacja pediatryczna. Ekspertki podkreślają, iż zastosowanie protonoterapii w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego jest szczególnie dobrze udokumentowane w literaturze i rekomendowane.

#### **Wytyczne/rekomendacje kliniczne:**

W analizie wytycznych, rekomendacji i zaleceń dot. zastosowania protonoterapii w przedmiotowych wskazaniach uwzględniono 25 opracowań opublikowanych w latach 2016–2021 i ustalono co następuje:

- Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych – PRT zalecana jest u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. W wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dot. postępowania z czaszkogardlakami złośliwymi. Decyzje o leczeniu podejmowane są indywidualnie, a całkowita resekcja jest często technicznie trudna z uwagi na lokalizację guza w pobliżu ważnych struktur. Wytyczne wskazują na brak dowodów wysokiej jakości [AHS 2019, NHS 2020, NCI 2021, NHS 2019].
- Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych – wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodół (bez względu na typ histologiczny nowotworu). PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w przypadku mięsaków OUN (brak zawężenia do oczodołu). W przypadku mięsaków zlokalizowanych poza OUN wytyczne nie są jednoznaczne. Wytyczne wskazują również na brak dowodów wysokiej jakości [AHS 2019, NAFT 2018, NCI 2021e, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NHS 2019].
- Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych – wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodół (bez względu na rodzaj nowotworu). PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dorosłych poniżej 30. r.ż. (brak

zawężenia do oczodołu). Zaawansowane formy RT (w tym PRT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Część wytycznych nie rekomenduje PRT w terapii chłoniaków (brak zawężenia do oczodołów) (NHS 2019, NHS 2019a). Brak dowodów wysokiej jakości, na co wskazują szczególnie wytyczne NHS [NAPT 2018, UH 2021, NCI 2021c, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NHS 2019, NHS 2019a].

- Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II – u pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PRT zalecana jest u dorosłych poniżej 40. r.ż. (AHS 2019). Wskazania do radioterapii obejmują: pacjentów, u których lokalizacja lub kształt guza wyklucza operację, pacjentów z objawową chorobą resztkową lub w leczeniu nawrotów. Brak dowodów wysokiej jakości, dlatego też PRT nie jest zalecana przez UH 2021 [AHS 2019, NCCN 2021c, NHS 2019, UH 2021].
- Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych – u pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PRT zalecana u dzieci i młodzieży (AHS 2019). Wytyczne NHS 2019 wskazują na brak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe wykorzystanie PRT w terapii nowotworów głowy i szyi.
- Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych – w zakresie nowotworów ucha wytyczne nie precyzują szczegółowo roli PRT. Rekomendacje ograniczone są do ogólnych wskazań dla nowotworów głowy i szyi. W przypadku mięsaków ucha zalecenia są analogiczne do wskazania 2. Wytyczne NHS 2019 wskazują na brak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe wykorzystanie PRT w terapii nowotworów głowy i szyi [AHS 2019, NCI 2021e, NHS 2019].
- Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych – wytyczne wskazują na kluczowe znaczenie ochrony narządów krytycznych u dzieci poddawanych RT. W takich przypadkach PRT może oferować unikalne korzyści – oszczędzenie narządów krytycznych, unikanie późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Brak szczegółowych wytycznych. Wytyczne NHS 2019 wskazują na brak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe wykorzystanie PRT w terapii nowotworów głowy i szyi. [AHS 2019, AIM 2021\*\*, NAPT 2018, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c, NHS 2019].
- Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia – PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 30. r.ż. w przypadku chłoniaków śródpiersia. Zaawansowane formy RT (w tym PRT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. PRT należy rozważyć szczególnie w sytuacjach, w których napromienianie śródpiersia obejmowałoby lewą stronę serca lub zwiększałoby ryzyko raka piersi u młodych kobiet. Część wytycznych nie rekomenduje PRT w terapii chłoniaków (AIM 2021, NHS 2019, NHS 2019a). Brak dowodów wysokiej jakości [AHS 2019, NAPT 2018, UH 2021, NCI 2021a, NCI 2021b, NCI 2021c, NCCN 2021d, NCCN 2021e, ILROG 2018, AIM 2021, NHS 2019, NHS 2019a].
- Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) – PRT można rozważyć w przypadkach, w których RT fotonowa nie może być zastosowana z uwagi na ograniczenia tkanek zdrowych. U pacjentów z guzami naciekającymi podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą i/lub guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległe nacieki okołonerwowe, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. U takich pacjentów PRT może zapewnić pewne unikalne korzyści. PRT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w celu oszczędzenia zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Wytyczne NHS 2019 wskazują na brak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe wykorzystanie PRT w rutynowej

terapii nowotworów głowy i szyi [AHS 2019, ASCO 2021, NCI 2019, NHS 2020, NAPT 2018, EHNS-ESMO-ESTRO 2020, NCI 2021f, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c, NHS 2019].

### **Wytyczne/rekomendacje refundacyjne:**

- W 15 analizowanych krajach (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy, Francja, Czechy, Słowacja, Wielka Brytania, Szkocja, Walia, Szwecja, Dania, Niemcy, Irlandia), dla których odnaleziono rekomendacje refundacyjne, terapia protonowa jest finansowana dla obywateli, a zakres i sposób organizacji jest zróżnicowany. W 4 krajach (Słowacji, Belgii, Nowej Zelandii, Australii – rozpoczęto budowę centrum protonoterapii) dostęp do terapii protonowej zapewniany jest poprzez leczenie poza granicami kraju, w pozostałych istnieją centra/ośrodki oferujące radioterapię protonową dla pacjentów z nowotworami o różnej histologii i lokalizacji. W odniesieniu do przedmiotowych wskazań odnaleziono następujące rekomendacje:
  - o Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych – są refundowane w populacji pediatrycznej w Kanadzie, Wielkiej Brytanii, USA, Francji. Nie odnaleziono bezpośredniej informacji wskazującej, aby rekomendowano finansowanie terapii protonowej u dorosłych pacjentów z czaszkogardlakami.
  - o Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych – w populacji zarówno dzieci i dorosłych w Kanadzie, USA, Wielkiej Brytanii i Francji refundacją objęte są mięśniakomięsaki i/lub mięsaki u dorosłych, nie wskazano dokładnej lokalizacji.
  - o Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych – w Kanadzie i USA odnaleziono jedynie wskazania ogólne do chłoniaków, chłoniaków z komórek B i chłoniaków Hodgkina w populacji dzieci i osób poniżej 30. r.ż.
  - o Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II – w Kanadzie refundowana jest protonoterapia w łagodnych oponiakach u osób dorosłych, leczenie dla tych pacjentów jest zapewnione także w Niemczech. Natomiast w USA i Holandii wskazane są złośliwe lub łagodne nowotwory OUN/złośliwe lub łagodne nowotwory rdzenia kręgowego i okolicy okołordzeniowej, nowotwory mózgu.
  - o Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych – jedynie w Niemczech jednoznacznie wskazano na refundację terapii protonowej w niniejszym wskazaniu. Natomiast w Kanadzie, USA i Francji rekomendowane jest finansowanie protonoterapii odpowiednio w guzach przysadki i szyszyniakach lub ogólnie w nowotworach OUN lub guzach mózgu.
  - o Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych – w Niemczech finansowane jest leczenie nerwiaków słuchowych i schwannoma w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego. W innych krajach tj. USA, Francji i Holandii odnaleziono tylko ogólnie wskazania odnoszące się do nowotworów głowy i szyi.
  - o Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych – pozytywne rekomendacje refundacyjne odnaleziono w Wielkiej Brytanii, USA, Holandii i Niemczech.
  - o Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezmiernicze dzieci i dorosłych – są refundowane w Kanadzie, USA, Niemczech oraz we Francji w populacji dzieci oraz w Holandii w populacji dorosłych.
  - o Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki – są refundowane w populacji dorosłych w Kanadzie oraz bez wskazania populacji docelowej, w USA, Francji, Niemczech i Danii.

### **Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo protonoterapii:**

- Ze względu na zróżnicowany poziom dostępnych dowodów naukowych oraz stopień szczegółowości opisu populacji pacjentów włączanych do badań klinicznych, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono **najlepsze dostępne dowody naukowe dla**

**wskazań zdefiniowanych zgodnie z kodami ICD-10 przekazanymi przez MZ** oraz, w wybranych przypadkach (brak dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanego kodami wskazania), **wyniki badań uwzględniających szerszą, sugerowaną analizą wytycznych i opiniami ekspertów populację pacjentów.**

- Odnalezione dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii w przedmiotowych wskazaniach świadczą o tym, że protonoterapia zapewnia co najmniej równoważne wyniki leczenia w porównaniu do radioterapii fotonowej przy relatywnie niskim ryzyku związanej z jej zastosowaniem toksyczności. Z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz populację badaną nie spełniającą ścisłych kryteriów w odniesieniu do analizowanych wskazań należy mieć na uwadze, iż prezentowane wyniki badań wtórnych oraz pierwotnych mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego wpływu ocenianej technologii na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Rekomendowane jest pozyskanie danych długoterminowych z prospektywnych badań z grupą kontrolną. W odniesieniu do analizowanych wskazań w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii ustalono co następuje:
- **Wskazanie 1: Czaszko gardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2; Priorytet 1)**
  - o Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do czaszko gardlaków złośliwych. Z uwagi na zalecenia dot. protonoterapii czaszko gardlaków, niezależnie od typu morfologicznego i stopnia złośliwości, przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do czaszko gardlaków ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej – łagodna/złośliwa).
  - o Odnaleziono **dwa przeglądy systematyczne**. W przeglądzie Laprie 2015 wskazano, że zarówno PRT jak i CIRT są obiecującymi terapiami w leczeniu pediatrycznych guzów mózgu. W badaniu Luu 2006 przeżycie całkowite 16 pacjentów leczonych PRT przy średnim okresie obserwacji obejmującym 60,2 mies. wyniosło 80%. Korzyści ze zmniejszenia występowania późnych efektów napromieniania bez zmian w przeżyciu raportowano w przypadku większości pediatrycznych guzów mózgu leczonych z zastosowaniem PRT. W przeglądzie Leroy 2016 spośród 23 włączonych badań 3 dot. zastosowania radioterapii protonowej u pacjentów z czaszko gardlakami. W badaniu Bishop 2014 raportowano porównywalne 3-letnie przeżycie całkowite w odniesieniu do pacjentów, u których w terapii czaszko gardlaka zastosowano protonoterapię (n=21) w porównaniu do pacjentów leczonych IMRT (n=31) (94,1% vs 96,8; p>0,05). W przeglądzie oceniono również kontrolę lokalną, która w badaniu Winkfield 2009 wynosiła 100%.
  - o Odnaleziono **dwa badania pierwotne** będące opisem serii przypadków. Jedno badanie obejmowało wyłącznie populację osób dorosłych (Rotondo 2020), natomiast drugie populację mieszaną z przewagą pacjentów dorosłych (Fitzek 2006) z czaszko gardlakiem. Kontrola lokalna wahała się od 100% w okresie 3 lat (Rotondo 2020), do 93% w okresie 5 lat i 85% w okresie 10 lat (Fitzek 2006). Przeżycie całkowite było wysokie i wynosiło 100% po 3 latach, 93% po 5 latach i 72% po 10 latach (Rotondo 2020). Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zaobserwowano poważnych ostrych powikłań (≥3. stopnia). W badaniu Rotonodo 2020 żaden pacjent nie zgłosił utraty lub pogorszenia ostrości wzroku po radioterapii. Późna toksyczność obejmowała endokrynopatie st. 2 (n=4, 29%), bezsenność st. 2 (n=1, 7%) oraz uszkodzenie płata czołowego st. 1 (n=1, 7%).
- **Wskazanie 2: Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6; Priorytet 1)**
  - o Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
  - o Odnaleziono **trzy badania pierwotne** (2 serie przypadków, 1 badanie kohortowe). **We wszystkich badaniach analizowano pacjentów pediatrycznych z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym oczodołu.** Przeżycie całkowite

w okresie obserwacji w 3 badaniach wyniosło 100%. W jednym badaniu (Casey 2019) nie raportowano wyników wyłącznie dla lokalizacji oczodołu, lecz dla wszystkich pacjentów z mięśniakomięsakiem głowy i szyi, a 2-letnie OS wyniosło 84,1%. Jednocześnie w tym badaniu wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi IMRT a PRT. W żadnym badaniu nie zaobserwowano wznów miejscowych u pacjentów leczonych PRT, natomiast w jednym badaniu (Casey 2019) odnotowano wznowy odległe, jednakże brak informacji czy wystąpiły u pacjentów z mięsakiem oczodołu.

- o Wyłącznie w dwóch badaniach raportowano dane odnoszące się do bezpieczeństwa. W badaniu Indelicato 2019 wystąpiła zarówno ostra jak i późna toksyczność. Raportowana nie-hematologiczna ostra toksyczność obejmowała: obrzęk okołoczodołowy, rumień, nadmierne łzawienie, światłoczułość, rumień spojówki oka. Natomiast w odniesieniu do późnej toksyczności u 18 pacjentów wystąpiła zaćma, u 4 poekspozycyjne zapalenie rogówki i spojówki skutkujące trwale obniżoną ostrością wzroku i u 1 przewlekłe zapalenie zatok. W badaniu Schneider 2005 6 pacjentów zachowało dobre widzenie w leczonym oku i u żadnego nie zaobserwowano znaczącej patologii rogówki w wyniku napromieniania lub zespołu suchego oka. W badaniu Casey 2019 nie raportowano toksyczności odrębnie dla pacjentów z lokalizacją mięsaka w oczodole, jednakże nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania łącznej toksyczności stopnia  $\geq 3$  między PRT i IMRT.
- **Wskazanie 3: Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6; Priorytet 1)**
  - o Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
  - o Odnaleziono **jedno badanie pierwotne** będące opisem serii przypadków, w którym analizowano mieszaną populację dorosłych pacjentów z chłoniakami o różnej lokalizacji w tym **4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu**. W okresie obserwacji (45 do 72 mies.) wszyscy pacjenci żyli, u 3 pacjentów raportowano brak choroby po zakończonym leczeniu, a u jednego pacjenta przeżycie z chorobą; nie odnotowano nawrotów miejscowych. Wszyscy czterej pacjenci dobrze tolerowali terapię protonową. Nie było przypadków ostrej toksyczności stopnia 3 lub wyższego. W późniejszym czasie u trzech pacjentów w leczonym oku rozwinęła się zaćma 3. stopnia.
- **Wskazanie 4: Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C 70.0; C70.1; C70.9; Priorytet 2)**
  - o Odnaleziono **trzy przeglądy systematyczne**, obejmujące badania pierwotne bez grupy kontrolnej z danymi zbieranymi retrospektywnie lub prospektywnie. Dwa badania (Delgado-Lopez 2020, Wu 2019) oceniały pacjentów z **oponiakami złośliwymi** w stadium II lub III wg klasyfikacji WHO, natomiast badanie Li 2021a oceniało pacjentów z oponiakami w stadium I–III. Interwencje stosowane w badaniach włączonych do przeglądów były zróżnicowane i obejmowały samodzielne stosowanie protonoterapii lub PRT z innymi typami radioterapii (fotonową lub jonami węgla). W przeglądzie Li 2021a (8 badań oceniających wyłącznie PRT) u pacjentów z oponiakami mózgu w stadium I lub II wg WHO wykazano wysokie odsetki kontroli lokalnej (po 3. latach od leczenia 94–100%, po 5 latach od leczenia 69–99%, a w 10. roku 85–99%). W 3 badaniach oceniono przeżycie całkowite, które wahało się od 84,6% pacjentów, w 3. roku obserwacji oraz w 5. roku obserwacji w stadium I 81–91%, a w stadium II 53–80%. W badaniu pierwotnym Imber 2019 włączonym do przeglądu Delgado-Lopez 2020 przeżycie całkowite w 1. i 2. roku w populacji pacjentów z oponiakami w stadium II (n=6) i III (n=1) wyniosło odpowiedni 94% i 73%. Mediana PFS: 22,6 mies.
  - o W 3 badaniach oceniano wyłącznie protonoterapię, w pozostałych 7 badaniach oceniano również inne rodzaje radioterapii. Wskaźniki całkowitego przeżycia w ostatnim okresie obserwacji lub po 5 latach wahały się od 71,4% do 100% z lepszym



rokowaniem dla oponiaków atypowych niż dla złośliwych. Najczęstszym działaniem niepożądanym była martwica popromienna, występujące w 3,9% określonych przypadków. Na podstawie badań oceniających wyłącznie protonoterapię przeżycie całkowite oraz kontrola lokalna mieściły się w zakresie odpowiednio 81,2–100% oraz 71,1–86,4% jednakże należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów była w III stadium zaawansowania (wykraczającym poza przedmiotowe analizowane wskazanie).

- o W przeglądzie Li 2021a 8 badań oceniało stosowanie protonoterapii bez skojarzenia z innym typem radioterapii. 5-letnie przeżycie całkowite oceniono wyłącznie w 3 badaniach i wahało się od 82–92%. Autorzy ocenili, że skuteczność terapii jonami węgla i protonoterapii jest zbliżona (nie wykazano różnicy we wskaźnikach przeżycia i kontroli lokalnej).
- o Jeśli chodzi o różnice w stopniu zaawansowania oponiaka, zaobserwowano lepsze wyniki w dłuższym czasie obserwacji w przypadku oponiaków atypowych w porównaniu do anaplastycznych. Jednakże wiele badań obejmowało pacjentów w różnych stadiach zaawansowania tym samym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione.
- o W przedmiotowym wskazaniu nie poszukiwano badań pierwotnych.
- **Wskazanie 5: Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1; Priorytet 2)**
  - o Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do złośliwych gruczolaków przysadki mózgowej. Przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do gruczolaków ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej lub zmiany łagodnej).
  - o Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
  - o Odnaleziono **5 badań typu opis serii przypadków**. Badanie Kennedy 2015 oceniało **łagodne gruczolaki przysadki, w pozostałych nie sprecyzowano typu nowotworu (złośliwy/łagodny)**. Wszystkie badania obejmowały populację mieszaną pod względem wieku – zarówno dzieci i dorosłych (zakres 10–84 lat), jednakże nie przedstawiono wyników odrębnie dla subpopulacji dzieci i dorosłych. W 3 badaniach raportowano przeżycie całkowite, które wynosiło odpowiednio 87,2% (Ronson 2006, n=47) oraz 100% (w 3. roku w badaniu Kennedy 2015, n=17; w 6. roku w badaniu Lim 2020, n=5). W 4 badaniach nie odnotowano wtórnych nowotworów złośliwych (Ronson 2006, Petit 2008, Wattson 2014, Lim 2020), w jednym badaniu nie raportowano ww. punktu końcowego. Najczęściej obserwowanym skutkiem ubocznym po PRT była niedoczynność przysadki (Kennedy 2015: 64,7%, Wattson 2014 - w 3. roku: 45%, w 6. roku: 62%). W badaniu Wattson 2014 wskazano, że ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki mózgowej wiązało się istotnie z objętością tarczową stereotaktycznej terapii protonowej (HR 1,28 [95% CI: 1,08–1,51; p=0,004]).
- **Wskazanie 6: Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1; Priorytet 2)**
  - o Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
  - o Odnaleziono **1 badanie typu opis przypadków** (Kang 2019) obejmujące 37 pacjentów z przywójakiem okolicy głowy i szyi w wieku od 14 do 82 lat (mediana 49 lat). **Tylko dwóch pacjentów (5%) miało zmianę złośliwą**. 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 97% (95% CI: 80–100%), a 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby 97% (95% CI: 81–100%). Zaobserwowano poprawę u 26 pacjentów w występowaniu objawów choroby takich jak dyzartria, szum w uszach, ból/uścisk ucha czy ból głowy. W grupie badanych wystąpiły dwa zgony (wtórnie do przerzutowego raka piersi). W zakresie bezpieczeństwa wystąpił jeden przypadek (2,7%) toksyczności ostrej st. 3 obejmujący

upośledzenie słuchu oraz 2 przypadki (5,4%) toksyczności późnej st. 3 również związanej z upośledzeniem słuchu i 1 przypadek (2,7%) zapalenia ucha st. 3.

- **Wskazanie 7: Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne kody ICD-10; Priorytet 3)**
  - o Odnaleziono **pięć przeglądów systematycznych**, które obejmowały badania pierwotne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo protonoterapii u pacjentów dorosłych i dzieci z nowotworami o różnej lokalizacji. Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do analizy wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii w tej grupie wskazań jako całości jest niezasadne. Najniższe wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły 64% w przypadku pacjentów z mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym po 5 latach. W większości analizowanych wskazań (wyściółczak, rdzeniak zarodkowy, mięsak Ewinga, glejak, inne nowotwory OUN) wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły ponad 75% w 3., 5. lub 6. roku, a nawet 100% w przypadku glejaka o niskiej złośliwości po 8 latach analizy. W badaniach raportowano również zbliżone wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji/przeżycia wolnego do choroby. 3-letnia kontrola lokalna choroby utrzymywała się na poziomie powyżej 80% pacjentów, z kolei 5-letnia kontrola lokalna uzyskiwana była u ponad 70% pacjentów niezależnie od rodzaju nowotworu. Podsumowanie wniosków płynących z włączonych przeglądów systematycznych wskazuje, że protonoterapia zapewnia co najmniej równoważne wyniki leczenia w porównaniu do radioterapii fotonowej przy relatywnie niskim ryzyku związanej z jej zastosowaniem toksyczności.
- **Wskazanie 8: Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30–C39)**
  - o Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
  - o Odnaleziono **7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej typu opis serii przypadków**. Populacja włączona do 4 badań była zróżnicowana pod względem wieku i obejmowała zarówno dzieci jak i dorosłych. Badanie Wray 2016 dotyczyło wyłącznie dzieci w wieku od 6 do 18 lat, badanie Li 2011 i Konig 2019 obejmowało wyłącznie dorosłych. **Włączeni do badań pacjenci mieli opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina** (Hoppe 2017b, Tseng 2020, Nanda 2017, Wray 2016, Konig 2019, Hoppe 2014, Li 2011) **lub chłoniaka nieziarniczego** (Tseng 2020, Nanda 2017, Konig 2019, Li 2011). Pacjenci leczeni byli z powodu chłoniaka śródpiersia lub w badaniu raportowano u przynajmniej 70% pacjentów zajęcie śródpiersia. Protonoterapia stosowana u pacjentów włączonych do badań miała charakter konsolidacyjny (Hoppe 2017b, Tseng 2020, Konig 2019, Hoppe 2014) lub ratunkowy (Tseng 2020).
  - o Jedynie w dwóch badaniach raportowano przeżycie całkowite, które osiągnęło w badaniu pediatrycznym Wray 2016 94% w 2. i 3. roku obserwacji. Natomiast w badaniu Tseng 2020 91% pacjentów przeżyło w okresie 2 lat; w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w porównaniu do pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (96% vs 81%).
  - o 5 badań raportowało przeżycie wolne od progresji/przeżycie wolne od nawrotu choroby, we wszystkich badaniach wskaźniki 2- lub 3-letnie wynosiły ponad 73%, a w 3 badaniach odsetek sięgał ponad 92%. W badaniu Tseng 2020 również wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy typami chłoniaka, na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (84% vs 52%).
  - o W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano toksyczności powyżej 3. stopnia. Ze względu na lokalizację choroby nowotworowej i napromienianie śródpiersia w badaniach oceniano występowanie ostrej toksyczności płucnej (Hoppe 2017b – zwłóknienie płuc / zapalenie płuc / wysięk płucny: 4,3% st. 1 i 0% st. 2; Tseng 2020 – zapalenie płuc: st. 1 i 2 odpowiednio 23% oraz 23%; Nanda 2017 – 35,6% st. 1 i 5,1%

st. 2; König 2019 – zapalenie płuc 10% st. 1./2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 53,3% i 86,7% st. 1. W 4 badaniach raportowano również m. in. występowanie zapalenie przetyku (Hoppe 2017b – 34,7% st. 1 i 18,1% st. 2; Wray 2016 – 9,1% st. 2.; König 2019 – 55% st. 1/2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 66,7% i 26,7% st. 1, 20% st. 2).

- **Wskazanie 9: Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne kody ICD-10; Priorytet 3).**

- o Odnaleziono **cztery przeglądy systematyczne** (Patel 2014, Hwang 2020a, Hwang 2020b, Zhang 2020). Dwa badania Hwang 2020a i 2020b obejmowały bardzo zróżnicowaną populację pacjentów z nowotworami o różnej lokalizacji i histologii, bez ograniczenia wiekowego i oceniały różne typy radioterapii: protonową, jonami węgla lub terapię mieszaną. Przegląd Zhang 2020 i Patel 2014 obejmował badania nad pacjentami z pierwotnymi złośliwymi nowotworami nosa i zatok przynosowych, ale również interwencje zróżnicowane: CIRT, PRT lub IMRT lub PHRT lub mieszane interwencje.

- 5-letnie OS (Patel 2014) oraz OS dla najdłuższego okresu obserwacji (Zhang 2020) **nie różniło się istotnie statystycznie** pomiędzy pacjentami z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT vs IMRT (metaanaliza badań nie-RCT, Patel 2014: PRT vs IMRT: RR 1,39 (0,99–1,94); Zhang 2020: PRT vs IMRT: 66,2% pacjentów przeżyło vs 63,8%;  $p=0,358$ ).
- W przeglądzie Hwang 2020a, we włączonym badaniu (Nakamura 2017) 5-letnie OS u pacjentów z nerwiakiem węchowym zarodkowym po PRT wynosiło w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego od 100% dla stopnia A do 76% dla stopnia C, u pacjentów, u których po PRT wykonano resekcję w obrębie twarzoczaszki 5-letnie OS ogółem (stopnień B i C) wynosiło 95%, dla stopnia B: 100%, stopnia C: 91% (Herr 2014)
- U pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok 2-letnie, 3-letnie oraz 5-letnie OS wynosiło odpowiednio: 67%, 46,1% i 51% (przegląd Hwang 2020a).
- U pacjentów z rakiem ustnej części gardła w dwóch badaniach oceniano 2-letnie OS, które wynosiło 94,5% i 94,3% (przegląd Hwang 2020a).
- **5-letnie PFS** oceniane w przeglądzie Patel 2014 było **istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT w porównaniu do IMRT** [RR 1,44 95% CI (1,01–2,05),  $p=0,045$ ]. Przeżycie wolne od progresji dla najdłuższego całkowitego okresu obserwacji (Zhang 2020) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT jak również PRT vs CIRT.
- 3-letnie PFS nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z rakiem ustnej części gardła leczonymi PRT w porównaniu do IMRT.
- 5-letnie PFS u pacjentów z nerwiakiem węchowym wyniosło 86% i wahało się w zależności od stopnia zaawansowania (najwyższe dla B: 90%; najniższe dla C: 39–85% w zależności od badania); u pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok: 38%.
- 2-letnie PFS u pacjentów z rakiem ustnej części gardła: 88,6%, a 3-letnie PFS u pacjentów z rakiem nosowo-zatokowym ocenione w dwóch badaniach pierwotnych wyniosło odpowiednio 49% i 63%.
- W zakresie bezpieczeństwa częstość występowania ostrej toksyczności stopnia 3. u pacjentów z rakiem ustnej części gardła nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT. Zastosowanie PRT wiązało się

z kolei z istotną statystycznie redukcją wskaźnika stosowania rurki gastrostomijnej i utraty masy ciała (stopnia 3.) w 3. oraz 12. miesiącu obserwacji. Częstość występowania martwicy popromiennej kości była niższa w grupie pacjentów leczonych IMPT w porównaniu do IMRT (2% vs 7,7%).

- o Odnaleziono **30 badań pierwotnych**, w tym 9 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną. Badania obejmowały szereg wskazań z obszaru nowotworów głowy i szyi oraz schematów leczenia.
  - W odniesieniu do badań z grupą kontrolną ustalono co następuje: W 4 badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018, Manzar 2020, Chou 2021) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą protonoterapię a grupami z innymi formami RT w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W badaniu Chou 2021 2-letnie PFS wyniosło 94% dla IMPT i 84% dla VMAT (brak danych o istotności statystycznej wyniku). W badaniu Yasuda 2021 przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy otrzymującej IMPT, w której odnotowano 1 (na 13 pacjentów) nawrót choroby w pierwotnym miejscu, u 2/13 pacjentów przerzuty odległe a u 10/13 pacjentów nie stwierdzono objawów choroby. W 2 pozostałych badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018) nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy grupami otrzymującymi IMPT i RT jonami węgla. W żadnym badaniu z grupą kontrolną nie przedstawiono porównania wyników kontroli lokalnej między grupami. W badaniu Manzar 2020 wykazano przewagę PRT nad VMAT dla wszystkich pacjentów w odniesieniu do jakości życia w następujących obszarach: kaszel, odczuwanie zapachu/smaku i suplementacja. W badaniu Sharma 2018 w 12. miesiącu w grupie PRT w porównaniu do VMAT odnotowano niższą (istotną statystycznie) jakość życia w zakresie: bólu, kserostomii, umiarkowanie ciężkiej suchości w ustach, natomiast wyższą w zakresie pełnienia ról społecznych. Punkty końcowe dotyczące toksyczności, w których wystąpiły różnice istotne statystycznie między grupami otrzymującymi protonoterapię a grupami z innymi formami radioterapii na korzyść PRT to: spadek masy ciała, konieczność założenia zgłębnika PEG/rurki gastrostomijnej, hospitalizacja w trakcie lub 60 dni od zakończenia RT, konieczność przyjmowania leków (np. morfiny) pod koniec RT, występowanie bólu, zapalenia błon śluzowych, bólu jamy ustnej. Punkt końcowy dla którego odnotowaną istotnie statystyczną różnicę na niekorzyść PRT to występowanie zapalenia skóry.
  - W odniesieniu do badań bez grupy kontrolnej: Przeżycie całkowite w zależności okresu obserwacji, wyniosło: 1-roczone: 65,2% (dane z 1 badania), ok. 1,5 roczne: 54–96% (2 badania), 2-letnie: 76–89% (5 badań), 2-letnie z suboptymalnym pokryciem dawki: 17% (1 badanie), 3-letnie: 60–96% (5 badań), 5-letnie: 59–81% (3 badania). PFS w zależności od okresu obserwacji, wyniosło: 1-roczone: 84–95% (2 badania), ok. 1,5-roczone: 93,5% (1 badanie), 2-letnie: 50–84% (6 badań), 3-letnie: 55–81% (4 badania), 5-letnie: 62% (1 badanie). Nawrót lokalny (w badaniach o różnym okresie obserwacji) wystąpił u 0-19% pacjentów (6 badań), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych: 7–13% (2 badania), przerzuty odległe: 4–42% (12 badań), mediana czasu do wznowy odległej: 8,6–12,7 miesiąca (2 badania). Wyniki badania Grant 2020 wskazują na znaczące pogorszenie jakości życia pacjentów względem poziomu wyjściowego w 6. tygodniu leczenia oraz jego systematyczną poprawę w kolejnych punktach pomiarowych okresu follow-up. Najczęstsze zdarzenia ostrej toksyczności po zastosowaniu PRT, niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych badaniem), obejmowały zapalenie skóry, ból (w tym konieczność zastosowania środków przeciwbólowych), zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, nudności/wymioty, zaburzenia smaku, dysfagia, kserostomia, kaszel, otalgia, zapalenie przełyku/gardła, utrata masy ciała. Toksyczność ostra w stopniu 4. i 5. nie wystąpiła. Najczęstsze zdarzenia toksyczności późnej, niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych danym badaniem) obejmowały: zwłóknienie

skóry, kserostomia, obrzęk limfatyczny, ubytek słuchu, zaburzenia widzenia, choroby zatok, zapalenie ucha środkowego, martwica kości, zwłóknienie, krwotok, konieczność założenia zgłębnika PEG, dysfagia, zaburzenia smaku, martwica mózgu, popromienna martwica kości lub tkanek miękkich, łzawienie oczu, szczękościsk. Toksyczność przewlekła w stopniu 4. raportowana była 8 pacjentów, w stopniu 5 u 3 pacjentów.

### **Efektowność kosztowa protonoterapii:**

- Opłacalność terapii protonowej zależy od określonego szczegółowego wskazania (stadium zaawansowania, podtyp, itd.) oraz populacji docelowej (np. wiek) a dostępne badania ekonomiczne mają ograniczoną użyteczność dla niniejszej analizy.
- Odnalezione w ramach przeglądu analizy ekonomiczne (11 badań/analiz ekonomicznych w tym 2 przeglądy systematyczne i 2 raporty HTA) odnoszą się przede wszystkim do oceny efektywności kosztowej protonoterapii w populacji chorych na nowotwory głowy i szyi.
- Komparatorem dla protonoterapii w ramach zidentyfikowanych opracowań jest klasyczna radioterapia fotonowa, w tym również IMRT.
- Zidentyfikowane dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi. Dwie analizy ekonomiczne (Lundkvist 2005, Raemakers 2013) wskazują na brak opłacalności zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.
- W odniesieniu do analiz dotyczących chorych na nowotwory jamy ustnej i gardła również nie wykazano efektywności kosztowej (Sher 2018, Li 2021b oraz Brodin 2021). Należy jednak zaznaczyć, że potencjalnie protonoterapia może być kosztowo efektywna w odniesieniu do młodszych pacjentów, jednak wnioskowanie to jest ograniczone z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów klinicznych. Jedynie w badaniu Li 2020 wykazano efektywność kosztową zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory zatok i jamy nosowej (ICER=23 611 USD/QALY, przy progu opłacalności 30 828 USD/QALY) która prowadzi do uzyskania 1,65 QALY przy dodatkowym koszcie 38 928 USD. Z kolei analiza warstwowa (podgrupy wiekowe) wykazała, że IMPT była bardziej opłacalna u młodszych niż u starszych pacjentów, przy czym terapia ta jest opłacalna tylko u pacjentów w wieku ≤56 lat.
- Ograniczenia analizy dostępnych ocen ekonomicznych obejmują:
  - o brak możliwości przeniesienia przedstawionych wyników na warunki polskie z uwagi na inną wysokość progu opłacalności oraz kosztów zarówno ocenianej interwencji jak i leczenia porównawczego.
  - o odmienną metodologię zidentyfikowanych analiz.
  - o uwzględnienie w badaniach dla populacji dorosłych z nowotworami głowy i szyi różnych stadiów choroby, podtypów nowotworów, czynników ryzyka lub związanej z nimi toksyczności i zdarzeń niepożądanych (w przypadku wskazań dla dorosłych wyniki były niespójne lub nie wykazały opłacalności).

### **Aktualne finansowanie wnioskowanej interwencji ze środków publicznych:**

Przedmiotowe świadczenie „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” rozliczane i finansowane jest ze środków płatnika publicznego Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach lecznictwa szpitalnego w zakresie świadczeń wysokospecjalistycznych (Zgodnie z Zarządzeniem nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne). Świadczenie obejmuje:

- zakwaterowanie lub hospitalizację – w zależności od stanu pacjenta (wycena za osobodzień hospitalizacji oraz koszty transportu w przypadku zakwaterowania poza podmiotem działalności leczniczej);
- planowanie leczenia – wycena zależna od wieku pacjenta;
- zabieg radioterapii;

- leczenie zdarzeń niepożądanych – produkt do łącznego wykazywania wraz z hospitalizacją – wycena zależna od ciężkości działań niepożądanych.

Wartość produktów rozliczeniowych (na dzień opracowania raportu) dedykowanych przedmiotowemu świadczeniu wynosi:

- 5.07.01.0000053 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych): 17 004 zł;
- 5.07.01.0000054 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego: 30 004 zł;
- 5.07.01.0000055 – Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku: 43 004 zł.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego:**

Wpływ na budżet płatnika publicznego oszacowano w ramach scenariusza „istniejącego” nie uwzględniającego finansowania protonoterapii ze środków publicznych w analizowanych wskazaniach oraz scenariusza „nowego” zakładającego jej włączenie do koszyka świadczeń gwarantowanych we wskazaniach ujętych w analizie. Szacowana w ramach analizy (z uwagi na przyjęte założenia zarówno w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym”) liczba pacjentów kwalifikujących się do przedmiotowego świadczenia łącznie dla wszystkich wskazań wynosi:

- Populacja pediatryczna: 90 (1. rok), 100 (2. rok) oraz 111 (3. rok);
- Populacja dorosłych: 977 (1. rok), 1 029 (2. rok) oraz 1 085 (3. rok).

Objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy zarówno w ramach wariantu podstawowego analizy jak i analizy wrażliwości. Średni koszt (wariant podstawowy analizy) w przeliczeniu na pacjenta na podstawie przyjętych założeń wynosi:

- Populacja pediatryczna:
  - o Scenariusz „istniejący”: 36 824 zł;
  - o Scenariusz „nowy”: 110 246 zł.
- Populacja dorosłych:
  - o Scenariusz „istniejący”: 25 825 zł;
  - o Scenariusz „nowy”: 71 120 zł.

Koszty wariantu podstawowego scenariusza „nowego” uwzględniającego finansowanie protonoterapii, IMRT i RT stereotaktycznej we wszystkich analizowanych wskazaniach w horyzoncie 3 lat wynoszą:

- Populacja pediatryczna:
  - o 1. rok: 10 914 352 zł;
  - o 2. rok: 12 369 599 zł;
  - o 3. rok: 14 309 928 zł.
- Populacja dorosłych:
  - o 1. rok: 76 432 632 zł;
  - o 2. rok: 84 334 060 zł;
  - o 3. rok: 92 939 577 zł.

W ramach analizy oszacowano koszty inkrementalne przy uwzględnieniu objęcia finansowaniem we wszystkich ocenianych wskazaniach protonoterapii, IMRT i RT stereotaktycznej. W wariantcie podstawowym, w 3. letnim horyzoncie analizy, dodatkowe koszty scenariusza „nowego” w porównaniu do scenariusza „istniejącego” w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych wynoszą:

- Populacja pediatryczna:
  - o 1. rok: 7 268 748 zł;
  - o 2. rok: 8 237 915 zł;

- o 3. rok: 9 530 137 zł.
- Populacja dorosłych:
  - o 1. rok: 48 678 703 zł;
  - o 2. rok: 53 710 995 zł;
  - o 3. rok: 59 191 709 zł.

Koszty inkrementalne (ogółem) wg priorytetów określonych przez MZ również wskazują na dodatkowe koszty we wszystkich latach analizy i wynoszą:

- Populacja pediatryczna:
  - o Priorytet I (wskazanie I–III): 1 534 514 zł (1. rok); 1 776 805 zł (2. rok); 2 099 861 zł (3. rok);
  - o Priorytet II (wskazanie IV–VI): 888 403 zł (1. rok); 1 130 694 zł (2. rok); 1 372 986 zł (3. rok);
  - o Priorytet III (wskazanie VII–IX): 4 845 832 zł (1. rok); 5 330 415 zł (2. rok); 6 057 290 zł (3. rok).
- Populacja dorosłych:
  - o Priorytet I (wskazanie I–III): 1 743 863 zł (1. rok); 1 992 987 zł (2. rok); 2 242 110 zł (3. rok);
  - o Priorytet II (wskazanie IV–VI): 7 075 103 zł (1. rok); 7 872 298 zł (2. rok); 8 719 317 zł (3. rok);
  - o Priorytet III (wskazanie VII–IX): 39 859 736 zł (1. rok); 43 845 710 zł (2. rok); 48 230 281 zł (3. rok).

Wyniki inkrementalne w populacji pediatrycznej i osób dorosłych oceniane oddzielnie dla każdego wskazania oraz dla grup wskazań objętych tym samym priorytetem MZ również wskazują na dodatkowe koszty we wszystkich latach analizy.

Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości w wariancie minimalnym jak i maksymalnym również wskazują na dodatkowe koszty dla płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem terapii protonowej we wszystkich ocenianych wskazaniach.

#### Ograniczenia analizy:

- Parametry uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich.
- W modelu wykorzystano również dane pochodzące z wcześniejszego raportu Agencji dotyczącego rozszerzenia wskazań onkologicznych dla protonoterapii. Raport dotyczy wskazań zbliżonych do wskazań objętych niniejszym zleceniem, istnieje przy tym prawdopodobieństwo pewnych różnic w wartości parametrów z uwagi na odmienne wskazania.
- Mała liczebność populacji docelowej dla niektórych wskazań może potencjalnie wpływać na niepewność oszacowań kosztów.
- Z uwagi na przyjęty w analizie horyzont czasowy (3 lata) nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych ujawniających się po 3 latach od radioterapii. Nie uwzględniono również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w stopniu niższym niż 3.
- W modelu nie uwzględniono ewentualnych różnic w terapii (w tym: czasu napromieniania, liczby cykli, otrzymywanej dawki promieniowania) pomiędzy poszczególnymi wskazaniemiami ujętymi w analizie.
- Analiza nie uwzględnia kosztów: opieki terminalnej (np. kosztów *best supportive care*), kosztów ponoszonych przez pacjenta (np. koszty dojazdów) oraz kosztów społecznych;
- Model nie uwzględnia dostępnej infrastruktury tj. liczby ośrodków protonoterapii funkcjonujących w Polsce oraz maksymalnej wydajności CCB w Krakowie, rozumianej jako maksymalna liczba pacjentów możliwa do leczenia w ramach istniejącej infrastruktury.

#### Analiza zasobów i wykonalności:

- Jedynym ośrodkiem protonoterapii w Polsce jest Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB) funkcjonujące w strukturach Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. Jego model funkcjonowania umożliwia wykorzystanie wiązki protonów w celach terapeutycznych przez inne podmioty lecznicze.
- W CCB ma miejsce jedynie napromienianie zmian nowotworowych wiązką protonów a pozostałe etapy leczenia odbywają się w szpitalach prowadzących terapię pacjenta przy ew. wsparciu CCB.
- Podmiot lecznicze realizujący w 2021 roku świadczenie „terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” to Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. Instytut prowadzi leczenie z wykorzystaniem wiązki protonowej pacjentów dorosłych. Od kwietnia 2019 świadczenie to nie jest realizowane na rzecz pacjentów pediatrycznych.
- W latach 2016–2020 w CCB terapii protonowej poddano łącznie 559 pacjentów, średnio 112 pacjentów w przeliczeniu na rok, w tym pacjentów z rozpoznaniem czerniaka gałki ocznej (w ramach realizacji świadczenia „terapia protonowa nowotworów oka”).
- Obecny zespół oraz możliwości techniczne CCB IFJ PAN umożliwiają pracę w zakresie klinicznym na 2 zmiany i napromienianie pacjentów do 12 godzin dziennie, co przekłada się na liczbę około 50–54 pacjentów dziennie. We wrześniu 2021 roku średnia liczba napromienianych pacjentów wynosiła 18,09/dzień. Rocznie w CCB możliwe jest poddanie zabiegom protonoterapii maksymalnie ok. 340–520 pacjentów.

#### **Podsumowanie i wnioski:**

- Ze względu na zróżnicowany poziom dostępnych dowodów naukowych oraz stopień szczegółowości opisu populacji pacjentów włączanych do badań klinicznych, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe dla wskazań zdefiniowanych zgodnie z kodami ICD-10 przekazanymi przez MZ oraz w wybranych przypadkach (brak dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanego kodami wskazania) wyniki badań uwzględniających szerszą, sugerowaną analizą wytycznych i opiniami ekspertów, populację pacjentów.
- Zebrany materiał dowodowy wskazuje na dostępność niskiej jakości badań (zazwyczaj opis serii przypadków, badania jednoośrodkowe) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii protonowej.
- **Ekspertsi podkreślają trudności w projektowaniu badań z randomizacją w analizowanych grupach pacjentów. W większości analizowane jednostki chorobowe są rzadkimi typami nowotworów, a liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się rocznie to leczenia technologią wnioskowaną to pojedyncze przypadki.**
- Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że protonoterapia może posiadać kilka istotnych zalet w porównaniu do innych technik radioterapii. Są one związane z fizycznymi właściwościami wiązki promieniowania protonowego.
- **W zakresie Priorytetów nr 1 określonych przez MZ** – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania nr 1 (Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2)) odnaleziono dowody nie odnoszą się bezpośrednio do czaszkogardłaków złośliwych.
- **W zakresie Priorytetów nr 2 określonych przez MZ** – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania: oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, gruczolaki przysadki mózgowej oraz nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego populacja oceniana była niejednorodna pod względem histopatologii guzów (zmiany łagodne i złośliwe lub różne stadia zaawansowania).
- **W zakresie Priorytetów nr 3 określonych przez MZ** – nie odnaleziono przeglądów systematycznych do wskazania: chłoniaki Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych



wymagające napromieniania śródpiersia. Dla pozostałych wskazań odnaleziono heterogenne dowody naukowe. Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do analiz wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii jako całości jest niezasadne.

- Profil bezpieczeństwa protonoterapii określano w odnalezionych badaniach jako dobry, w większości badań leczenie protonami nie prowadziło do toksyczności ostrej lub później 4. lub 5. stopnia, również w większości badań nie raportowano występowania nowotworów wtórnych. Jednakże należy wskazać, że okres obserwacji w większości badań był krótki co nie pozwala w pełni ocenić toksyczności później w długim (kilkuletnim) horyzoncie czasu.
- Przegląd analiz ekonomicznych (11 badań) nie dostarczył jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej (opłacalności) terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.
- Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że objęcie finansowaniem terapii protonowej w analizowanych wskazaniach wiąże się z dodatkowymi kosztami wynoszącymi: 10,9 mln zł (1. rok), 12,4 mln zł (2. rok) oraz 14,3 mln zł (3. rok) w kolejnych latach analizy w przypadku populacji pediatrycznej oraz odpowiednio 76,4 mln zł, 84,3 mln zł, 92,9 mln zł w populacji osób dorosłych
- Aktualnie jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym można przeprowadzać napromienianie metodą radioterapii protonowej jest Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (IFJ PAN), który podlega Ministerstwu Edukacji i Nauki. Istniejąca infrastruktura CCB spełnia wymogi stawiane zakładom radioterapii, a aktualnie realizujący radioterapię protonową personel tj. lekarze radioterapeuci, fizycy medyczni, pielęgniarki, technicy elektrodzielniczo-energetyki i sekretarki medyczne zatrudnieni w dwóch podmiotach (w IFJ PAN, albo w Oddziale NIO-PIB w Krakowie).
- Zespół ekspertów wskazuje, że w przypadku wzrostu liczby wskazań finansowanych ze środków publicznych, a tym samym zwiększającej się liczby pacjentów wymagających napromieniania protonami niezbędne jest utworzenie nowych ośrodków protonoterapii w Polsce. Zgodnie z wytycznymi ESTRO – 1 ośrodek powinien przypadać na 8 mln mieszkańców.

# 1. Przedmiot i historia zlecenia

## Przedmiot zlecenia

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w dziewięciu wskazaniach:

- Czaszko gardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2, Priorytet 1);
- Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6, Priorytet 1);
- Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6, Priorytet 1);
- Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9, Priorytet 2);
- Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1, Priorytet 2);
- Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1, Priorytet 2);
- Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne, Priorytet 3);
- Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39, Priorytet 3);
- Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne, Priorytet 3)

## Historia korespondencji i spotkań z Ministerstwem Zdrowia (MZ)

Podstawę podjęcia przedmiotowych prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: DLG.742.11.2021.GK z dnia 22.04.2021 r.).

Celem opracowania analitycznego jest przedstawienie najlepszych, dostępnych dowodów naukowych na zasadność stosowania technologii wnioskowanej w wyżej wymienionych wskazaniach oraz ocena ekonomiczna i analiza wpływu na budżet finansowania technologii wnioskowanej.

W dniu 26.04.2021 r. do Agencji wpłynęło pismo od Ministra Zdrowia (DLG.742.11.2021.GK z dnia 22.04.2021 r.) z prośbą o opracowanie oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w 9 wskazaniach wymienionych powyżej.

W dniu 06.09.2021 r. Agencja zwróciła się do Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: WS.4212.1.2021.ZZK.MKo) z prośbą o udostępnienie „Raportu zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce”, który został opracowany w 2021 r. w ramach prac zespołu eksperckiego powołanego Zarządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 08.11.2019 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw opracowania strategii protonoterapii w Polsce.

Dnia 15.09.2021 r. do Agencji wpłynęło pismo od Podsekretarza Stanu Macieja Miłkowskiego z Ministerstwa Zdrowia (znak pisma: DLG.742.72.2021.GK) z odpowiedzią na pismo z dnia 06.09.2021 r. (znak pisma: WS.4212.1.2021.ZZK.MKo). W wyżej wymienionym piśmie wskazano, że raport przygotowany przez Zespół ds. opracowania strategii protonoterapii w Polsce został przekazany

Ministrowi Zdrowia, lecz nie został udostępniony w związku z czym jest to dokument wewnętrzny i nie podlega udostępnieniu.

Dnia 20.10.2021 r. odbyło się spotkanie Agencji z przedstawicielami Ministerstwa Zdrowia ws. możliwości poszerzenia wybranych wskazań zdefiniowanych przez kody klasyfikacji ICD-10. Podczas dyskusji ustalono, że raport analityczny do zlecenia będzie obejmował analizę wskazań (kodów ICD-10) wskazanych przez Ministra Zdrowia pismem zlecającym. Jednocześnie ustalono, że w przypadku zasadności (opinie ekspertów, przegląd dowodów naukowych) istnieje możliwość poszerzenia wskazań zdefiniowanych ICD-10.

### Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji/spotkania
<b>Powolywanie zespołu eksperckiego</b>	
13.07.2021 4.08.2021	Zespół analityczny wystosował pismo (znak: WS.4212.1.2021.ZZK.MKo) do Prezesa Agencji ws. harmonogramu prac oraz budżetu zadań z propozycją składu eksperckiego przy opracowywaniu oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku. W dniu 4.08.2021 skład zespołu został zaktualizowany i zaakceptowany przez Prezesa AOTMiT.
20.07.2021	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.4212.1.2021.ZZK.ESK) z zaproszeniem do współpracy przy opracowywaniu oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku do następujących ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski, [redacted], prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, [redacted].
20.07.2021- 28.08.2021	Do dnia 28.08.2021 r. otrzymano odpowiedź zawierającą zgodę na współpracę w zakresie przedmiotowego zlecenia od 7 ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski, [redacted], [redacted], prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, [redacted].
20.08.2021- 8.09.2021	Agencja podpisała 7 umów zlecenia z ww. ekspertami tym samym określając ostateczny skład zespołu.
<b>Opinie eksperckie</b>	
5.08.2021- 18.10.2021	Agencja wystosowała pismo (znak: WS.4212.1.2021.ZZK.ESK) wraz z kwestionariuszem opinii do 18 ekspertów w dziedzinach onkologii, radioterapii, fizyki jądrowej z prośbą o wypełnienie kwestionariusza w zakresie zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w 9 nowych wskazaniach. Do dnia 18.10.2021 r. otrzymano 10 odpowiedzi od następujących ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Składowskiego, [redacted], prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, [redacted], dr n. med. Tomasza Filipowskiego oraz [redacted].
14.10.2021- 4.11.2021	Analitycy Agencji zwrócili się do zespołu eksperckiego z prośbą o przedstawienie danych dotyczących wie kości populacji docelowej kwalifikującej się do protonoterapii w analizowanych wskazaniach. Do dnia 04.11.2021 r. otrzymano 3 odpowiedzi od następujących ekspertów: prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, [redacted].
<b>Spotkania zespołu eksperckiego i analitycznego</b>	
21.09.2021 r.	W godzinach 9.00–11:00 odbyło się pierwsze spotkanie zespołu ekspertów z zespołem analitycznym. Spotkanie zostało zorganizowane w formie wideokonferencji za pośrednictwem aplikacji Zoom. W spotkaniu uczestniczyło 6 ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski, [redacted], prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, [redacted] oraz 4 analityków Agencji. Podczas spotkania przedstawiono zakres zlecenia wraz z otoczeniem prawnym dotyczącym oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku w ww. wskazaniach. Kluczowym punktem konsultacji było doprecyzowanie wskazań objętych zleceniem Ministra Zdrowia w zakresie kodów ICD-10. Dodatkowo przedstawiono wstępne informacje dotyczące zebranych dowodów naukowych wraz z omówieniem ograniczeń. W dalszej kolejności ustalono, że po ostatecznej akceptacji zakresu wskazań (kodów ICD-10) przez ekspertów analitycy przekażą tabelę z prośbą o określenie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia protonami w określonych wskazaniach.
10.11.2021 r.	W godzinach 11.00–12:30 odbyło się drugie spotkanie zespołu ekspertów z zespołem analitycznym. Spotkanie zostało zorganizowane w formie wideokonferencji za pośrednictwem aplikacji Zoom. W spotkaniu uczestniczyło 7 ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski, [redacted] oraz 5 analityków Agencji. Podczas spotkania ustalono dane dotyczące populacji kwalifikującej się do protonoterapii w analizowanych wskazaniach na podstawie przygotowanych na prośbę analityków Agencji propozycji oraz zaakceptowano zakres wartości zmiennych wykorzystanych w analizie wpływu na budżet płatnika.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2)

C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych

C75.2 Przewód czaszkowo-gardłowy

#### Definicja problemu zdrowotnego

Czaszkogardlaki to łagodne guzy (I° wg klasyfikacji WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; ang. *World Health Organization*<sup>1, 2</sup>) pochodzenia nabłonkowego zaliczane do guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN)<sup>3</sup>. Występują głównie nadsiodłowo (często zajmują podwzgórze), znacznie rzadziej śródsiodłowo<sup>4</sup>. Złośliwa postać czaszkogardlaka występuje bardzo rzadko i ograniczona jest do czaszkogardlaka szkliwiakowatego<sup>5, 6, 7</sup>. Większość przypadków ulega przekształceniu z postaci łagodnej<sup>8</sup>. Transformacja złośliwa występuje zazwyczaj po wielu nawrotach<sup>9</sup>.

#### Etiologia i patogenez

Czaszkogardlaki powstają z nabłonkowych pozostałości przewodu czaszkowo-gardłowego lub kieszonki Rathkego (typ szkliwiakowaty) albo w wyniku metaplastji resztkowych komórek nabłonka płaskiego przedniego płata przysadki i lejka (typ brodawkowaty)<sup>10</sup>. Ze względu na niską częstość występowania i niskie wskaźniki przeżycia pacjentów ze złośliwą postacią czaszkogardlaków, niewiele wiadomo o patogenezie tej choroby<sup>11</sup>. W przypadku postaci złośliwych przekształconych z pierwotnie

---

<sup>1</sup> I stopień wg tej klasyfikacji oznacza guzy o najmniejszej złośliwości, IV stopień guzy o największej złośliwości.

<sup>2</sup> Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., ... & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2), 97-109.

<sup>3</sup> Nowacki, P. (2009). Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 5(1), 7-12.

<sup>4</sup> *Ibidem*.

<sup>5</sup> Janssens, E., Verhelst, P. J., De Vleeschouwer, S., Van Calenbergh, F., Hauben, E., Politis, C., & Bila, M. (2020). Craniopharyngioma with malignant transformation: A case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 6(3), 100171.

<sup>6</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszkogardlak – epidemiologia, patogenez, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokrynol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>7</sup> Przypis analityka: W literaturze czaszkogardlak szkliwiakowaty oraz brodawkowaty wymieniane są jako warianty histopatologiczne czaszkogardlaków. W obecnej Klasyfikacji Guzów Ośrodkowego Układu Nerwowego WHO, z uwagi na obraz kliniczny, radiologiczny, histopatologiczny, zmiany genetyczne i profil metylacji, klasyfikowane są jako odrębne typy nowotworów. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*.

<sup>8</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>9</sup> Haroon, S., Afzal, A., Zia, S., Ali, S. J., Zia, F., Shamail, F., Irfan, M., & Hashmi, A. A. (2021). Clinicopathological Features of Craniopharyngioma: A 15-Year Study From a Tertiary Care Center in Pakistan. *Cureus*, 13(3), e14153. <https://doi.org/10.7759/cureus.14153>.

<sup>10</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszkogardlak – epidemiologia, patogenez, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokrynol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>11</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

łagodnych zmian istnieje podejrzenie dot. związku z napromienieniem z transformacją nowotworu<sup>12, 13, 14</sup>. Mechanizm transformacji złośliwej w odniesieniu do czaszkoogardlaków jest nadal nieznan. Najczęstsze cechy charakterystyczne u pacjentów z postacią złośliwą to liczne nawroty nowotworowe, resekcje chirurgiczne i cykle radioterapii adjuwantowej<sup>15</sup>.

## Rozpoznawanie

Rzadkie występowanie choroby, niespecyficzne objawy, a także cechy charakterystyczne w badaniu obrazowym, które pokrywają się z łagodnymi czaszkoogardlakami, stanowią wyzwanie w diagnostyce przedoperacyjnej<sup>16</sup>. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego wycinków z materiałów pooperacyjnych<sup>17</sup>. W literaturze nie odnajdujemy ustalonych, jednoznacznych kryteriów rozpoznania, jednakże typowe cechy histopatologiczne są następujące: liczba i rodzaj komórek (gęstość tkanki) (ang. *cellularity*) oraz wzrost objętości jądra w stosunku do cytoplazmy (ang. *nuclear cytoplasmic ratio*), pleomorfizm jądrowy (ang. *nuclear pleomorphism*), jądra hiperchromatyczne (ang. *hyperchromatic nuclei*), zwiększona aktywność mitotyczna lub wyższa ekspresja jądrowego antygenu komórek proliferujących (ang. *proliferating cell nuclear antigen*), martwica skrzepowa (ang. *coagulative necrosis*) oraz inne cechy histologiczne, takie jak utkanie lite (ang. *solid growth pattern*), destrukcja błony podstawnej, wzrost naciekowy (ang. *infiltrative growth*), proliferacja mikronaczyniowa (ang. *microvascular proliferation*) i inne<sup>18</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Niezależnie od postaci czaszkoogardlaka (postać złośliwa przekształcona z pierwotnie łagodnej, łagodna czy złośliwa powstała *de novo*) objawy są zwykle podobne do objawów zmian łagodnych umiejscowionych w okolicy siodła tureckiego<sup>19</sup> i wynikają z położenia guza w sąsiedztwie istotnych struktur mózgowych, takich jak podwzgórze, przysadka, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia tętnicze mózgu<sup>20</sup>. Są to głównie bóle głowy, zaburzenia widzenia, hipopituitarizm, moczówka prosta (ang. *diabetes insipidus*), zmiany stanu psychicznego i porażenie nerwów czaszkowych<sup>21</sup>. U pacjentów ze złośliwą postacią czaszkoogardlaka w badaniu histopatologicznym, oprócz typowych cech przemawiających za złośliwością guza (pleomorfizm komórek, atypia jąder, wzrost aktywności mitotycznej, utrata łagodnej architektury) stwierdzono podwyższony indeks proliferacji Ki67 i silną ekspresję białka p63<sup>22</sup>.

---

<sup>12</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>13</sup> Elarjani, T., Alhuthayl, M., Khairy, S., Alhindi, H., & Kanaan, I. (2021). Malignant Craniopharyngioma: The Effect of Radiation Therapy on Malignant Transformation and Chemotherapy on Survival. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 82(S 02), OD025.

<sup>14</sup> Janssens, E., Verhelst, P. J., De Vleeschouwer, S., Van Calenbergh, F., Hauben, E., Politis, C., & Bila, M. (2020). Craniopharyngioma with malignant transformation: A case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 6(3), 100171.

<sup>15</sup> *Ibidem*.

<sup>16</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>17</sup> *Ibidem*.

<sup>18</sup> *Ibidem*.

<sup>19</sup> *Ibidem*.

<sup>20</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszkoogardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokrynol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>21</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>22</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszkoogardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokrynol. Ped.*, 16(3), 205-220.

Pomimo postępu w technikach neurochirurgicznych i leczeniu guzów, złośliwa postać czaszko gardlaka jest związana z wysoką śmiertelnością nawet po zastosowaniu leczenia multidyscyplinarnego złożonego z chirurgii, radioterapii i suplementacji endokrynologicznej<sup>23</sup>.

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Czaszko gardlak stanowi 2–5% guzów OUN; u dzieci 5,6–14,1%<sup>24</sup>. Częstość występowania czaszko gardlaków w całej populacji szacowana jest na 1–3/100 000, z kolei zapadalność na 0,5–2/mln/rok<sup>25</sup>. W większości są to jednak zmiany o charakterze łagodnym. Postać złośliwa guza jest niezwykle rzadka<sup>26, 27</sup>. W przeglądzie literaturowym z 2020 r., w którym zidentyfikowano 34 opisy przypadków średnia wieku rozpoznania dla raportowanych przypadków (niezależnie czy postać czaszko gardlaka była pierwotnie czy wtórnie złośliwa) wynosiła 30,5 lat (zakres 2,5–70 lat). Stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosił 1:1,2<sup>28</sup>.

### Aktualne postępowanie medyczne

Czaszko gardlaki cechują się skłonnością do niszczenia otaczających struktur (podwzgórze, przysadka, trzecia komora, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, nerwy wzrokowe, naczynia krwionośne), naciekania i tendencją do nawrotów<sup>29, 30</sup>. Z uwagi na lokalizację czaszko gardlaków podstawowym celem leczenia jest ograniczenie uszkodzeń zdrowej tkanki<sup>31</sup>. Leczenie złośliwych postaci czaszko gardlaków jest trudne a rokowanie niekorzystne<sup>32, 33</sup>. Nie ustalono standardowego postępowania terapeutycznego w odniesieniu do postaci złośliwych, a opcje terapeutyczne są ograniczone. Leczenie operacyjne jest nadal terapią pierwszej linii. Celem leczenia chirurgicznego jest całkowita resekcja masy guza. Badania wykazały, że zachowanie lejka przysadki mózgowej w zabiegu operacyjnym nie zapewnia zachowania funkcji endokrynologicznych i zwiększa ryzyko progresji choroby. Radioterapia i chemioterapia po zabiegu wykazują skuteczność u pacjentów w przypadku obecności guza resztkowego (ang. *residual tumor tissue*). Niezależnie od opcji terapeutycznej (zabieg operacyjny czy radioterapia) funkcje endokrynologiczne po zakończeniu leczenia ulegają pogorszeniu, dlatego też hormonalna terapia zastępcza po leczeniu chirurgicznym i radioterapii są ważnym elementem postępowania u leczonych pacjentów<sup>34</sup>. Trwają również badania dot. zastosowania terapii celowanej dabrafenibem w skojarzeniu z trametinibem u pacjentów z łagodną postacią czaszko gardlaka<sup>35</sup>. Mimo, że najczęściej zgłaszane złośliwe postacie czaszko gardlaka to postacie wywodzące się pierwotnie z czaszko gardlaka

<sup>23</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>24</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszko gardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokry nol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>25</sup> *Ibidem*.

<sup>26</sup> *Ibidem*.

<sup>27</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>28</sup> Janssens, E., Verhelst, P. J., De Vleeschouwer, S., Van Calenberg, F., Hauben, E., Politis, C., & Bila, M. (2020). Craniopharyngioma with malignant transformation: A case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 6(3), 100171.

<sup>29</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszko gardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokry nol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>30</sup> Andrysiak-Mamos, E., Sagan, K., Sagan, L., Sowińska-Przepiera, E., & Syrenicz, A. (2018). Cystic lesions of the sellar-suprasellar region—diagnosis and treatment. *Endokry nologia Polska*, 69(2), 212-228.

<sup>31</sup> Cheetham, T., & Wood, C. (2021). Quality of life in craniopharyngioma: sorting out cause from association. *Developmental Medicine & Child Neurology*.

<sup>32</sup> Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszko gardlak – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka klinicznych i obrazowa. *Endokry nol. Ped.*, 16(3), 205-220.

<sup>33</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>34</sup> *Ibidem*.

<sup>35</sup> Andrysiak-Mamos, E., Sagan, K., Sagan, L., Sowińska-Przepiera, E., & Syrenicz, A. (2018). Cystic lesions of the sellar-suprasellar region—diagnosis and treatment. *Endokry nologia Polska*, 69(2), 212-228.

szkliwiakowatego to doniesienia te rzucają nowe światło na kwestię przyszłego leczenia również czaszkogardlaków złośliwych<sup>36</sup>.

## 2.1.2. Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6)

C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka

C69.6 Oczodół (Tkanka łączna oczodołu, Mięśnie zewnętrzne oka, Nerwy obwodowe oczodołu, Tkanka pozagałkowa, Tkanka pozaoczodołowa<sup>37</sup>)

### Definicja problemu zdrowotnego

Mięsaki to heterogeniczna, szeroka grupa rzadkich nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanek miękkich<sup>38, 39, 40</sup>. Z wyjątkiem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (ang. *rhabdomyosarcoma*, RMS), większość to zmiany, dla których w literaturze opisanych jest mniej niż 40–50 przypadków. W związku z powyższym brak jest dowodów naukowych lub są one niewystarczające a zalecenia odnoszące się do terapii mięsaków oczodołu opierają się w dużej mierze na doświadczeniu związanym z mięsakami o innych lokalizacjach<sup>41</sup>.

### Etiologia i patogenez

Etiologia mięsaków nie jest znana, większość przypadków występuje sporadycznie<sup>42</sup>. Uważa się, że na rozwój niektórych postaci mają wpływ następujące czynniki:

- Mutacje germinalne:
  - o nerwiakowlókniakowatość typu 1 (neurofibromatoza typu 1, choroba von Recklinghausena, ang. *neurofibromatosis type I*, NF1);
  - o zespół Li-Fraumeni uwarunkowany mutacją w genie TP53;
  - o zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. *familial adenomatous polyposis*);
- Narażenie na promieniowanie jonizujące;
- Narażenie na kancerogeny takiej jako arsenik, thorotrast, chlorek poliwinylu<sup>43, 44</sup>.

Pierwotne mięsaki oczodołu powstają z różnych komórek mezenchymalnych lub prekursorowych oczodołu, w tym tkanki mięśniowej szkieletowej i gładkiej, tkanki tłuszczowej, komórek

<sup>36</sup> Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. *World neurosurgery*, 135, e194-e201.

<sup>37</sup> Nie obejmuje: kości oczodołu (C41.0).

<sup>38</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Tkanka łączna i tkanki miękkie. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/>, dostęp z 28.07.2021 r.

<sup>39</sup> Dutton, J., Esmaili, B., White, V., Wittekind, C., Sauerwein, W., Demirci, H., Coupland, S., Finger P. (2017). Orbital Sarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chap 70, 841-848. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3\_70.

<sup>40</sup> Fiedorowicz, M., Bartnik, E., Sobczuk, P., Teterycz, P., & Czarnańska, A. M. (2018). Biologia molekularna mięsaków. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 4(6), 386-411.

<sup>41</sup> Dutton, J., Esmaili, B., White, V., Wittekind, C., Sauerwein, W., Demirci, H., Coupland, S., Finger P. (2017). Orbital Sarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chap 70, 841-848. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3\_70.

<sup>42</sup> Popovich, J. R., Kashyap, S., & Cassaro, S. (2021). Sarcoma. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

<sup>43</sup> Ibidem.

<sup>44</sup> Rutkowski, P., Krzemieniecki, K., Bębenek, M., Fijuth, J., Grzesiakowska, U., Jeziorski, A., ... & Świtaj, T. (2019). Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 1, 457-482. Pozyskano z: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp z 28.07.2021 r.

fibroblastycznych, tkanki naczyń krwionośnych, tkanki osłonek nerwów<sup>45</sup>. Do tej kategorii zaliczane są również niektóre guzy o nieustalonym różnicowaniu, takie jak mięsak maziówkowy (ang. *synovial sarcoma*) oraz mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. *alveolar soft part sarcoma*)<sup>46</sup>. Pierwotne mięsaki oczodołu tkanek miękkich mogą różnicować się w kierunku tkanki tłuszczowej (tuszczakomięsak, ang. *liposarcoma*), mięśni prążkowanych (mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, ang. *rhabdomyosarcoma*), mięśni gładkich (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, ang. *leiomyosarcoma*), tkanka łączna włóknista (włókniakomięsak, ang. *fibrosarcoma*), tkanki naczyń krwionośnych (mięsak naczyniowy/naczyniakomięsak, ang. *angiosarcoma*, obłoniak, ang. *hemangiopericytoma*) i nerwu obwodowego (nowotwór osłonek nerwów obwodowych/nerwiak osłonkowy ang. *peripheral nerve sheath tumor*), a także tkanki o niepewnym pochodzeniu<sup>47</sup>.

## Rozpoznawanie

Prawidłowa ocena diagnostyczna mięsaków oczodołu jest trudna z powodu nietypowej prezentacji i dużej liczbie możliwych „naśladowców” (ang. *mimickers*), zarówno w badaniu klinicznym, jak i radiologicznym<sup>48</sup>. Diagnostyka konieczna do wstępnej oceny stopnia zaawansowania powinna obejmować przynajmniej tomografię komputerową (TK) oczodołu z projekcją poprzeczną i czołową oraz zastosowaniem okna kostnego i tkankowego (ang. *tissue and bone window settings*)<sup>49</sup>. Obrazowanie z zastosowaniem RM ze wzmocnieniem pokontrastowym (ang. *gadolinium enhancement*) może być wykonane w celu pogłębienia charakterystyk tkanki. W przypadku zmian przedniej części oczodołu badanie ultrasonograficzne w trybie B-scan jest użyteczne w ocenie rozmiaru, konsystencji i unaczynienia zmiany. Badanie w projekcji/prezentacji A (*A-scan*) może być użyteczne do charakteryzowania makroskopowej (ang. *gross*) struktury histologicznej. W przypadku podejrzenia przerzutów badanie PET/CT – badanie diagnostyczne będące połączeniem klasycznej tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT, TK) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET); może być pomocne w ocenie podstawowej i ocenie postępu leczenia.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rzadkość występowania mięsaków oczodołu, w połączeniu z różnymi typami histologicznymi i ich odmiennymi zachowaniami biologicznymi, utrudnia ocenę charakterystyki klinicznej i wyników leczenia<sup>50</sup>.

Najczęściej występujący mięsak oczodołu u dzieci – mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy – pojawia się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, a średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 8 lat. Obraz kliniczny związany jest z lokalizacją guza pierwotnego, który często znajduje się poza stożkiem, w przedniej lub środkowej części oczodołu. Najczęściej RMS zlokalizowany jest w kwadrancie górnonosowym oczodołu. Pacjenci zwykle zgłaszają się z szybko postępującym jednostronnym wytrzeszczem nieosiosym i obrzękiem okołoczodołowym, który często może przypominać infekcję. Często występują zaburzenia motoryki zewnątrzgałkowej i neuropatia nerwu wzrokowego, fałdy naczyńiówkowe i obrzęk fałdy naczyńiówki i tarczy nerwu obwodowego (ang. *disc oedema*). Zlokalizowany RMS oczodołu daje najkorzystniejsze rokowanie, ze wskaźnikiem przeżycia całkowitego powyżej 90%. Duże badania kliniczne wykazały znaczenie lokalizacji anatomicznej dla całkowitego przeżycia dzieci z RMS. 5-letni wskaźnik całkowitego przeżycia wynosi odpowiednio 59% do 73%, w zależności od wieku. Przerzuty związane są ze złym rokowaniem; 3-letni wskaźniki przeżycia wynosi

---

<sup>45</sup> Dutton, J., Esmali, B., White, V., Wittekind, C., Sauerwein, W., Demirci, H., Coupland, S., Finger P. (2017). *Orbital Sarcoma*. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chap 70, 841-848. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3\_70.

<sup>46</sup> *Ibidem*.

<sup>47</sup> *Ibidem*.

<sup>48</sup> *Ibidem*.

<sup>49</sup> Skan/zdjęcie tkanek miękkich i kości.

<sup>50</sup> Sa, H. S., Rubin, M. L., Ning, J., Li, W., Tetzlaff, M. T., McGovern, S. L., ... & Esmali, B. (2020). Association of T and N Categories of the American Joint Commission on Cancer, With Metastasis and Survival in Patients With Orbital Sarcoma. *JAMA ophthalmology*, 138(4), 374-381.



od 25% do 30% pomimo leczenia multimodalnego. RMS u dorosłych pacjentów charakteryzuje się złym rokowaniem z zajęciem mniej korzystnych lokalizacji anatomicznych i bardziej agresywną chorobą. Terapia multimodalna znacząco zwiększyła 5-letnie wskaźniki przeżycia RMS oczodołu z 30% w latach 70. XX wieku do 90% w zależności od rozległości choroby w momencie rozpoznania, granicy guza, lokalizacji, wieku, histopatologii i odpowiedzi terapeutycznej<sup>51</sup>.

W przypadku mięśniakomięsaków nieprążkowanokomórkowych (ang. *nonrhabdomyosarcoma*) większość pacjentów ma zlokalizowaną chorobę i objawy związane z uciskiem otaczających tkanek<sup>52</sup>. Przeżycie u pacjentów z mięśniakomięsakiem nieprążkowanokomórkowym wydaje się zależne od inwazyjności i wielkości guza, wieku w momencie rozpoznania, lokalizacji guza pierwotnego, marginesach resekcji, wstępnej ocenie resekcyjności (ang. *resectability*) oraz odpowiedzi na radioterapię i chemioterapię<sup>53</sup>.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Mięsaki to niezwykle rzadkie guzy, reprezentujące około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych<sup>54</sup>. Mięsaki zlokalizowane w oczodole stanowią 3–5% guzów oczodołu u dorosłych i 4–7% u dzieci<sup>55</sup>. U dzieci, najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym oczodołu jest mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (ang. *rhabdomyosarcoma*)<sup>56</sup>.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Biorąc pod uwagę niewielki rozmiar oczodołu oraz mając na celu zachowanie wzroku, ruchomości gałki ocznej oraz efekt kosmetyczny (ang. *cosmetic appearance*), jeśli to możliwe, leczenie chirurgiczne przy zachowaniu czystych marginesów wycięcia, w połączeniu z odpowiednią terapią adjuwantową i neoadjuwantową, jest zalecane w większości przypadków<sup>57</sup>. Odpowiedź na chemioterapię i radioterapię różni się w zależności od typu histologicznego<sup>58</sup>. Z terapeutycznego punktu widzenia, mięsaki możemy podzielić na trzy grupy: mięsaki pleomorficzne (czyli inaczej wielopostaciowe), wrzecionowatokomórkowe (nazwa od kształtu komórek) i drobnokomórkowe. W przypadkach mięsaków pleomorficznych i wrzecionowatokomórkowych najistotniejszym elementem leczenia jest leczenie skojarzone (operacyjne usunięcie ogniska choroby oraz ewentualna radioterapia uzupełniająca), natomiast przy rozpoznaniu mięsaka drobnokomórkowego należy zastosować również chemioterapię z uwagi na dużą wrażliwość tych nowotworów na ten rodzaj leczenia<sup>59</sup>.

Terapia multimodalna znacząco zmniejszyła chorobowość i śmiertelność u pacjentów z mięśniakomięsakami prążkowanokomórkowymi. Obecne postępowanie polega na połączeniu biopsji chirurgicznej, resekcji lub leczenia cytoredukcyjnego (ang. *debulking*), a następnie chemioterapii systemowej i radioterapii. Całkowitą resekcję lub maksymalną cytoredukcję można przeprowadzić w początkowym momencie diagnozy, ale pozostaje to kontrowersyjne ze względu na ryzyko

---

<sup>51</sup> Laplant, J., & Cockerham, K. (2021). Primary Malignant Orbital Tumors. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*.

<sup>52</sup> Ore-ofe, O. A., Zaugg, B. E., Dries, D. C., Palmer, C. A., & Patel, B. C. (2017). Undifferentiated nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma of the orbit. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 33(3), e57-e60.

<sup>53</sup> *Ibidem*.

<sup>54</sup> Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025

<sup>55</sup> Sa, H. S., Rubin, M. L., Ning, J., Li, W., Tetzlaff, M. T., McGovern, S. L., ... & Esmali, B. (2020). Association of T and N Categories of the American Joint Commission on Cancer, With Metastasis and Survival in Patients With Orbital Sarcoma. *JAMA ophthalmology*, 138(4), 374-381.

<sup>56</sup> Laplant, J., & Cockerham, K. (2021). Primary Malignant Orbital Tumors. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*.

<sup>57</sup> Dutton, J., Esmali, B., White, V., Wittekind, C., Sauerwein, W., Demirci, H., Coupland, S., Finger P. (2017). Orbital Sarcoma. *AJCC Cancer Staging Manual. Chap 70, 841-848*. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3\_70.

<sup>58</sup> *Ibidem*.

<sup>59</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Tkanka łączna i tkanki miękkie. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/>, dostęp z 28.07.2021 r.

uszkodzenia pobliskich struktur oczodołu, takich jak nerw wzrokowy. W przypadku nawrotu lub niepełnej resekcji często wykonuje się wytrzewienie z usunięciem ściany towarzyszącej<sup>60</sup>.

Mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy słabo reagują na chemioterapię, która wskazana jest w przypadku guzów bez przerzutów i nieoperacyjnych. Guzy te mogą być nawet mniej wrażliwe na radioterapię niż inne mięsaki; może jednak zmniejszyć ryzyko wznowy miejscowej u pacjentów z mikroskopową chorobą resztkową zarówno w guzach o niskim, jak i wysokim stopniu złośliwości. Zabieg operacyjny jest podstawą leczenia z lub bez terapii adjuwantowej. Celem chirurgicznym jest szeroka resekcja guza pierwotnego z marginesami wolnymi od nowotworu większymi niż 1 cm<sup>61</sup>.

### 2.1.3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6)

C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka

C69.6 Oczodół (Tkanka łączna oczodołu, Mięśnie zewnętrzne oka, Nerwy obwodowe oczodołu, Tkanka pozagałkowa, Tkanka pozaoczodołowa<sup>62</sup>)

#### Definicja problemu zdrowotnego

Chłoniaki obejmują niejednorodną grupę nowotworów złośliwych układu chłonnego, które powstają w wyniku proliferacji klonalnej limfocytów<sup>63,64</sup> i należą do nowotworów promieniowrażliwych<sup>65</sup>. Chłoniaki oczodołu to przede wszystkim zmiany o niskim stopniu złośliwości<sup>66, 67</sup>, wolno rozwijające się, powodujące stopniowy wytrzeszcz gałki ocznej, pogorszenie ostrości widzenia, ograniczają mobilność gałki ocznej i podwójne widzenie (diplopię)<sup>68</sup>. Chłoniaki oczodołu stanowią od 1–2% chłoniaków nieziałaczkowych<sup>69,70</sup>, 8–10% procent wszystkich chłoniaków pozawęzłowych<sup>71,72</sup> oraz 50–60% wszystkich chłoniaków przydatków oka<sup>73</sup>.

<sup>60</sup> Laplant, J., & Cockerham, K. (2021). Primary Malignant Orbital Tumors. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*.

<sup>61</sup> Ore-ofe, O. A., Zaugg, B. E., Dries, D. C., Palmer, C. A., & Patel, B. C. (2017). Undifferentiated nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma of the orbit. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 33(3), e57-e60.

<sup>62</sup> Nie obejmuje: kości oczodołu (C41.0).

<sup>63</sup> Jamil, A., & Mukkamalla, S. K. R. (2021). Lymphoma. [Updated 2020 Aug 16]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

<sup>64</sup> Schürch, C. M., Federmann, B., Quintanilla-Martinez, L., & Fend, F. (2018). Tumor heterogeneity in lymphomas: a different breed. *Pathobiology*, 85(1-2), 130-145.

<sup>65</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). Orbital Lymphoma Review of Literature. *IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>66</sup> Chaudhuri, P. R., Biswas, U., Ray, S., Bose, K., Sarkar, A. D., & Dey, A. K. (2021). Ocular Manifestation As Earliest Presentation Of Non-Hodgkin's Lymphoma, Mimicking Multiple Chalazia: A Rare Case Report. *The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society*, 31(2), 82-84.

<sup>67</sup> Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. *Ophthalmology Research: An International Journal*, 18-21.

<sup>68</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. *Surgical neurology international*, 9.

<sup>69</sup> Ibidem.

<sup>70</sup> Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. *Ophthalmology Research: An International Journal*, 18-21.

<sup>71</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. *Surgical neurology international*, 9.

<sup>72</sup> Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. *Ophthalmology Research: An International Journal*, 18-21.

<sup>73</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). Orbital lymphoma. *Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

## Etiologia i patogenez

Większość chłoniaków oczodołu wywodzi się z komórek B. Spośród chłoniaków pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (ang. *extranodal marginal zone B-cell lymphoma*) jest najczęstszym podtypem, następnie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*) oraz chłoniak z komórek płaszcz (ang. *mantle cell lymphoma*)<sup>74</sup>. Wykazano, że chłoniaki oczodołu często poprzedza infekcja *Chlamydia psittaci*<sup>75, 76</sup>.

## Rozpoznawanie

Diagnostykę obrazową w kierunku chłoniaka oczodołu obejmuje badanie TK lub RM i powinna być poprzedzona pełnym badaniem okulistycznym wraz z badaniem ogólnym. Podejrzenie wymaga weryfikacji histopatologicznej pobranego w biopsji materiału<sup>77</sup>. Biopsja powinna obejmować biopsję otwartą – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest niewystarczająca<sup>78</sup>. Pełna ocena stopnia zaawansowania obejmuje również biopsję szpiku kostnego. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku badania histopatologicznego i immunohistochemicznego oraz cytometrii przepływowej<sup>79</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Większość chłoniaków oczodołu to wolnorosnąca masa węzłowa<sup>80</sup>. Do najczęstszych objawów nowotworu należą: wytrzeszcz, podwójne widzenie, obrzęk powieki, ból, zaburzenia ostrości wzroku i ruchomości gałki ocznej (ang. *eye motility and visual restrictions*)<sup>81, 82, 83</sup>. Obustronna lokalizacja chłoniaków oczodołu dotyczy około 5–20%<sup>84, 85, 86</sup>. U 90% pacjentów chłoniak występuje w zlokalizowanej postaci choroby<sup>87</sup>. Rokowanie uzależnione jest od podtypu histologicznego. W dużym badaniu kohortowym obejmującym 797 pacjentów raportowano, że najlepsze rokowania mają pacjenci z pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej z komórek B, z kolei najgorsze – pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszcz<sup>88</sup>. Częstość 5-letnich przeżyć w chłoniaku oczodołu wynosi do 50 do 94%<sup>89</sup>.

<sup>74</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma. Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

<sup>75</sup> Juszczyński, P. (2020). 2.1. Patogeneza nowotworów układu chłonnego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 6(A), 147-170.

<sup>76</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). *Orbital Lymphoma Review of Literature. IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>77</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma. Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

<sup>78</sup> *Ibidem*.

<sup>79</sup> Briscoe, D., Safieh, C., Ton, Y., Shapiro, H., Assia, E. I., & Kidron, D. (2018). *Characteristics of orbital lymphoma: a clinicopathological study of 26 cases. International ophthalmology*, 38(1), 271-277.

<sup>80</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). *A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. Surgical neurology international*, 9.

<sup>81</sup> *Ibidem*.

<sup>82</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). *Orbital Lymphoma Review of Literature. IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>83</sup> Mosallaei-Benjamin, M., & Rosenberg, J. D. (2018). *Orbital Lymphoma. Proceedings of UCLA Health*, 22.

<sup>84</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). *Orbital Lymphoma Review of Literature. IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>85</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). *A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. Surgical neurology international*, 9.

<sup>86</sup> Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). *Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. Ophthalmology Research: An International Journal*, 18-21.

<sup>87</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). *A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. Surgical neurology international*, 9.

<sup>88</sup> Olsen, T. G., Holm, F., Mikkelsen, L. H., Rasmussen, P. K., Coupland, S. E., Esmaili, B., ... & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study. American journal of ophthalmology*, 199, 44-57.

<sup>89</sup> Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). *Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. Ophthalmology Research: An International Journal*, 18-21.

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chłoniaki oczodołu stanowią większość nowotworów oczodołu u dorosłych, jednakże są chorobą rzadką, stanowią mniej niż 1% wszystkich chłoniaków niezziarnicznych. Diagnozowane są głównie u osób starszych<sup>90, 91, 92, 93</sup>. Występują zazwyczaj u pacjentów w wieku 50–70 lat<sup>94, 95</sup>. Rozkład płci jest zróżnicowany w zależności od podtypu<sup>96</sup>. Chłoniaki oczodołu o różnych podtypach histologicznych występują częściej u kobiet lub ich częstość występowania charakteryzuje się równomiernym rozkładem u obu płci, z wyjątkiem chłoniaka z komórek płaszczka występującego częściej u mężczyzn<sup>97, 98</sup>.

Raportowany w populacji południowokoreańskiej standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności wahał się w latach 1999–2016 na poziomie od 0,03 do 0,08 na 100 tys.<sup>99</sup>. W populacji kanadyjskiej pacjentów diagnozowanych w latach 1992–2010 średni, roczny, standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności na chłoniaka oka i przydatków (ang. *ophthalmic lymphomas*) pacjentów wynosił 0,65 na 1 mln. W badaniu tym 60% przypadków stanowiły chłoniaki oczodołu<sup>100</sup>.

## Aktualne postępowanie medyczne

W przypadku pojedynczych zmian o niskim stopniu złośliwości metodą z wyboru w leczeniu chłoniaków oczodołu jest radioterapia<sup>101</sup>. Napromienianie chłoniaka oczodołu jest utrudnione ze względu na sąsiedztwo narządów krytycznych takich jak gałka oczna. Rzadko stosuje się metody chirurgiczne ze względu na ryzyko kalectwa i wyższy niż po radioterapii udział nawrotów miejscowych<sup>102</sup>. Chemioterapia lub chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią powinna być stosowana u pacjentów z chorobą rozsianą i w przypadku chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości<sup>103, 104</sup>. Chemioterapia w pierwszej linii leczenia może być stosowana u pacjentów z chłoniakami strefy brzeżnej z komórek B niskim stopniu złośliwości, u których guz występuje w bliskim sąsiedztwie kluczowych organów (ang. *vital organs*) takich jak gałka oczna. W skojarzeniu z chemioterapią stosowane są leki sterydowe takie jak prednizon. Ze względu na wysokie ryzyko progresji obserwacja jako postępowanie terapeutyczne nie jest zalecana. W leczeniu

---

<sup>90</sup> Olsen, T. G., Holm, F., Mikkelsen, L. H., Rasmussen, P. K., Coupland, S. E., Esmali, B., ... & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study*. *American journal of ophthalmology*, 199, 44-57.

<sup>91</sup> Ahmed, O. M., Ma, A. K., Ahmed, T. M., & Pointdujour-Lim, R. (2020). *Epidemiology, outcomes, and prognostic factors of orbital lymphoma in the United States*. *Orbit*, 39(6), 397-402.

<sup>92</sup> Co może być spowodowane faktem, iż mimo wyraźnych objawów widocznych w badaniu okulistycznym chłoniaki przydatków ocznych powodują stosunkowo nieznaczne dolegliwości, co opóźnia zgłaszanie się chorych do specjalisty. Nowak-Gabryel, M., Rospond-Kubiak, I., Kocięcki, J. (2013). *Chłoniaki narządu wzroku*. *Okulistyka po dyplomie*. 3(1).

<sup>93</sup> Darwich, R., Ghazawi, F. M., Rahme, E., Alghazawi, N., Zubarev, A., Moreau, L., ... & Litvinov, I. V. (2020). *Epidemiology of ophthalmic lymphoma in Canada during 1992–2010*. *British Journal of Ophthalmology*, 104(8), 1176-1180.

<sup>94</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). *A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review*. *Surgical neurology international*, 9.

<sup>95</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). *Orbital Lymphoma Review of Literature*. *IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>96</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma*. *Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

<sup>97</sup> Olsen, T. G., Holm, F., Mikkelsen, L. H., Rasmussen, P. K., Coupland, S. E., Esmali, B., ... & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study*. *American journal of ophthalmology*, 199, 44-57.

<sup>98</sup> Ahmed, O. M., Ma, A. K., Ahmed, T. M., & Pointdujour-Lim, R. (2020). *Epidemiology, outcomes, and prognostic factors of orbital lymphoma in the United States*. *Orbit*, 39(6), 397-402.

<sup>99</sup> Jung, S. K., Lim, J., Yang, S. W., & Won, Y. J. (2020). *Nationwide trends in the incidence of orbital lymphoma from 1999 to 2016 in South Korea*. *British Journal of Ophthalmology*.

<sup>100</sup> Darwich, R., Ghazawi, F. M., Rahme, E., Alghazawi, N., Zubarev, A., Moreau, L., ... & Litvinov, I. V. (2020). *Epidemiology of ophthalmic lymphoma in Canada during 1992–2010*. *British Journal of Ophthalmology*, 104(8), 1176-1180.

<sup>101</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma*. *Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

<sup>102</sup> Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). *A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review*. *Surgical neurology international*, 9.

<sup>103</sup> Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). *Orbital Lymphoma Review of Literature*. *IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.

<sup>104</sup> Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). *Orbital lymphoma*. *Survey of ophthalmology*, 64(1), 45-66.

chłoniaka oczodołu rzadko stosowany jest przeszczep komórek macierzystych lub przeciwciała monoklonalne (immunoterapia).

#### 2.1.4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C70.0, C70.1, C70.9)

C70 – Nowotwór złośliwy opon mózgowo-rdzeniowych

C70.0 – Nowotwór złośliwy opony mózgowe

C70.1 – Nowotwór złośliwy opony rdzeniowe

C70.9 – Nowotwór złośliwy opony, nieokreślone

##### Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory opon mózgowo-rdzeniowych (m.in. oponiaki, najczęstsza grupa nowotworów OUN) stanowią specyficzną grupę procesów onkologicznych, w której lokalizacja i charakter rozrostu ma istotne znaczenie dla objawów klinicznych i rokowania. Oponiaki są łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z warstw oponowych mózgu lub rdzenia kręgowego<sup>105, 106</sup>.

##### Etiologia i patogeneza

Wśród wielu czynników mogących mieć wpływ na wystąpienie oponiaków (środowiskowe, m.in. otyłość, alkoholizm; endogenne: zaburzenia hormonów płciowych; genetyczne; rak piersi) wymienić można uraz głowy, szczególnie przy implementacji ciała obcego, oraz promieniowanie jonizujące. Wpływ pola elektromagnetycznego czy telefonów komórkowych na częstość występowania oponiaków wewnątrzczaszkowych był analizowany, ale nie stwierdzono zależności przyczynowo-skutkowej w tym aspekcie<sup>107, 108</sup>.

Zgodnie z klasyfikacją WHO, wyróżnia się 15 typów oponiaków podzielonych na trzy stopnie złośliwości w zależności od ryzyka ich rozrostu i stopnia agresywności. Większość (9 typów) zaliczono do grupy pierwszej uwzględniającej nowotwory łagodne, 3 typy do grupy drugiej i kolejne 3 do ostatniej, o największym stopniu złośliwości. Szczegółowy podział oponiaków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Typy histologiczne oraz stopnie złośliwości oponiaków.

Oponiaki – I stopień złośliwości	Oponiaki – II stopień złośliwości	Oponiaki – III stopień złośliwości
<ul style="list-style-type: none"><li>• Meningotelialny</li><li>• Włoknisty</li><li>• Przejściowy</li><li>• Piaszczakowaty</li><li>• Naczyniakowaty</li><li>• Drobnotorbielkowy</li><li>• Wydzielniczy</li><li>• Z naciekami limfocytarno-plazmocytarnymi</li><li>• Metaplastyczny</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jasnokomórkowy</li><li>• Struniakowaty</li><li>• Atypowy</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brodawkowaty</li><li>• Pałeczkowaty</li><li>• Anaplastyczny</li></ul>

<sup>105</sup> Alruwaili, A. A., & De Jesus, O. (2020). Meningioma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>106</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Opony mózgowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-opon-mozgowych/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>107</sup> Ibidem.

<sup>108</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Opony mózgowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-opon-mozgowych/>, dostęp z 22.07.2021.

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: American Association of Neurological Surgeons. Pozyskano z: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Meningiomas>, dostęp z 28.09.2021.]

Oponiak często wywodzi się z komórek nabłonkowych pajęczynówki, czyli jednej z opon mózgowo-rdzeniowych. Większość oponiaków jest jednak sporadyczna, łagodna, o powolnym wzroście. Zwykle wykazują jedną lub więcej ogniskowych delecji chromosomowych, jednak złośliwe oponiaki często mają wiele mutacji chromosomalnych<sup>109</sup>. Mutacje w innych *loci* chromosomu 22 lub mutacje innych chromosomów mogące odgrywać pewną rolę w patogenezie oponiaków to np. gen MN1, położony dystalnie do genu NF2 ramienia długiego chromosomu 22, gen w pozycji 22q11 oraz mutacje w obrębie chromosomów 1p, 10q i 14 q. Znaczące jest, że występują one w guzach o wyższym stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO, czyli w oponiakach atypowych i złośliwych<sup>110</sup>.

Wraz z rozwojem nieinwazyjnych technik diagnostycznych wzrasta liczba rozpoznawanych przypadkowo oponiaków, w tym oponiaków mnogich. Oponiaki mnogie to guzy o tej samej budowie morfologicznej, występujące u tej samej osoby<sup>111</sup>.

## Rozpoznawanie

Do rozpoznania oponiaków konieczne jest wykonanie badań obrazowych. Obecnie diagnostyka oponiaków opiera się na badaniu RM i TK. Pomocne jest również badanie radiologiczne<sup>112</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nowotwory opon mózgowych ze względu na różnorodność położenia dają bardzo zróżnicowane objawy, mogą także przebiegać bezobjawowo. Nasilenie symptomów choroby uzależnione jest od wielkości guza i stopnia złośliwości, przykładowo nowotwory III st. złośliwości (wg WHO) rosną diametralnie szybciej i tym samym są bardziej agresywne w zakresie objawów klinicznych (np. zmiany psychiczne, splątanie, zmiany w zachowaniu, etc.). Do najczęstszych objawów należą: bóle głowy, niedowład, nudności (w tym wymioty wczesnoporanne), uogólnione napady padaczkowe, obrzęk tarcz nerwów wzrokowych, bradykardia, senność. Przyczyną wspomnianych bólów głowy może być ciasnota śródczaszkowa, ale również drażnienie przez guz struktur odpowiedzialnych za powstanie wrażeń bólowych<sup>113</sup>.

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

Oponiaki należą do najczęstszych pierwotnych nowotworów OUN. Stanowią średnio, niezależnie od rasy i uwarunkowań geograficznych, 20–28% przypadków w tej grupie nowotworów (przy czym część źródeł wskazuje na szerszy zakres – od 14% do 28%)<sup>114</sup>. Współczynnik chorobowości dla oponiaków wewnątrzczaszkowych waha się pomiędzy 1,5–3,1 przypadków/100 tys. populacji<sup>115</sup>.

Oponiaki występują w każdym wieku, jednak częściej u dorosłych niż u dzieci, a szczyt zachorowalności przypada na 6. lub 7. dekadę życia. Przyjmuje się, że ryzyko zachorowania na oponiaka wzrasta ponad trzykrotnie po 70. r.ż. Oponiaki występują dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, przy czym wskaźnik zachorowań (M:K na 100 tys. osób) waha się od 1:1,4 do 1:2,8.

<sup>109</sup> Alruwaili, A. A., & De Jesus, O. (2020). Meningioma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>110</sup> Stoniewski, P., Dzierżanowski, J., Stempniewicz, M., Beldziński, P., & Michalik, R. (2009). Jednoczesowe występowanie oponiaków dwóch odrębnych przestrzeni anatomicznych: jamy czaszki i kanału kręgowego - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Cancer Surgery - Specjalistyczne Pismo Onkologiczne Online*, 1, 65-69. Pozyskano z: <https://cancersurgery.pl/pdf/200901a10.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>111</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Opony mózgowie. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-opon-mozgowych/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>112</sup> *Ibidem*.

<sup>113</sup> Nowacki, P. (2014). Nowotwory opon mózgowo-rdzeniowych i naczyń. *Neurologia*. Tom 2. ISBN: 9788364153006. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/110,nawotwory-opon-mozgowo-rdzeniowych-i-naczyn>, dostęp z 21.07.2021.

<sup>114</sup> *Ibidem*.

<sup>115</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Opony mózgowie. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-opon-mozgowych/>, dostęp z 22.07.2021.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) 2018<sup>116</sup>, współczynnik standaryzowany (względem populacji Europy) zachorowań na nowotwory złośliwe opon mózgowych (C70) wynosił 0,27/100 tys. osób dla kobiet (71 przypadków w 2018 r.) i 0,14/100 tys. dla mężczyzn (29 przypadków w 2018 r.). Współczynnik zgonów z powodu ww. jednostki chorobowej w 2018 r. szacowano na 0,1/100 tys. osób dla kobiet (36 zgonów) i mężczyzn (21 zgonów).

Wskaźnik 5-letniego przeżycia bez progresji szacuje się odpowiednio na: 95,7% dla 1. stopnia, 81,8% dla 2. stopnia i 46,7% dla 3. stopnia<sup>117</sup>.

Częściowa resekcja guza zapewnia 85% 5-letnie przeżycie całkowite z łagodnym oponiakiem, ale zmniejsza się do 58% w przypadku oponiaków złośliwych.

Stopień zaawansowania oponiaka jest uważany za istotny czynnik prognostyczny u pacjentów poddawanych radioterapii po operacji. Większe wartości wskaźnika przeżywalności 3-letniej były związane z 1. i 2. stopniem złośliwości, natomiast 5-letnie przeżycie całkowite po zastosowaniu radioterapii wynosi około 81% dla 1 st. i 53% dla 2. i 3. stopnia<sup>118</sup>.

### Aktualne postępowanie medyczne

Postępowanie z pacjentami z oponiakiem wymaga zachowania równowagi pomiędzy leczeniem radykalnym (ang. *definitive treatment*) a unikaniem uszkodzeń neurologicznych w wyniku danego leczenia. Wybór optymalnej terapii wymaga uwzględnienia czynników specyficznych dla danego pacjenta (obecność/brak objawów, wiek, choroby współistniejące), lokalizacji oponiaka w odniesieniu do krytycznych struktur i obszarów mózgu oraz charakterystyki histopatologicznej (stopień wg WHO) oponiaka<sup>119</sup>. W zależności od tych cech, wstępne postępowanie u pacjentów z podejrzeniem łagodnego oponiaka (stopień I wg WHO) może obejmować obserwację z seryjnym obrazowaniem, natychmiastową operację lub zabieg chirurgiczny z radioterapią (RT) lub samą RT Często optymalna strategia postępowania powinna być ustalona w ramach zespołu wielodyscyplinarnego<sup>120</sup>.

W przypadku oponiaków najczęściej leczeniem z wyboru jest całkowite chirurgiczne usunięcie guza wraz ze zmienioną oponą w miejscu przyczepu guza. Należy przy tym zauważyć, że lokalizacja i naciekanie otaczających struktur przez guz mogą uniemożliwić całkowite jego usunięcie. W takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie radioterapii, która odgrywa istotną rolę przede wszystkim w przypadku oponiaków złośliwych, po nieradykalnym usunięciu lub oponiaków nieoperacyjnych<sup>121</sup>.

Stan pacjentów po leczeniu oponiaków jest uzależniony głównie od stanu wyjściowego chorego, lokalizacji guza, charakteru jego wzrostu oraz sposobu leczenia. Lokalizacja i charakter wzrostu guza mają wpływ na stan neurologiczny chorego, który w większości przypadków (poza przypadkowymi rozpoznaniem) jest przyczyną diagnostyki. Celem leczenia jest poprawa jakości życia chorego oraz radykalne usunięcie guza. Wystąpienie potencjalnych powikłań po leczeniu operacyjnym uzależnione jest głównie od lokalizacji zmiany rozrostowej. Nawet po całkowitym usunięciu oponiaka pacjenci powinni znajdować się pod opieką poradni neurochirurgicznej i mieć wykonywane kontrolne badania obrazowe<sup>122</sup>.

---

<sup>116</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2018). Dane epidemiologiczne dla C70 w Polsce (zachorowania/zgony). Pozyskano z: [http://onkologia.org.pl/raporty/#!/tabela\\_województwa](http://onkologia.org.pl/raporty/#!/tabela_województwa), dostęp z 22.07.2021.

<sup>117</sup> Alruwaili, A. A., & De Jesus, O. (2020). Meningioma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>118</sup> Ibidem.

<sup>119</sup> Park, J. K., Shih, H. A., & Wen, P. Y. (2017). Management of known or presumed benign (WHO grade I) meningioma. UpToDate, Waltham, MA. Pozyskano z: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-i-meningioma?search=meningioma-&source=search\\_result&selectedTitle=2~105&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-i-meningioma?search=meningioma-&source=search_result&selectedTitle=2~105&usage_type=default&display_rank=2), dostęp z 22.07.2021.

<sup>120</sup> Ibidem.

<sup>121</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Opony mózgowie. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-opon-mozgowych/>, dostęp z 22.07.2021

<sup>122</sup> Ibidem.



## 2.1.5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1)

C75 - Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych

C75.1 - Przysadka gruczołowa

### Definicja problemu zdrowotnego

Gruczolaki przysadki mózgowej są zwykle niezłośliwe, ale są dużym obciążeniem dla pacjentów i systemu opieki zdrowotnej. Stanowią 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych i klinicznie dzieli się je na gruczolaki czynnościowe (powodujące nadmierną produkcję hormonów) oraz gruczolaki nieczynne hormonalnie<sup>123</sup>. Te ostatnie rosną wolno i nie wywołują żadnych objawów czy zmian biochemicznych. Wykrywane są zazwyczaj przypadkowo lub w badaniach autopsyjnych. Duże guzy są zazwyczaj stwierdzane, gdy powodują „efekt masy” (tzn. występowanie zaburzeń widzenia i/lub bólów głowy spowodowanych uciskiem rozrastającej się wewnątrzczaszkowej masy nowotworu) lub udar krwotoczny<sup>124</sup>.

Zgodnie z klasyfikacją WHO 2017<sup>125</sup>, gruczolaki przysadki podzielone zostały na: gruczolaki nieczynne hormonalnie; gruczolaki wydzielające prolaktynę (laktotropowe); gruczolaki wydzielające hormon wzrostu (somatotropinowe); gruczolaki gonadotropinowe (wydzielające folitropinę oraz lutropinę); gruczolaki tyreotropinowe (wydzielające hormon tyreotropowy, TSH); gruczolaki kortykotropinowe (wydzielające adrenokortykotropinę, ACTH) oraz gruczolaki wielohormonalne.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyny gruczolaków przysadki mózgowej nie są do końca znane. Większość z nich ma charakter spontaniczny. Przypadki uwarunkowanych dziedzicznie rodzinnych guzów przysadki występują rzadko<sup>126</sup>. Wśród potencjalnych mutacji genowych przyczyniających się do ich rozwoju wymienia się np. mutacje dotyczące genu *Gsp* [onkogenu kodującego podjednostkę glikoproteiny (ang. *glycoprotein subunit*)], które powodują rozwój gruczolaków somatotropinowych<sup>127</sup>.

### Rozpoznawanie

Guzy przysadki rozpoznaje się na podstawie metod obrazowania (np. RM z użyciem kontrastu gadolinowego pozwala na dokładne uwidocznienie mikrogruczolaków o średnicy  $\geq 3$  mm) i oceny wydzielania hormonów (testy czynnościowe)<sup>128</sup>.

W każdym przypadku stwierdzenia guza okolicy siodła tureckiego w badaniach obrazowych trzeba ocenić czynność hormonalną przysadki. Jeśli guz w tym obszarze ujawniono przypadkowo w badaniu TK, należy wykonać RM (odróżnia on gruczolaka przysadki od torbieli, zmian zapalnych, poudarowych

<sup>123</sup> Pertichetti, M., Seriola, S., Belotti, F., Mattavelli, D., Schreiber, A., Cappelli, C., ... & Doglietto, F. (2020). Pituitary adenomas and neuropsychological status: a systematic literature review. *Neurosurgical review*, 43(4), 1065-1078. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250149/>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>124</sup> Nowakowska, K. (2015). Epidemiologia, klasyfikacja oraz diagnostyka czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki. Pozyskano z: <http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>125</sup> Lopes, M. B. S. (2017). The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathologica*, 134(4), 521-535.

<sup>126</sup> UCLA. (2021). Pituitary and Skull Base Tumor Program. Pituitary Tumor Conditions. Pozyskano z: <http://pituitary.ucla.edu/pituitary-adenomas>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>127</sup> Lleva, R. R., & Inzucchi, S. E. (2011). Diagnosis and management of pituitary adenomas. *Current opinion in oncology*, 23(1), 53-60.

<sup>128</sup> Zgliczyński, W., Płaczekiewicz-Jankowska, E. (2020). Guzy przysadki. [w:] Szczeklik, A., & Gajewski, P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.>, dostęp z 23.07.2021.



czy dysontogenetycznych oraz umożliwia dokładną ocenę wielkości i usytuowania ujawnionej zmiany)<sup>129</sup>.

### **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Objawy gruczolaków przysadki są następstwem czynności hormonalnej guza (zależą od rodzaju wydzielanego hormonu/-ów) oraz „efektu masy” guza (głównie makrogruczolaki, poprzez ekspansję ponadsiódlową mogą uciskać skrzyżowanie nerwów wzrokowych i powodować ubytki w polu widzenia, czasami powodują też objawy niedoczynności przysadki, rzadko objawy zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i ból głowy)<sup>130</sup>.

Przebieg naturalny większości gruczolaków jest łagodny, z niewielką dynamiką wzrostu. Z kolei, u ok. 30% chorych poddanych leczeniu operacyjnemu obserwuje się odrost guza. W niewielkim odsetku (zaledwie kilka procent) guzy są agresywne, oporne na konwencjonalne leczenie farmakologiczne, operacyjne i radioterapię<sup>131</sup>.

Nie istnieją jasne kryteria histologiczne umożliwiające odróżnienie gruczolaka od rzadko występującego raka przysadki – potwierdza go wykazanie przerzutów odległych (mózgowo-rdzeniowych i/lub obwodowych).

Gruczolaki nieczynne hormonalnie zazwyczaj są wykrywane późno, ponieważ nie wywołują widocznych możliwych do stwierdzenia zaburzeń endokrynologicznych. Ich zaawansowana postać doprowadza do uszkodzenia zdrowej tkanki przedniego płata przysadki, powodując tym samym jej niedoczynność. Guzy charakteryzujące się szybkim tempem wzrostu to np. gruczolaki laktotropowe (prolaktynoma) oraz gruczolaki wydzielające ACTH (występujące często u osób młodych). Gruczolaki te są wykrywane dość szybko, dzięki charakterystycznym i wyraźnym objawom klinicznym<sup>132</sup>.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Zwiększona dostępność do badań RM doprowadziła do wzrostu częstości występowania przypadkowo wykrywanych zmian w przysadce mózgowej oraz klinicznie istotnych gruczolaków przysadki. Badania epidemiologiczne wskazują, że wskaźniki zapadalności na gruczolaki przysadki oraz chorobowości ciągle rosną (zapadalność: 3,9–7,4 przypadków na 100 tys. osób rocznie; chorobowość: 76–116 przypadków na 100 tys. osób)<sup>133</sup>.

Wykrywane są ok. dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn i są zazwyczaj stwierdzane w grupie osób między 25. a 50. r.ż., a zdecydowanie rzadziej u pacjentów poniżej 20. r.ż.<sup>134</sup>.

Na podstawie danych klinicznych oraz biopsji chirurgicznych stwierdzono, że najczęściej występującymi gruczolakami przysadki są gruczolaki laktotropowe – wydzielające prolaktynę, stanowiące około 30% wszystkich guzów przysadki<sup>135</sup>. Zapadalność i rozpowszechnienie tej jednostki chorobowej wzrasta, a największą podgrupę pacjentów stanowią młode kobiety z mikroprolaktynomą (mikrogruczolakami)<sup>136</sup>.

Zgodnie z danymi KRN 2018<sup>137</sup>, liczba przypadków zachorowań na C75 – Nowotwór złośliwy innych gruczolów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych w Polsce, wynosiła 22 u kobiet i 30

---

<sup>129</sup> *Ibidem*.

<sup>130</sup> *Ibidem*.

<sup>131</sup> *Ibidem*.

<sup>132</sup> Nowakowska, K. (2015). *Epidemiologia, klasyfikacja oraz diagnostyka czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki*. Pozyskano z: <http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>133</sup> Daly, A. F., & Beckers, A. (2020). *The epidemiology of pituitary adenomas*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 49(3), 347-55.

<sup>134</sup> Nowakowska, K. (2015). *Epidemiologia, klasyfikacja oraz diagnostyka czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki*. Pozyskano z: <http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>135</sup> *Ibidem*.

<sup>136</sup> Daly, A. F., & Beckers, A. (2020). *The epidemiology of pituitary adenomas*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 49(3), 347-55.

<sup>137</sup> *Krajowy Rejestr Nowotworów. (2018). Dane epidemiologiczne dla C75 Nowotwór złośliwy innych gruczolów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych*. Pozyskano z: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_województwa\\_wg\\_wieku](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_województwa_wg_wieku), dostęp z 22.07.2021.

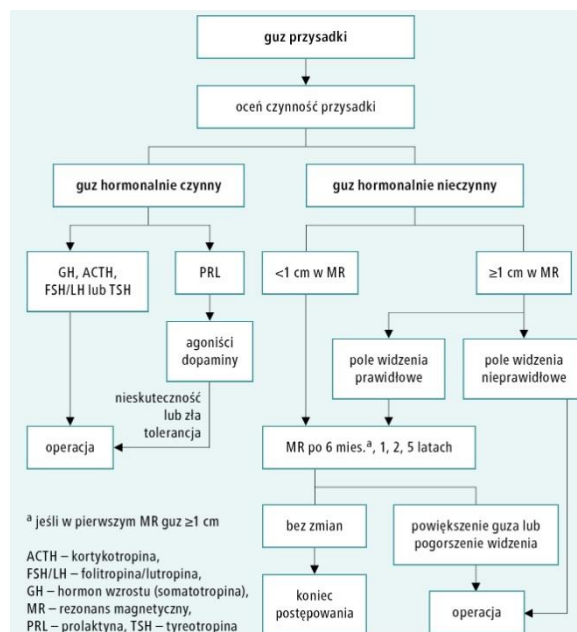
u mężczyzn. W populacji kobiet najwięcej przypadków zdiagnozowano w grupie po 55. r.ż., a poniżej 25. r.ż. nie odnotowano żadnego zachorowania na ww. jednostkę chorobową. W populacji mężczyzn natomiast szczyt zachorowań odnotowano po 60. r.ż., a w grupie poniżej 25. r.ż. zaobserwowano cztery przypadki choroby (w tym jeden w wieku 5–9 lat, jeden w grupie 10–14 lat oraz dwa w grupie 20–24 latków). Należy podkreślić, że ww. polskie dane epidemiologiczne odnoszą się do szerszego zakresu schorzeń niż tylko gruczolaki przysadki mózgowej. Niewielką zapadalność potwierdzają również opinie ekspertów klinicznych wskazujących na pojedyncze przypadki gruczolaków przysadki mózgowej u dzieci i ok. 21–110 przypadków rocznie w populacji dorosłych, jednakże szacunki mogą być obciążone błędem ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej.

### Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia gruczolaków przysadki jest opanowanie objawów, zapobieganie wzrostowi guza oraz utrzymanie (lub zastąpienie) prawidłowej czynności przysadki mózgowej<sup>138</sup>. Kluczowymi metodami nadzoru/kontroli pacjentów chorych są: monitorowanie stanu klinicznego, okresowe oznaczanie stężeń hormonów, regularne wykonywanie badań obrazowych przysadki mózgowej i badanie okulistyczne.

Główną metodą leczenia jest operacja neurochirurgiczna (chirurgia przezklinowa<sup>139</sup>), z wyjątkiem chorych z gruczolakiem laktotropowym, które zwykle poddaje się terapii farmakologicznej. Adjuwantową metodę leczenia może stanowić radioterapia (w tym radiochirurgia stereotaktyczna). Jest najczęściej stosowana w połączeniu z terapią farmakologiczną lub chirurgiczną. Frakcjonowana radioterapia wiązkami zewnętrznymi może zmniejszyć nadmierną produkcję hormonów i zmniejszyć częstość nawrotów danego nowotworu<sup>140</sup>.

Na rysunku poniżej przedstawiono aktualne postępowanie w przypadku rozpoznania guza (gruczolaków) przysadki mózgowej.



Rysunek 1. Zbiorczy algorytm postępowania w guzach przysadki.

[Źródło: Zgliczyński, W., Płaczkiwicz-Jankowska, E. (2020). Guzy przysadki. [w:] Szczeklik, A., & Gajewski, P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4.>, dostęp z 23.07.2021.]

<sup>138</sup> Lleva, R. R., & Inzucchi, S. E. (2011). Diagnosis and management of pituitary adenomas. *Current opinion in oncology*, 23(1), 53-60.

<sup>139</sup> Jane Jr, J. A., Catalino, M. P., & Laws Jr, E. R. (2019). Surgical treatment of pituitary adenomas. *Endotext* [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>140</sup> Ibidem.

## 2.1.6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)

C43 Czerniak złośliwy skóry

C43.2 - Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego

C30 - Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego

C30.1 – Ucho środkowe

### Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego są nowotworami występującymi stosunkowo rzadko<sup>141</sup>. Możliwe jest występowanie zarówno nowotworów złośliwych jak i łagodnych. Do najczęściej spotykanych zalicza się nowotwory pochodzenia nabłonkowego (w szczególności raka podstawnokomórkowego, a następnie raka płaskonabłonkowego). W niektórych przypadkach wynik badania histopatologicznego wskazuje na występowanie czerniaka złośliwego. Spośród nowotworów mezenchymalnych bardzo rzadko spotyka się mięsaka, szpiczaka mnogiego, guzy naczyńniowe złośliwe oraz złośliwą postać przyzwojaka szyjno-bębenkowego<sup>142</sup>.

### Etiologia i patogeneza

Etiologia rozwoju nowotworów ucha nie została do końca poznana<sup>143</sup>. Wśród czynników, które potencjalnie sprzyjają zachorowaniu wymienia się jednak: przewlekłe stany zapalne w uchu środkowym, palenie tytoniu, a w obrębie małżowiny usznej – ekspozycję na promieniowanie UV.

W przypadku przewodu słuchowego zewnętrznego częściej występują nowotwory złośliwe (przede wszystkim rak płaskonabłonkowy oraz rak podstawnokomórkowy, rozwijający się głównie na małżowinie usznej w przypadku jej nadmiernego nasłonecznienia, czasem występuje też czerniak). Najczęstszym nowotworem ucha środkowego jest przyzwojak (inaczej nerwiak przyzwojowy, *paraganglioma*, określane czasem błędnie jako kłębczak). Jest to przeważnie zmiana łagodna, charakteryzująca się powolnym wzrostem<sup>144</sup>. Należy jednak mieć na uwadze, że przyzwojaki mogą tworzyć przerzuty odległe (ok. 10–17% przypadków) a ich wieloogniskowość oraz rzadko występująca zdolność do produkcji katecholamin może prowadzić do stanów zagrażających życiu<sup>145</sup>. Nowotwory złośliwe ucha środkowego mogą rozwijać się z elementów ucha środkowego lub z innych struktur, np. z nosogardła czy ucha zewnętrznego naciekając ucho środkowe. Z uwagi na umiejscowienie rozwój guza prowadzi do szybkiego zajęcia okolicznych kości. Dość często występują także przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz innych sąsiadujących z guzem struktur – chrząstek, ślinianek przyusznych i jamy bębenkowej. Rzadko dochodzi do przerzutów odległych, natomiast w uchu środkowym mogą pojawić się przerzuty komórek nowotworowych z innych narządów.

<sup>141</sup> Niemczyk, K., Karchier, E., Morawski, K., Bartoszewicz, R., & Arcimowicz, P. (2011). Raki ucha w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2004–2008. *Otolaryngologia Polska*, 65(5), 38-45.

<sup>142</sup> Wiatr, M., Składzień, J., & Bielak, T. (2006). Nowotwory złośliwe ucha środkowego i zewnętrznego u chorych powyżej 60 roku życia. *Gerontologia Polska*, 14(3), 130-134. Pozyskano z: <https://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/05/2006-03-2.pdf>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>143</sup> Spławski, B. (2018). Co to jest nowotwór ucha? *Onkologia po Dyplomie 2018:04*. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/onkologia/31119,co-to-jest-nowotwor-ucha>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>144</sup> Zagor, M., Czarnicka, P., Janoska-Jaździk, M. (2017). Nowotwory ucha środkowego. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689.nowotwory-ucha-srodkowego>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>145</sup> Polanowski, P., Kotecka-Blicharz, A., Chmielik, E., Oleś, K., Wygoda, A., Rutkowski, T., Kentnowski, M., Zarudzka, A., Dworzecka, U., Pilecki, B., Dębiec, K., Książniak-Baran, D., Niedziałek, J., Bielań, A., Leś, D., Břewczyński, A., Wojciechowska, U., Składowski, K. (2018). Paragangliomas of the head and neck region. *Nowotwory J Oncol* 2018; 68: 132–139.

Czerniak jest nowotworem złośliwym powstałym w wyniku złośliwej transformacji melanocytów<sup>146</sup>. Około 10% do 25% czerniaków występuje w okolicy głowy i szyi, natomiast czerniak ucha stanowi od 8 do 11% tych przypadków. Czerniak ucha zewnętrznego jest schorzeniem bardzo rzadkim, a wczesna diagnoza i leczenie mają kluczowe znaczenie dla przeżycia pacjenta. Zazwyczaj lokalizuje się go na skórze obrąbka lub grobelki ucha zewnętrznego<sup>147</sup>. Najczęściej dotyka osoby w 6. dekadzie życia, przy czym występuje głównie w populacji mężczyzn. Wczesne rozpoznanie ma bezpośredni wpływ na przeżycie pacjenta.

## Rozpoznawanie

W celu postawienia odpowiedniej diagnozy nowotworu ucha środkowego przeprowadzany jest wywiad i badanie otolaryngologiczne oraz badania obrazowe (TK celem ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu i RM celem uzupełnienia informacji uzyskanych w wyniku TK). Pobranie wycinków (zwykle przez błonę bębenkową) do badania histopatologicznego jest możliwe w trakcie operacji. W przypadku podejrzenia przyzwrołka biopsja może być potencjalnie obarczona wysokim ryzykiem ze względu na silne unaczynienie guza. Dodatkowo wykonuje się RTG klatki piersiowej celem wykluczenia przerzutów odległych (pomimo ich niskiego ryzyka)<sup>148</sup>.

Wśród pozostałych świadczeń możliwych do wykonania w kierunku prawidłowego rozpoznania choroby wskazuje się m.in. audiometrię tonalną, konsultację neurologiczną lub okulistyczną i badanie drożności tętnicy szyjnej wewnętrznej – USG doppler, angiografia naczyń szyjnych<sup>149</sup>.

Rozpoznanie nowotworów ucha zewnętrznego, w tym czerniaka złośliwego, nie stanowi zwykle istotnego problemu klinicznego<sup>150</sup>. Podobnie jak w przypadku nowotworów ucha środkowego przeprowadzane jest badanie otolaryngologiczne i pobranie wycinka tkanek, które są niezbędne do ustalenia rozpoznania. Ostateczną diagnozę stawia się na podstawie histopatologii wycinka, a badaniem pomocniczym jest TK<sup>151</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nowotwory ucha charakteryzują się zróżnicowanymi objawami klinicznymi w zależności od ich charakteru, lokalizacji i stopnia zaawansowania.

Nowotwory złośliwe ucha zewnętrznego – małżowiny usznej są dobrze widoczne w postaci zgrubienia, owrzodzenia lub ewidentnego guza, dlatego też są łatwe do wykrycia we wczesnym stadium zaawansowania. Oprócz tego wśród objawów wymienia się wyciek krwisty/ropny z ucha czy niedosłuch z powodu zatkania przewodu słuchowego zewnętrznego przez masę guza<sup>152</sup>. Czerniak złośliwy ucha jest rzadko spotykany i charakteryzuje się guzem barwy brązowej, rozwijającym się na podłożu znamion barwnikowych i cechującym zwykle szybkim wzrostem oraz powstawaniem przerzutów.

Objawy nowotworów ucha środkowego zależą od wielkości zmiany, jej umiejscowienia oraz naciekania sąsiadujących struktur (ucho wewnętrzne, nerw VII). Przebieg naturalny nowotworów złośliwych ucha

<sup>146</sup> Zito, P. M., & Scharf, R. (2021). Cancer, melanoma of the head and neck. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jun 23. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513248/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>147</sup> Niemczyk, K., Karchier, E., Morawski, K., Bartoszewicz, R., & Arcimowicz, P. (2011). Raki ucha w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2004–2008. *Otolaryngologia Polska*, 65(5), 38-45.

<sup>148</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Ucho środkowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>149</sup> Szałowski, B. (2018). Co to jest nowotwór ucha? *Onkologia po Dyplomie* 2018:04. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/onkologia/31119,co-to-jest-nowotwor-ucha>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>150</sup> Wiatr, M., Składzień, J., & Bielak, T. (2006). Nowotwory złośliwe ucha środkowego i zewnętrznego u chorych powyżej 60 roku życia. *Gerontologia Polska*, 14(3), 130-134. Pozyskano z: <https://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/05/2006-03-2.pdf>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>151</sup> Zagor, M., Czarnicka, P., Janoska-Jaździk, M. (2017). Nowotwory ucha zewnętrznego. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/106290.nowotwory-ucha-zewnetrznego>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>152</sup> UMED. (2017). Łódzki Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. Pozyskano z: <https://profilaktyka.umed.lodz.pl/nowotwory-zlosliwe-ucha-zewnetrznego-i-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

środkowego wyróżnia się wzrostem miejscowym. Dość wcześnie dochodzi do zajęcia kości i bardzo częste są przerzuty do węzłów chłonnych, rzadko natomiast dochodzi do przerzutów odległych. Do głównych objawów raka ucha środkowego zalicza się: zaburzenia słuchu, krwawienia lub wycieki z ucha bezbarwnej/ropnej treści. Nasilone dolegliwości bólowe i zawroty głowy, a także uszkodzenie nerwu twarzowego (opadanie kącika ust, utrata mrugania, zamykania oka, marszczenia czoła) świadczą zazwyczaj o znacznym zaawansowaniu nowotworu<sup>153</sup>. W przypadku przyzwojaków typowym objawem jest pulsujący lub ciągły szum uszny. Ich lokalizacja w jamie bębenkowej powoduje: niedosłuch przewodzeniowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, uczucie pełności w uchu, wycieki uszne (w tym krwawienie z przewodu słuchowego zewnętrznego). U chorych z dużą masą guza występuje też dysfunkcja nerwów czaszkowych: językowo-gardłowego (IX), błędnego (X), dodatkowego (XI), podjęzykowego (XII)<sup>154, 155</sup>.

Rokowanie w przypadku nowotworów złośliwych ucha środkowego to ok. 40% przeżyć 5-letnich. Odsetek ten przekracza 60% pod warunkiem całkowitego usunięcia nowotworu z zastosowaniem chemio- i radioterapii. W przypadku przyzwojaka rokowanie uzależnione jest od stopnia zaawansowania i naciekania lokalnych struktur<sup>156, 157</sup>.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Zmiany nowotworowe w uchu środkowym, w porównaniu z innymi guzami głowy i szyi, występują bardzo rzadko. Wzrost częstości zachorowania występuje wraz z wiekiem ze szczytem zapadalności w 8. dekadzie życia. Natomiast nowotwory łagodne najczęściej diagnozowane są u osób w 5. i 6. dekadzie życia. Najczęstszym jest przyzwojak, który występuje częściej (3 do 6 razy) u kobiet, natomiast nowotwory złośliwe ucha środkowego występują ze zbliżoną częstością u obu płci<sup>158</sup>.

Szacuje się, że czerniak ucha stanowi 7–13% wszystkich czerniaków skóry głowy i szyi<sup>159</sup>. Najczęściej dotyka populacji mężczyzn po 60. r.ż.

W Polsce stwierdzanych jest kilkadziesiąt przypadków nowotworów ucha środkowego rocznie<sup>160</sup>.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Postępowaniem z wyboru w leczeniu nowotworu złośliwego ucha środkowego jest leczenie chirurgiczne, bardzo często uzupełniane radioterapią lub chemioterapią. Możliwe jest także zastosowanie wyłącznie radioterapii, a w przypadku zmian łagodnych, nie powodujących dokuczliwych objawów – także leczenie zachowawcze lub obserwacja<sup>161</sup>. W przypadku wczesnego stopnia zaawansowania możliwe jest wykonywanie ograniczonych, oszczędzających tkanki usunięć, natomiast w bardziej zaawansowanych stadiach wykonywane są rozległe zabiegi operacyjne polegające na

<sup>153</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Ucho środkowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>154</sup> Zagor, M., Czarnecka, P., Janoska-Jaździk, M. (2017). Nowotwory ucha środkowego. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689,nowotwory-ucha-srodkowego>, dostęp z 30.09.2021.

<sup>155</sup> Polanowski, P., Kotecka-Blicharz, A., Chmielik, E., Oleś, K., Wygoda, A., Rutkowski, T., Kentnowski, M., Zarudzka, A., Dworzecka, U., Pilecki, B., Dębiec, K., Książniak-Baran, D., Niedziałek, J., Bieliń, A., Leś, D., Brewczyński, A., Wojciechowska, U., Składowski, K. (2018). Paragangliomas of the head and neck region. *Nowotwory J Oncol* 2018; 68: 132–139.

<sup>156</sup> Zagor, M., Czarnecka, P., Janoska-Jaździk, M. (2017). Nowotwory ucha środkowego. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689,nowotwory-ucha-srodkowego>, dostęp z 30.09.2021.

<sup>157</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Ucho środkowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>158</sup> Zagor, M., Czarnecka, P., Janoska-Jaździk, M. (2017). Nowotwory ucha środkowego. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689,nowotwory-ucha-srodkowego>, dostęp z 30.09.2021.

<sup>159</sup> Sawyer, J. D., Wilson, M. L., & Neumeister, M. W. (2018). A systematic review of surgical management of melanoma of the external ear. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 6(4).

<sup>160</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Ucho środkowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>161</sup> Polanowski, P., Kotecka-Blicharz, A., Chmielik, E., Oleś, K., Wygoda, A., Rutkowski, T., Kentnowski, M., Zarudzka, A., Dworzecka, U., Pilecki, B., Dębiec, K., Książniak-Baran, D., Niedziałek, J., Bieliń, A., Leś, D., Brewczyński, A., Wojciechowska, U., Składowski, K. (2018). Paragangliomas of the head and neck region. *Nowotwory J Oncol* 2018; 68: 132–139.



usunięciu części lub całości kości skroniowej (petrosektomia). W razie dość często obserwowanych wątpliwości co do całkowitego usunięcia nowotworu, stosuje się uzupełniającą radioterapię<sup>162</sup>.

Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego, rozważa się głównie napromienianie, choć najczęściej z założeniem jedynie leczenia objawów choroby.

W przypadku czerniaka ucha, nie ma jednoznacznego protokołu leczenia, istnieje jednak tendencja do przyjmowania podejścia chirurgicznego ze zmniejszonymi marginesami resekcji. W przypadku czerniaka przewodu słuchowego może być wymagana resekcja kości skroniowej<sup>163</sup>. Wśród potencjalnych zabiegów terapeutycznych w zakresie czerniaka wskazuje się też wykonanie parotidektomii lub operacji Crile'a<sup>164</sup>.

### **2.1.7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (ICD-10: różne)**

#### **Definicja problemu zdrowotnego**

Efekt terapeutyczny radioterapii zależy między innymi od wielkości dawki zadanej w obszar tarczowy<sup>165</sup>. Jednakże ograniczeniem są narządy krytyczne, które znajdują się w pobliżu napromienianej zmiany. Nie jest możliwe napromieniowanie wyłącznie obszaru guza nowotworowego, a obszar wysokiej dawki obejmuje także zdrowe tkanki znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie nowotworu. Przekroczenie dawek tolerancji w tych obszarach może skutkować powikłaniami popromiennymi<sup>166</sup>.

Narząd krytyczny (ang. *organ at risk*) to narząd, który znajduje się w bliskim sąsiedztwie z obszarem napromienianym, a jego tolerancja na dawkę jest niższa niż dawka zadana na obszar kliniczny CTC (ang. *clinical target volume*).

W niniejszym przypadku kryterium wskazań do radioterapii protonowej nie jest patomorfologiczny typ nowotworu, a jego lokalizacja w bezpośrednim sąsiedztwie struktur krytycznych, który ogranicza lub uniemożliwia podanie adekwatnej całkowitej dawki napromieniania.

Do nowotworów, w których optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych należą między innymi nowotwory o lokalizacji okołomózgowej (m. in. czaszko gardłaki, mięsaki oczodołu, chłoniaki oczodołu, oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego, gruczolaki przysadki mózgowej), mięsaki Ewinga w miednicy lub kręgosłupie.

#### **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Część powikłań po napromienianiu ma charakter odwracalny, natomiast niektóre mogą być stałe, nieodwracalne. Jednym z niepożądanych efektów radioterapii jest wyidukowany wtórny nowotwór<sup>167</sup>.

Powikłania można również podzielić ze względu na czas ich wystąpienia. Powikłania wczesne mogą pojawić się podczas trwania seansu radioterapeutycznego i zazwyczaj mają charakter odwracalny. Powikłania wczesne dotyczą tkanek, których komórki stale się mnożą, czyli szpiku kostnego oraz

---

<sup>162</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Ucho środkowe. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>163</sup> Zito, P. M., & Scharf, R. (2021). Cancer, melanoma of the head and neck. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jun 23. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513248/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>164</sup> Niemczyk, K., Karchier, E., Morawski, K., Bartoszewicz, R., & Arcimowicz, P. (2011). Raki ucha w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2004–2008. *Otolaryngologia Polska*, 65(5), 38-45.

<sup>165</sup> Kliniczny obszar tarczowy - granice tkanek mogące zawierać mikroskopowe ogniska raka. Planowany obszar tarczowy (PTV, *planning target volume*) – do obszaru guza i klinicznego obszaru tarczowego dodawany jest margines w celu uzyskania planowanego obszaru tarczowego.

<sup>166</sup> Bujko, K. (2010). Podstawy radioterapii. *Gastroenterologia Kliniczna 2010*, tom 2, nr 4, 121–126.

<sup>167</sup> Wójcik, D. (2017). Narządy krytyczne oraz ocena wczesnych i późnych powikłań po napromienianiu całego ciała. *Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science 2017*;14(4):96-103.

wszystkich nabłonków. Powikłania późne mogą rozwinąć się dopiero po pewnym czasie (po kilku miesiącach lub latach). Aktywacja wczesnych oraz późnych powikłań popromiennych zależy od trzech podstawowych czynników: rodzaju i wielkości dawki zadanej, warunków napromieniania oraz od cech biologicznych napromienianego narządu<sup>168</sup>.

Progiem akceptowalności uszkodzenia tkanek zdrowych czy narządów krytycznych jest dawka tolerancji, czyli dawka powodująca do 5% uszkodzeń tkanek zdrowych w czasie 5 lat od napromieniania. Jedynie dla rdzenia kręgowego poziom uszkodzeń nie powinien przekraczać 1%<sup>169</sup>.

Przykładowo w przypadku rozrostowych nowotworów krwiotwórczych, u których zaleca się przeprowadzenie przeszczepu szpiku kostnego, wykonuje się leczenie przygotowawcze w postaci napromienienia całego ciała techniką TBI (ang. *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. Podczas procedury TBI napromieniane jest całe ciało pacjenta. Narządy takie jak jama ustna, mózg, soczewka oka, serce, wątroba, nerki, pęcherz moczowy, jelita oraz męskie i żeńskie narządy płciowe objęte zostają wysoką dawką terapeutyczną. Jedynie płuca przy napromienianiu pól przednio-tylnych i tylnoprzodnich zabezpieczone są przed przez osłonę wytopioną ze stopu Wooda (materiału silnie pochłaniającego promieniowanie jonizujące)<sup>170</sup>.

W celu lepszej ochrony narządów krytycznych lub lepszego dopasowania do kształtu zmiany nowotworowej wykorzystuje się modyfikatory wiązki takie jak osłony indywidualne, kliny czy bolusy<sup>171</sup>.

Do narządów, których wrażliwość na napromienianie ogranicza podanie wysokiej dawki, należą między innymi: rdzeń kręgowy, płuca, nerki, naczynia wieńcowe. Przekroczenie dawek tolerancji w tych narządach może prowadzić do tetraplegii, zgonu z powodu niewydolności oddechowej, niewydolności nerek czy zawału serca<sup>172</sup>.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Dokładne zaplanowanie i precyzyjne dostarczenie dawki do objętości docelowej oraz oszczędzenie narządów prawidłowych są kluczowymi elementami radioterapii.

Obecnie najczęściej stosuje się radioterapię przy użyciu fotonów i elektronów. Celem leczenia zmian nowotworowych jest ich całkowite usunięcie, przy maksymalnym oszczędzeniu tkanek otaczających, dlatego poszukuje się coraz dokładniejszych metod leczenia do których zalicza się między innymi protonoterapia<sup>173</sup>.

W procesie terapeutycznym przy zastosowaniu technik: konformalnej radioterapii trójwymiarowej (3DCRT, *three-dimensional conformal radiation therapy*), techniki modulowanej intensywności wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*), radioterapii łukami dynamicznymi (VMAT, *volumetric modulated arc therapy*), zwana również *Arc Therapy* lub *Rapid Arc* ze względu na sposób dostarczenia dawki oraz charakterystykę promieniowania jonizującego, niemożliwym jest uzyskanie tak dużego gradientu dawki poza guzem jak w przypadku brachyterapii lub protonoterapii.

Jednym z elementów przygotowania pacjenta do terapii jest okonturowanie tkanek i narządów krytycznych.

---

<sup>168</sup> *Ibidem*.

<sup>169</sup> Buszko, A. (2013). *Cele, zadania i metody radioterapii na przykładzie Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie*. Pozyskano z: <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mj/MTJ-W-wa/A-Buszko-Opracowanie-2b.pdf>, dostęp z 29.07.2021.

<sup>170</sup> Wójcik, D. (2017). *Narządy krytyczne oraz ocena wczesnych i późnych powikłań po napromienianiu całego ciała*. *Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science* 2017;14(4):96-103.

<sup>171</sup> Buszko, A. (2013). *Cele, zadania i metody radioterapii na przykładzie Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie*. Pozyskano z: <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mj/MTJ-W-wa/A-Buszko-Opracowanie-2b.pdf>, dostęp z 29.07.2021.

<sup>172</sup> Bujko, K. (2010). *Podstawy radioterapii*. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010, tom 2, nr 4, 121–126.

<sup>173</sup> Nowak, A. (2016). *Ośrodki protonoterapii w Polsce i na świecie*. *Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science* 2016;13(3):58-63.

W przypadku protonoterapii istnieje możliwość precyzyjnego podania dużej dawki terapeutycznej w ograniczonej objętości tarczowej, z równoczesną ochroną zdrowych tkanek i narządów krytycznych (poprzez ograniczenie dawki i objętości otrzymującej niską dawkę). Protonoterapia umożliwia zatem bezpieczną eskalację dawki w ograniczonej objętości tarczowej (ang. *Planning Target Volume*, PTV), co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów o niskiej promieniowrażliwości.

W sytuacji planowania zastosowania terapii protonowej podczas którego określa się wiele parametrów, jednym z istotnych elementów jest wskazanie ograniczenia dawki dla narządów wrażliwych (ang. *organs at risk*, OAR) (np. górna granica średniej dawki, maksymalna dopuszczalna dawka punktowa i/lub krytyczna objętość OAR, która nie może otrzymać dawki powyżej określonego limitu).

W przypadku nowotworów o niskiej radiowrażliwości, gdy wymagane jest podanie wysokiej dawki promieniowania stosowanie np. terapii fotonowej jest ograniczone lub niemożliwe ze względu na sąsiedztwo struktur krytycznych. Przykładem mogą być nowotwory głowy i szyi, które wykazują bliskość struktur takich jak pień mózgu i rdzeń kręgowy, które limitują podanie skutecznej dawki.

Tym samym między innymi wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) wskazują, że terapia protonowa powinna być rozważana, gdy radioterapia fotonowa nie spełnia wymagań dotyczących ograniczenia dawki na obszar zdrowej tkanki. W nowotworach głowy i szyi, NCCN również zaleca stosowanie IMRT lub radioterapię konformalną 3D, aby zminimalizować dawkę promieniowania na narządy krytyczne<sup>174</sup>.

Narządy młodych osób są bardziej narażone na popromienne działania niepożądane. Im wyższa dawka zadana i im większa objętość napromienienia tym prawdopodobieństwo rozwoju powikłań w wieku dziecięcym jest większe. Dlatego też zaleca się, aby dawka u dzieci była nieco niższa niż u osób dorosłych<sup>175</sup>.

W literaturze można znaleźć zalecenia odnoszące się do zalecanych wielkości dawek frakcyjnych i tolerancji dla narządów krytycznych po radioterapii zarówno dla populacji dorosłych jak i dzieci.

## **2.1.8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39)**

C30-C39 Nowotwory złośliwe układu oddechowego i narządów klatki piersiowej

*C30 Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego*

*C31 Nowotwór złośliwy zatok przynosowych*

*C32 Nowotwór złośliwy krtani*

*C33 Nowotwór złośliwy tchawicy*

*C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca*

*C37 Nowotwór złośliwy grasicy*

*C38 Nowotwór złośliwy serca, śródpiersia i opłucnej*

*Nie obejmuje: międzybłoniak (C45.-)*

*C39 Nowotwór złośliwy o innym i bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie układu oddechowego i narządów klatki piersiowej.*

*Nie obejmuje: narządy klatki piersiowej BNO (C76.1); narządy wewnątrz klatki piersiowej BNO (C76.1)*

<sup>174</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/RPT/AOTMiT\\_OT\\_430\\_7\\_rozszerzenie\\_wskazan\\_2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/RPT/AOTMiT_OT_430_7_rozszerzenie_wskazan_2018.pdf), dostęp z 2.08.2021.

<sup>175</sup> Wójcik, D. (2017). Narządy krytyczne oraz ocena wczesnych i późnych powikłań po napromienianiu całego ciała. Zeszyty Naukowe WCO, *Letters in Oncology Science* 2017;14(4):96-103.



## Definicja problemu zdrowotnego

Chłoniak Hodgkinga (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL) jest rzadkim monoklonalnym nowotworem limfoidalnym charakteryzującym się następującymi czterema cechami:

- HL zwykle występuje u młodych dorosłych,
- zwykle pojawia się w węzłach chłonnych szyjnych,
- obejmuje rozproszone duże jednojądrzaste komórki Hodgkinga i wielojądrowe komórki Reeda-Sternberga, otoczone skupiskiem nienowotworowych komórek odczynowych,
- charakterystyczne komórki nowotworowe są często otoczone przez limfocyty T<sup>176</sup>.

Chłoniak Hodgkinga ma doskonałe ogólne rokowanie z około 80% wskaźnikiem wyleczeń. HL dzieli się na dwie odrębne kategorie, które wykazują różne cechy patologiczne i kliniczne: klasyczny chłoniak Hodgkinga i chłoniak Hodgkinga z przewagą limfocytów, guzkowy (ang. *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*, NLP-HL). Klasyczny chłoniak Hodgkinga stanowi około 95% HL<sup>177</sup>.

Chłoniaki nie-Hodgkinga (ang. *non-Hodkin lymphoma*, NHL), w przeszłości zwane nieziarniczymi<sup>178</sup>, są grupą nowotworów złośliwych tkanek limfatycznych pochodzących z prekursorów komórek B, dojrzałych komórek B, prekursorów komórek T i dojrzałych komórek T<sup>179</sup>. Kategoria ta obejmuje różne podtypy, o różnej epidemiologii, etiologii, różnych cechach immunofenotypowych, genetycznych i klinicznych oraz różniących się odpowiedzią na leczenie. Chłoniaki nie-Hodgkinga można podzielić w oparciu o przebieg choroby na dwie grupy, „indolentne” i „agresywne”<sup>180</sup>.

## Etiologia i patogenez

Dokładna etiologia chłoniaka Hodgkinga nie jest znana. Zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka Hodgkinga występuje w zakażeniu Epsteina-Barra (ang. *Epstein-Barr virus*, EBV), chorobach autoimmunologicznych i immunosupresji. Istnieją również dowody na rodzinne predyspozycje do występowania HL<sup>181</sup>.

Powstawanie chłoniaków nie-Hodgkinga może być związane z różnymi przyczynami takimi jak infekcje, czynniki środowiskowe, niedobory odporności oraz przewlekłe stany zapalne<sup>182</sup>. Ryzyko mogą zwiększać infekcje takie jak:

- zakażenie wirusem Epstein-Barra (EBV), wirusem T-limfotropowy (HTLV-1), ludzkim wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C virus*, HCV), bakterią *Helicobacter pylori*, leki (fenytoina, digoksyna, antagoniści czynnika martwicy nowotworów – ang. *tumor necrosis factor*, TNF),
- organiczne substancje chemiczne, pestycydy, herbicydy fenoksytowe, środki konserwujące drewno, pył, barwniki do włosów, rozpuszczalniki, chemioterapia i ekspozycja na promieniowanie jonizujące,

---

<sup>176</sup> Kaseb, H., & Babiker, H. M. (2021). *Hodgkin Lymphoma*. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>, dostęp z 30.07.2021.

<sup>177</sup> Ibidem.

<sup>178</sup> Prochorec-Sobieszek, M. (2020). *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Pozyskano z: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.2.Klasyfikacja\\_i\\_kryteria\\_diagnostyczne\\_nowotworow\\_ukladu\\_c\\_hlonnego\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_c_hlonnego_200520.pdf), dostęp z 09.08.2021.

<sup>179</sup> Sapkota, S., & Shaikh, H. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma*. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>180</sup> Ibidem.

<sup>181</sup> Kaseb, H., & Babiker, H. M. (2021). *Hodgkin Lymphoma*. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>, dostęp z 30.07.2021.

<sup>182</sup> Sapkota, S., & Shaikh, H. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma*. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, dostęp z 02.08.2021.

- zespół Wiskotta i Aldricha, zespół SCID (ciężki złożony niedobór odporności, ang. *severe combined immunodeficiency*), indukowane stany niedoboru odporności, takie jak podawanie leków immunosupresyjnych, AIDS,
- choroby z autogresji, tj. zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie tarczycy – choroba Hashimoto, celiakia<sup>183</sup>.

## Rozpoznawanie

**Chłoniak Hodgkina:** Podstawą rozpoznania HL jest ocena histopatologiczna materiału biopsyjnego z węzła chłonnego lub innego podejrzanego organu<sup>184</sup>. Testy laboratoryjne obejmują morfologię krwi z kompletnym panelem metabolicznym, odczyn Biernackiego (OB), badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV. Poziom dehydrogenazy mleczanowej koreluje z wielkością guza/ masą nowotworu. Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej może sugerować zajęcie wątroby lub kości. Stężenie cytokin IL-6, IL-10 oraz rozpuszczalnej formy białka CD25 (sCD25, ang. *soluble* CD25) w surowicy koreluje z objawami ogólnymi i rokowaniem. RTG klatki piersiowej, TK klatki piersiowej/brzucha/miednicy i skany PET/CT mogą pomóc w ocenie zaawansowania choroby. Badanie PET-CT jest obecnie standardem w ocenie odpowiedzi na leczenie HL i większości chłoniaków.

**Chłoniak nie-Hodgkina:** Diagnostyka w kierunku chłoniaków nieziarnicznych powinna obejmować: morfologię krwi, badania biochemiczne, badania obrazowe (zazwyczaj TK szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy lub PET, w szczególnych przypadkach RM mózgu i rdzenia kręgowego lub badanie USG jąder), biopsję węzłów chłonnych lub tkanek, punkcja lędźwiowa (ang. *lumbar puncture*; u pacjentów z wysokim ryzykiem zajęcia OUN), badanie immunofenotypu węzłów chłonnych, oraz aspiracja i biopsja szpiku kostnego<sup>185</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Każdy podtyp chłoniaka Hodgkina ma odrębne cechy kliniczne. Podstawowym objawem jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia)<sup>186</sup>. Chłoniak Hodgkina może zajmować węzły chłonne w dowolnej lokalizacji. Najczęstsza pierwotna lokalizacja HL obejmuje węzły chłonne górnej połowy ciała – na szyi, w dołach pachowych, w okolicy nadobojczykowej oraz w śródpiersiu (wewnątrz klatki piersiowej)<sup>187</sup>. Powiększenie węzłów chłonnych może przebiegać bez żadnych innych dolegliwości. Do tzw. objawów B (nieswoiste objawy ogólne występujące u ok. 30% pacjentów) zalicza się gorączka powyżej 38°C, nocne poty oraz utrata masy ciała, ból węzłów chłonnych po wypiciu alkoholu, świąd skóry<sup>188</sup>. Duża masa węzłowa w śródpiersiu może powodować uporczywy kaszel, duszność oraz objawy zespołu żyły czczej górnej<sup>189</sup>. Lokalizacja pozawęzłowa HL rzadko występuje.

Początkowo choroba szerzy się przez ciągłość na przyległe okolice, drogą krwionośną do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych. Bez leczenia 5 lat przeżywa około 5% chorych<sup>190</sup>.

W przypadku chłoniaków nie-Hodgkina u pacjentów występują gorączka, utrata masy ciała oraz nocne poty (objawy B). Systemowe objawy B są częstsze u pacjentów z NHL o wysokim stopniu złośliwości.

<sup>183</sup> *Ibidem*.

<sup>184</sup> Kaseb, H., & Babiker, H. M. (2021). *Hodgkin Lymphoma*. *StatPearls [Internet]*. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>, dostęp z 30.07.2021.

<sup>185</sup> Sapkota, S., & Shaikh, H. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma*. *StatPearls [Internet]*. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>186</sup> Wróbel, T. (2020). 2.17. Chłoniak Hodgkina. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 6(A), 505-523.

<sup>187</sup> Encyklopedia PWN. (2017). Co to jest ziarnica złośliwa? Pozyskano z: <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/co-to-jest-ziarnica-zlosliwa:5728494.html>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>188</sup> Meder, J. (2020). Chłoniak Hodgkina. Szczeklik, A., & Gajewski, P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14.>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>189</sup> Wróbel, T. (2020). 2.17. Chłoniak Hodgkina. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 6(A), 505-523.

<sup>190</sup> Meder, J. (2020). Chłoniak Hodgkina. Szczeklik, A., & Gajewski, P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14.>, dostęp z 02.08.2021.

U ponad 2/3 pacjentów występuje niebolesna limfadenopatia obwodowa. Narastające i słabnące epizody limfadenopatii wraz z innymi objawami można zaobserwować u pacjentów z NHL o niskim stopniu złośliwości. Obraz kliniczny NHL jest zróżnicowany w zależności od lokalizacji miejsc zajętych przez nowotwór. Zajęcie śródpiersia może być obserwowane w pierwotnym śródpiersiowym chłoniaku z dużych komórek B (ang. *mediastinal large B-cell lymphoma*) lub w przypadku wtórnego rozsiewu nowotworu. U tych pacjentów może występować uporczywy kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej, zespół żyły głównej górnej lub brak objawów<sup>191</sup>.

NHL indolentne występują głównie u osób starszych. Zwykle od początku przebiegają z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku oraz często z zajęciem wątroby i śledziony; rzadko występują objawy ogólne. Progresja objawów jest powolna. Chłoniaki te mogą transformować w chłoniaki agresywne. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat. W przypadku chłoniaków agresywnych chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy<sup>192</sup>.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1. Szczyt zachorowań obserwuje się w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia<sup>193</sup>.

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 3–5% wszystkich nowotworów. Zapadalność na NHL jest zróżnicowana geograficznie i wynosi 2–18 zachorowań na 100 tys. przypadków rocznie. W Europie i Ameryce Północnej przeważają chłoniaki wywodzące się z linii B (86%). Liczba zachorowań rośnie z wiekiem. W populacji po 65. r.ż. wynosi 68 przypadków na 100 tys. rocznie. Średni wiek chorych to 60–65 lat.<sup>194</sup>

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Zarówno HL jak i NHL ja i należą do grupy nowotworów o najwyższej promieniowrażliwości<sup>195</sup>. Radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (bulky), zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu<sup>196</sup>.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku HL zależy w dużej mierze od charakterystyki histologicznej, stopnia zaawansowania choroby oraz obecności lub braku czynników prognostycznych. Postępowanie terapeutyczne prowadzi się z intencją wyleczenia. Celem jest również kontrola krótko i długoterminowych powikłań.

U pacjentów z niskim stopniem zaawansowania (I–IIA) bez niekorzystnych czynników rokowniczych stosuje się krótkie cykle leczenia, zazwyczaj dwoma cyklami ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), a następnie radioterapię ograniczoną do ognisk zajętych przez chorobę (ang. *restricted involved-field radiation therapy*, IFRT). U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi takimi jak: masa nowotworowa w śródpiersiu (ang. *bulky mediastinal disease*), wysokie OB, rozprzestrzenienie pozawęzłowe stosuje się dłuższe cykle leczenia (4–6 cykli), następnie IFRT z zastosowaniem wyższej dawki napromieniania. U pacjentów z chorobą zaawansowaną (IIB–IV) można stosować różne schematy chemioterapeutyczne (na przykład schemat BEACOPP tj. bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon. w dawkach eskalowanych i Stanford V tj. doksorubicyna, winblastyna, chlorometyna, winkrystyna,

<sup>191</sup> Sapkota, S., & Shaikh, H. (2021). Non-Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>192</sup> Warzocha, K. (2020). Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13.>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>193</sup> Wróbel, T. (2020). 2.17. Chłoniak Hodgkina. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 6(A), 505-523.

<sup>194</sup> Wróbel, T. (2011). Chłoniaki nieziarnicze. Dmoszyńska, W.A., Dmoszyńska, A. (Red.), *Hematologia* (s. 510-531). Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/700,chloniaki-nieziarnicze>, dostęp z 03.08.2021.

<sup>195</sup> Szymański, P. (2021). Radioterapia. Pozyskano z: [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/84770.radioterapia](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/84770.radioterapia), dostęp z 2.08.2021.

<sup>196</sup> Kaseb, H., & Babiker, H. M. (2021). Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>, dostęp z 30.07.2021.

bleomycyna, etopozyd, prednizon); standard opieki dla większości pacjentów stanowi schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna).

Stosowanie radioterapii u pacjentów HL nie przynosi ogólnych korzyści. Pomimo wysokiej promieniowrażliwości chłoniaków i wysokich wskaźników wyleczeń u pacjentów leczonych RT w I linii ok. 10% pacjentów z HL jest opornych na leczenie pierwotne (ang. *refractory*). U 30% pacjentów występuje nawrót choroby (ang. *relapse*) po uzyskaniu całkowitej remisji. Standardem opieki u większości pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie jest chemioterapia wysokodawkowa a następnie, autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous stem cell transplant*, alloSCT). U pacjentów po niepowodzeniu leczenia alloSCT opcje leczenia obejmują: brentuksymab vedotin, Przeciwciała anty-PD-1, niemieloblastyczny przeszczep allogeniczny lub udział w badaniach klinicznych<sup>197</sup>.

Leczenie chłoniaków nieziarniczych uzależnione jest od podtypu, stopnia zaawansowania, cech histopatologicznych nowotworu oraz objawów. Najczęstsze postępowanie terapeutyczne obejmuje: chemioterapię, radioterapię, immunoterapię, przeszczep komórek macierzystych, rzadziej chirurgię. Chemoimmunoterapia, np. rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną. Radioterapia jest stosowana u pacjentów z chłoniakami o wczesnym stopniu zaawansowania (I i II). U pacjentów z guzem o znacznej masie (ang. *bulky disease*) w II stopniu zaawansowania, oraz w III i IV stopniu zaawansowania stosowana jest chemioterapia wraz z immunoterapią, terapia celowana, a w niektórych przypadkach radioterapia<sup>198</sup>.

### **2.1.9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne)**

#### **Definicja problemu zdrowotnego**

Nowotwory złośliwe jamy nosowej, zatok przynosowych występują rzadko i stanowią ok 3% wszystkich nowotworów złośliwych głowy i szyi<sup>199,200</sup>. Stanowią grupę nowotworów, którą charakteryzują zróżnicowanie histologiczne<sup>201</sup> i zróżnicowanie zachowania biologicznego<sup>202</sup>.

Nowotwory złośliwe gardła obejmują nowotwory części ustnej gardła, części kraniowej gardła oraz części nosowej gardła<sup>203,204</sup>. Diagnostyka i leczenie tych nowotworów uzależniona jest od lokalizacji. Rak części nosowej gardła oraz części kraniowej należą do rzadziej występujących nowotworów<sup>205</sup>.

#### **Etiologia i patogeneza**

---

<sup>197</sup> Sapkota, S., & Shaikh, H. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma*. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, dostęp z 02.08.2021.

<sup>198</sup> *Ibidem*.

<sup>199</sup> Mody, M. D., & Saba, N. F. (2020). *Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment*. *Current treatment options in oncology*, 21(1), 1-14.

<sup>200</sup> Devi, C. P., Devi, K. M., Kumar, P., & Amrutha Sindhu, R. V. (2019). *Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses*. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 23(3), 378–382. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_300\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_300_18).

<sup>201</sup> *Ibidem*.

<sup>202</sup> Khoury, T., Jang, D., Carrau, R., Ready, N., Barak, I., & Hachem, R. A. (2019, February). *Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review*. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 9, No. 2, pp. 212-219).

<sup>203</sup> Cedars-Sinai. (2021). *Pharyngeal Cancer*. Pozyskano z: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>204</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). *Gardło. Rak części ustnej gardła*. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>205</sup> *Ibidem*.



W patogenezie guzów jamy nosowej i zatok przynosowych bierze udział wiele czynników ryzyka. Do najczęstszych należą stosowanie tytoniu i alkoholu. Wiele badań sugeruje, że wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*, HPV), narażenie na zanieczyszczenie powietrza i chemikalia w miejscu pracy mogą zwiększać ryzyko rozwoju tych nowotworów<sup>206</sup>.

Guzy te mogą mieć pochodzenie nabłonkowe (raki) lub mezenchymalne (mięsaki). W rzeczywistości substratami do ich rozwoju mogą być różne tkanki pokrywające jamy nosowe i zatoki przynosowe, takie jak nabłonek błony śluzowej, nabłonek gruczołów surowiczych, tkanki mezenchymalne, chrząstki, tkanki nerwowe/neuroektodermalne, komórki krwiotwórcze i limfoidalne oraz aparat zębopochodny. Guzy nabłonkowe są najczęstszą postacią i wywodzą się z wyściółki nabłonka, dodatkowych gruczołów ślinowych, tkanki neuroendokrynnej i nabłonka węchowego. Odwrotnie, guzy mezenchymalne wywodzą się z tkanki podtrzymującej<sup>207</sup>.

Najczęściej występującym nowotworem złośliwym nosa i zatok przynosowych jest rak. Wśród nich najczęściej spotykany to rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*). Spotykane są też inne odmiany raka w tej lokalizacji jak: gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) rak podstawnokomórkowy, nerwiak węchowy zarodkowy (ang. *olfactory neuroblastoma*), czerniak (ang. *melanoma*), chłoniak (ang. *lymphoma*) i mięsak (ang. *sarcoma*)<sup>208</sup>.

Nowotwory złośliwe gardła wywodzą się z komórek nabłonka odpowiednio umiejscowionych w części ustnej gardła, części krtańowej i części nosowej<sup>209</sup>. Do czynników ryzyka zachorowania na raka gardła należą: picie alkoholu i palenie tytoniu<sup>210, 211</sup>, żucie tytoniu lub ziaren betelu<sup>212</sup>, zakażenie HPV<sup>213, 214</sup>. W części przypadków obserwowane jest współistnienie zachorowań z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr<sup>215, 216</sup>. Ponadto większą liczbę zachorowań stwierdza się w grupie osób po 65. roku życia, mężczyzn<sup>217, 218, 219</sup>, osób rasy czarnej oraz narażonych na kontakt z niklem, azbestem i oparami kwasu siarkowego<sup>220</sup>.

---

<sup>206</sup> Konopelko, M., Padała, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>207</sup> Bracigliano, A., Tatangelo, F., Perri, F., Di Lorenzo, G., Tafuto, R., Ottaiano, A., ... & Tafuto, S. (2021). Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. *Current Oncology*, 28(4), 2420-2438.

<sup>208</sup> Konopelko, M., Padała, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>209</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>210</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>211</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>212</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>213</sup> *Ibidem*.

<sup>214</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>215</sup> Cedars-Sinai. (2021). Pharyngeal Cancer. Pozyskano z: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>216</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>217</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>218</sup> Cedars-Sinai. (2021). Pharyngeal Cancer. Pozyskano z: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>219</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/>, dostęp z 09.08.2021.

<sup>220</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

## Rozpoznawanie

Badanie pacjenta obejmuje badanie fizykalne nosa i jamy ustnej za pomocą rynoskopu lub endoskopu. Ponadto diagnostyka musi obejmować badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa i/lub RM<sup>221</sup>. Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne wycinka z guza. Często badanie histopatologiczne poszerzone jest o diagnostykę immunohistochemiczną w przypadku wykrywania rzadko występujących guzów<sup>222</sup>.

Diagnostyka onkologiczna raka gardła oprócz badania podmiotowego (wywiad lekarski) i ogólnego badania lekarskiego obejmuje badanie laryngologiczne<sup>223</sup>. Szczególną rolę odgrywa laryngoskopia pośrednia przy użyciu lusterka kraniowego i bezpośrednia<sup>224</sup>. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego drogą biopsji wycinkowej w trakcie bezpośredniego wziernikowania narządu (badanie direkoskopowe lub fiberoskopowe)<sup>225</sup>.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Guzy jamy nosowej i zatok przynosowych zwykle rozwijają się powoli. Ze względu na powstawanie w jamach wypełnionych powietrzem guzy wykrywane są najczęściej w stadium zaawansowanym. Objawy guzów w tym rejonie, takie jak niedrożność nosa, bóle głowy, katar, osłabienie węchu, krwawiąca wydzielina, zmęczenie, ból zębów, utrata wzroku czy deficyty neurologiczne są niespecyficzne<sup>226, 227</sup>. We wczesnym stadium guzy mogą być błędnie diagnozowane jako przewlekłe stany zapalne<sup>228</sup>.

Rokowanie u pacjentów z nowotworami złośliwymi przestrzeni zatokowo-nosowej jest niekorzystne. Szacowane w badaniach populacyjnych przeżycie 5-letnie wynosi 46% do 67%. Wskaźnik nawrotów w tej grupie pacjentów szacuje się na 44% do 58%<sup>229</sup>.

Jednym z pierwszych objawów raka gardła jest bezbolesna zmiana w górnej części szyi. Inne objawy obejmują dowolne z następujących symptomów: obrzęk szyi, uporczywe bóle głowy, przekrwienie nosa (zablokowany nos), ból twarzy, krwotok z nosa, zaburzenia słuchu, dzwonienie w uszach (szumy)<sup>230</sup>. Inne objawy towarzyszące nowotworom gardła mogą obejmować: zmianę brzmienia głosu, uczucie zatkania nosa, uporczywe krwawienia z nosa, trudności w oddychaniu przez nos, zatykanie się jednego ucha, zwłaszcza przy połykaniu, chrypka, trudności w połykaniu, uczucie przeszkody w obrębie gardła, uporczywy ból gardła, ból ucha, wyczuwalne zgrubienie w obrębie szyi, kaszel, problemy

---

<sup>221</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>222</sup> Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. (2021). Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej. Działalność lecznicza. Nowotwory zatok przynosowych i jam nosa. Pozyskano z: <https://www.wl.cm.umk.pl/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej/dzialalnosc-lecznicza/onkologia/3379-2/>, dostęp z 5.08.2021.

<sup>223</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>224</sup> Zwrotnik Raka. (2018). Rak krtani rak gardła objawy i leczenie. Pozyskano z: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>225</sup> *Ibidem*.

<sup>226</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>227</sup> Devi, C. P., Devi, K. M., Kumar, P., & Amrutha Sindhu, R. V. (2019). Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 23(3), 378–382. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_300\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_300_18).

<sup>228</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>229</sup> Lehrich, B. M., Yasaka, T. M., Goshtasbi, K., & Kuan, E. C. (2021). Outcomes of Primary Versus Salvage Surgery for Sinonasal Malignancies: A Population-Based Analysis. *The Laryngoscope*, 131(3), E710-E718.

<sup>230</sup> Cedars-Sinai. (2021). Pharyngeal Cancer. Pozyskano z: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html>, dostęp z 06.08.2021.

z oddychaniem, niewyjaśniona utrata masy ciała<sup>231</sup>. Objawy te są nieswoiste, a wiele osób nie zgłasza żadnych symptomów<sup>232</sup>.

Rokowanie w raku gardła zależy od zaawansowania klinicznego i lokalizacji. Najlepsze wyniki leczenia osiąga się w raku głośni i gardła, gdzie przy ruchomych fałdach głosowych odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 90%. W przypadku raka krtani okolicy nagłośniowej u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych 5-letnie przeżycie wynosi około 80% (przy zajętych węzłach 40%). Nowotwór gardła okolicy podgłośniowej cechuje się gorszym rokowaniem<sup>233</sup>.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Częstość występowania złośliwych nowotworów jamy nosowej i zatok przynosowych cechuje zróżnicowanie geograficzne. Nowotwory te występują częściej w obrębie Azji (w szczególności Japonii) i Afryce Południowej. Stosunek częstości występowania tych nowotworów u mężczyzn i kobiet wynosi 1,8:1 i jest najczęściej diagnozowany u pacjentów w wieku od 50 do 70 lat. Szacuje się, że rocznie w Polsce diagnozuje się 160 nowych przypadków<sup>234</sup>. Szacuje się, że wskaźniki przeżycia dla stadium I lub stadium II zaawansowania wynoszą ponad 60%. Wskaźnik przeżycia dla stadium III wynosi 50%, a dla stadium IV tylko 35%<sup>235</sup>.

Krtani jest najczęstszą lokalizacją nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi. W Polsce rak krtani i gardła stanowi 4% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,5% nowotworów u kobiet<sup>236</sup>.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Możliwość leczenia guzów nosa i zatok przynosowych jest uzależniona od różnych czynników, takich jak: stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM (ang. *tumour, nodule, metastasis*), histologia i resekcyjność. Chirurgia, radioterapia i chemioterapia to główne opcje leczenia, stosowane osobno lub w połączeniu<sup>237</sup>. Podstawą leczenia pozostaje leczenie chirurgiczne<sup>238</sup>. Operacyjność guzów z uwagi na lokalizację w bliskim położeniu oraz utajoną inwazję struktur krytycznych takich jak oczodół, nerwy czaszkowe, tętnice szyjne i mózg, pozostaje ograniczona<sup>239</sup>. Leczenie nowotworów złośliwych w I i II stopniu zaawansowania zależy od jego lokalizacji. Leczenie może obejmować tylko radioterapię lub zabieg chirurgiczny z lub bez radioterapii uzupełniającej. Leczenie III i IV stopnia zaawansowania zależy również od lokalizacji, ale leczenie zwykle wymaga leczenia skojarzonego obejmującego chirurgię i radioterapię, a czasem również chemioterapii<sup>240</sup>. Istnieje wiele technik chirurgicznych. Resekcja czaszkowo-twarzowa jest główną metodą resekcji guzów. Jednak częściej stosuje się operacje z dostępu wewnątrznosowego jako skuteczną alternatywę z równoważnymi wynikami

<sup>231</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>232</sup> Cedars-Sinai. (2021). Pharyngeal Cancer. Pozyskano z: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>233</sup> Zwrotnik Raka. (2018). Rak krtani rak gardła objawy i leczenie. Pozyskano z: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/>, dostęp z 5.08.2021.

<sup>234</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>235</sup> Ibidem.

<sup>236</sup> Zwrotnik Raka. (2018). Rak krtani rak gardła objawy i leczenie. Pozyskano z: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/>, dostęp z 5.08.2021.

<sup>237</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>238</sup> Khoury, T., Jang, D., Carrau, R., Ready, N., Barak, I., & Hachem, R. A. (2019, February). Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review. *In International forum of allergy & rhinology* (Vol. 9, No. 2, pp. 212-219).

<sup>239</sup> Lehrich, B. M., Yasaka, T. M., Goshtasbi, K., & Kuan, E. C. (2021). Outcomes of Primary Versus Salvage Surgery for Sinonasal Malignancies: A Population-Based Analysis. *The Laryngoscope*, 131(3), E710-E718.

<sup>240</sup> Konopelko, M., Padala, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

leczenia<sup>241</sup>. Inną opcją leczenia guzów zatok przynosowych jest radioterapia. W niektórych przypadkach radioterapia może być główną opcją leczenia. Jednak w przypadku nowotworów złośliwych jamy nosowej i przynosowej najczęściej stosuje się ją w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym, jako radioterapię przedoperacyjną lub radioterapię pooperacyjną, która jest najczęstszym protokołem leczenia<sup>242</sup>. Chemioterapia nie jest opcją w I linii leczenia. Zwykle może być stosowana w leczeniu multimodalnym. Sugeruje się, że chemioterapia w skojarzeniu z chirurgią i radioterapią może przynosić największe efekty w terapii nowotworów nabłonkowych. Ta opcja leczenia jest zwykle stosowana w przypadku nieoperacyjnych, nawracających guzów z przerzutami lub bez przerzutów. W przypadku zaawansowanych, nieresekcyjnych guzów możliwości leczenia są ograniczone. Leczenie paliatywne to połączenie chirurgii, radioterapii i chemioterapii. Skupia się na poprawie jakości życia<sup>243</sup>.

Podobnie jak w przypadku innych raków głowy i szyi, chorzy na niezaawansowanego raka krtani lub gardła mogą być leczeni operacyjnie, jak i napromienianiem. Zaawansowany miejscowy rak gardła wymaga leczenia skojarzonego (operacji i radioterapii bądź radiochemioterapii). Radioterapia u pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór gardła, pozwala uzyskać wyleczenia miejscowe na poziomie 75–95% u chorych na raka głośni i nadgłośni w stopniu T1-2<sup>244</sup>.

Do głównych technik stosowanych w leczeniu raka gardła należą leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia. W zależności od rodzaju, umiejscowienia oraz zaawansowania nowotworu, odpowiednie leczenie może obejmować jedną z nich lub kombinację kilku metod<sup>245</sup>. Rola leczenia operacyjnego jest w głównej mierze uzależniona od umiejscowienia zmian nowotworowych. W zależności od lokalizacji oraz rozmiarów guza, stosuje się różne zabiegi operacyjne. Często leczenie chirurgiczne łączy się z napromienianiem wykonywanym przed lub po operacji. U chorych, u których doszło do powstania przerzutów raka gardła w węzłach chłonnych szyi, może być konieczne usunięcie wszystkich węzłów chłonnych szyi<sup>246</sup>. W niektórych mało zaawansowanych przypadkach raka gardła, możliwe jest wyleczenie choroby przy użyciu wyłącznie radioterapii. Radioterapia jest nieodłącznym elementem leczenia raka gardła. W przypadku nowotworu nosowej części gardła jest to podstawowy sposób leczenia, natomiast gdy ma on lokalizację krtaniową, stosuje się ją zazwyczaj jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, przed lub po operacji. Dodatkowym leczeniem, uzupełniającym możliwości chirurgii i napromieniania, jest chemioterapia. W przypadku niektórych rodzajów nowotworów gardła można zastosować leczenie celowane<sup>247</sup>.

## 2.2. Wybór populacji docelowej

Analiza problemu zdrowotnego tj. 9 wskazań przekazanych wraz ze zleceniem przez Ministerstwo Zdrowia wskazała na możliwość doprecyzowania kodów klasyfikacji ICD-10 do opisu wskazań, w celu możliwe jak najbardziej precyzyjnego zdefiniowania populacji (pacjentów w określonym stanie zdrowia) kwalifikującej się do terapii protonowej. W tym celu, w oparciu o przegląd problemu zdrowotnego, przegląd wytycznych praktyki klinicznej, analizę dotychczasowych wskazań, które są finansowane ze środków publicznych przeprowadzono konsultacje z zespołem ekspertów. W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe kody ICD-10, które zostały wskazane w szczególności przez zespół ekspertów, które mogą zostać uwzględnione w danym wskazaniu.

---

<sup>241</sup> Konopelko, M., Padała, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(9), 953-956.

<sup>242</sup> *Ibidem*..

<sup>243</sup> *Ibidem*.

<sup>244</sup> Zwrotnik Raka. (2018). Rak krtani rak gardła objawy i leczenie. Pozyskano z: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/>, dostęp z 5.08.2021.

<sup>245</sup> Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/148021,rak-gardla>, dostęp z 06.08.2021.

<sup>246</sup> *Ibidem*.

<sup>247</sup> *Ibidem*..



**Tabela 2. Zestawienie wskazań oraz kodów klasyfikacyjnych ICD-10 do zlecenia dot. oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku**

Lp.	Wskazanie	Klasyfikacja zgodna z treścią zlecenia	Propozycja ekspertów dot. poszerzenia kodów ICD-10 w analizowanym wskazaniu
1.	<b>Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych,</b> stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2)	<b>C75.2 Przewód czaszkowo-gardłowy</b>	D33 Nowotwór niezłośliwy mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego <b>D33.0 Mózg, struktury nadnamiotowe</b> D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego <b>D44.4 Przewód czaszkowo-gardłowy</b> C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych <b>C75.2 Przewód czaszkowo-gardłowy</b>
2.	<b>Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych,</b> stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6)	C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka <b>C69.6 Oczodół</b>	C41 Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu <b>C41.0 Kości czaszki i twarzy</b> C79 Wtórny nowotwór złośliwy o innym umiejscowieniu <b>C79.5 Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego</b> C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka <b>C69.6 Oczodół</b> C79 Wtórny nowotwór złośliwy o innym umiejscowieniu <b>C79.4 Wtórny nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części układu nerwowego</b>
3.	<b>Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych</b> wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6)	C69 Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka <b>C69.6 Oczodół</b>	<b>C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy]</b> Obejmuje: chłoniak nieziarniczny guzkowy z polami rozlanymi lub bez pól rozlanych kod morfologiczny M969 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3 <b>C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany</b> Obejmuje: kody morfologiczne M9593, M9595, M967–M968 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3 <b>C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</b> <b>C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego</b>
4.	<b>Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego</b> dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C70.0, C70.1, C70.9)	C70 – Nowotwór złośliwy opon mózgowo-rdzeniowych <b>C70.0 – Nowotwór złośliwy opony mózgowej</b> <b>C70.1 – Nowotwór złośliwy opony rdzeniowej</b> <b>C70.9 – Nowotwór złośliwy opony, nieokreślone</b>	D32 Nowotwór niezłośliwy opon mózgowo-rdzeniowych <b>D32.9 Opony mózgowo-rdzeniowe, umiejscowienie nieokreślone</b> D42 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze opon mózgowo-rdzeniowych <b>D42.0 Opony mózgowe</b> <b>D42.1 Opony rdzeniowe</b> <b>D42.9 Opony mózgowo-rdzeniowe, umiejscowienie nieokreślone</b> C70 – Nowotwór złośliwy opon mózgowo-rdzeniowych

Lp.	Wskazanie	Klasyfikacja zgodna z treścią zlecenia	Propozycja ekspertów dot. poszerzenia kodów ICD-10 w analizowanym wskazaniu
			<p><b>C70.0 – Nowotwór złośliwy opony mózgowej</b>  <b>C70.1 – Nowotwór złośliwy opony rdzeniowej</b>  <b>C70.9 – Nowotwór złośliwy opony, nieokreślone</b></p>
5.	<b>Guczołaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych</b> , stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1)	<p>C75 - Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych  <b>C75.1 - Przysadka gruczołowa</b></p>	<p>D35 Nowotwór niezłośliwy innych i nieokreślonych gruczołów wydzielania wewnętrznego  <b>D35.2 Przysadka</b>  D44 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego  <b>D44.3 Przysadka</b>  C75 - Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych  <b>C75.1 - Przysadka gruczołowa</b>  C79 Wtórny nowotwór złośliwy o innym umiejscowieniu  <b>C79.8 Wtórny nowotwór złośliwy o innym określonym umiejscowieniu</b></p>
6.	<b>Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych</b> , stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)	<p>C30 - Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego  <b>C30.1 – Ucho środkowe</b>  C43 Czerniak złośliwy skóry  <b>C43.2 - Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</b></p>	<p><u>Dla przewodu słuchowego (zewnętrznego):</u>  D04 Rak in situ skóry  <b>D04.2 Skóra ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</b>  D23 Inne nowotwory niezłośliwe skóry  <b>D23.2 Skóra ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</b>  D48 Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze o innym i nieokreślonym umiejscowieniu  <b>D48.5 Skóra</b>  C43 Czerniak złośliwy skóry  <b>C43.2 - Czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</b>  C44 Inne nowotwory złośliwe skóry  <b>C44.2 Skóra ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego</b>  C79 Wtórny nowotwór złośliwy o innym umiejscowieniu  <b>C79.2 Wtórny nowotwór złośliwy skóry</b></p> <p><u>Dla ucha środkowego:</u>  D02 Rak in situ ucha środkowego i układu oddechowego  <b>D02.3 Inne części układu oddechowego (w tym ucho środkowe)</b>  D14 Nowotwór niezłośliwy ucha środkowego i układu oddechowego  <b>D14.0 Ucho środkowe, jama nosowa i zatoki przynosowe</b>  D38 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze ucha środkowego, narządów układu oddechowego i klatki piersiowej  <b>D38.5 Inne narządy układu oddechowego (w tym ucho środkowe)</b></p>

Lp.	Wskazanie	Klasyfikacja zgodna z treścią zlecenia	Propozycja ekspertów dot. poszerzenia kodów ICD-10 w analizowanym wskazaniu
			C30 - Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego <b>C30.1 – Ucho środkowe</b> C78 Wtórny nowotwór złośliwy układu oddechowego i pokarmowego <b>C78.3 Wtórny nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu oddechowego</b>
7.	<b>Nowotwory dzieci</b> o lokalizacji, w której <b>optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych</b> (ICD-10: różne)	Nie dotyczy	Bez zmian
8.	<b>Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia</b> (ICD-10: C30–C39)	C30-C39 Nowotwory złośliwe układu oddechowego i narządów klatki piersiowej <b>C30 Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego</b> <b>C31 Nowotwór złośliwy zatok przynosowych</b> <b>C32 Nowotwór złośliwy krtani</b> <b>C33 Nowotwór złośliwy tchawicy</b> <b>C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</b> <b>C37 Nowotwór złośliwy grasicy</b> <b>C38 Nowotwór złośliwy serca, śródpiersia i opłucnej</b> <b>C39 Nowotwór złośliwy o innym i bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie układu oddechowego i narządów klatki piersiowej</b>	<b>C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina]</b> Obejmuje: kody morfologiczne M965–M966 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3 <b>C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]</b> Obejmuje: chłoniak nieziarniczy guzkowy z polami rozlanymi lub bez pól rozlanych kod morfologiczny M969 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3 <b>C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany</b> Obejmuje: kody morfologiczne M9593, M9595, M967–M968 z określeniem charakteru nowotworu przez kod /3 <b>C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</b> <b>C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego</b>
9.	<b>Nowotwory złośliwe</b> dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii <b>wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki</b> (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne)	Nie dotyczy	Bez zmian

Ze względu na zróżnicowany poziom dostępnych dowodów naukowych oraz stopień szczegółowości opisu populacji pacjentów włączanych do badań klinicznych, w dalszej części raportu przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe dla wskazań zdefiniowanych zgodnie z kodami ICD-10 przekazanymi przez MZ oraz w wybranych przypadkach (brak dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanych kodami wskazań) o wyniki badań uwzględniających szerszą, sugerowaną przedmiotową analizą, populację pacjentów .

### 3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do świadczenia „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”. Przedmiotowe świadczenie zostało dodane do katalogu świadczeń gwarantowanych na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 855) w 2016 roku. Pierwotne kryteria kwalifikacji do świadczenia obejmowały:

- nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzestniakomięsak (kod ICD-10: C41) – stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego (kod ICD-10: C41 i C49) – przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej;
- nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo--torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany (kody ICD-10: C30, C31) – stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy;
- nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (kod ICD-10: C-71) – nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne prymitywne nowotwory ektodermalne (ang. *primitive neuroectodermal tumor*, PNET), szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo--rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego;
- wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2, kod ICD-10: C71) – przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej.

Rozporządzeniem zmieniającym z dnia 9 stycznia 2019 r. (Dz.U. 2019 poz. 77) poszerzono kryteria kwalifikacji uwzględniając następujące wskazania:

- nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak lub chrzestniakomięsak (ICD-10: C41);
- nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 lub C49);
- rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki – stan po leczeniu operacyjnym i brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy;
- nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11).

W tabeli poniżej przedstawiono pełne, dodatkowe warunki realizacji przedmiotowego świadczenia, tj. „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”:

**Tabela 3. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które są udzielane po spełnieniu dodatkowych warunków ich realizacji, oraz dodatkowe warunki realizacji tych świadczeń.**

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Dodatkowe warunki realizacji świadczeń	
35	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	Wymagania formalne	1) pracownia lub zakład radioterapii; 2) oddział szpitalny o profilach: a) radioterapia onkologiczna, b) onkologia kliniczna lub onkologia i hematologia dziecięca – w przypadku leczenia dzieci.
		Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie radioterapii onkologicznej –równoważnik co najmniej 6 etatów;

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Dodatkowe warunki realizacji świadczeń	
	92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązka protonów		<p>2) lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej lub onkologii i hematologii dziecięcej – równoważnik co najmniej 1 etatu;</p> <p>3) fizycy medyczni – równoważnik co najmniej 3 etatów;</p> <p>4) technicy elektroradiologii – równoważnik co najmniej 10 etatów;</p> <p>5) pielęgniarki – równoważnik co najmniej 3 etatów.</p>
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną		<p>1) akcelerator protonowy przyspieszający protony do energii nie mniejszej niż 200 MeV wraz z systemem transportu wiązki do stanowiska napromieniania;</p> <p>2) stanowisko do napromieniania pacjenta wyposażone w głowice terapeutyczne;</p> <p>3) system pozycjonowania pacjenta;</p> <p>4) system unieruchamiania (ułożenia) pacjenta;</p> <p>5) tomograf komputerowy z możliwością przesłania obrazów do systemu planowania leczenia;</p> <p>6) komputerowy system planowania leczenia pozwalający na wykonanie planu leczenia w trzech wymiarach;</p> <p>7) fantomy, sprzęt pomiarowy i dozymetryczny wraz z oprogramowaniem pozwalający na kontrolę jakości procesu napromieniania.</p>
	Zapewnienie realizacji badań		<p>1) ultrasonograficznych;</p> <p>2) pozytonowej tomografii emisyjnej;</p> <p>3) rezonansu magnetycznego;</p> <p>4) rentgenowskich;</p> <p>5) tomografii komputerowej;</p> <p>6) badania laboratoryjne (biochemiczne i morfologiczne).</p>
	Pozostałe wymagania		<p>1) kryteria kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku:</p> <p>a) nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak (kod ICD-10: C41) – stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego (kod ICD -10: C41 i C49) – przypadki o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej,</p> <p>b) nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany (kody ICD-10: C30, C31) – stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,</p> <p>c) nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej (kod ICD-10: C-71) – nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne prymitywne nowotwory ektodermalne (PNET), szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego,</p> <p>d) wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2, kod ICD -10: C71) – przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej,</p> <p>e) nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak lub chrzęstniakomięsak (ICD-10: C41)<sup>248</sup>,</p> <p>f) nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji około-ponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 lub C49)<sup>248</sup>,</p>

<sup>248</sup> Dodane przez § 1 pkt 2 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 26. (Przypis Analityka: „to jest z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 stycznia 2019 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz.77), które weszło w życie z dniem 16 stycznia 2019 r.”).

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Dodatkowe warunki realizacji świadczeń
		<p>g) rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki – stan po leczeniu operacyjnym i brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy<sup>248</sup>,</p> <p>h) nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11)<sup>248</sup>,</p> <p>2) posiadanie sformalizowanej procedury postępowania w terapii protonowej;</p> <p>3) prowadzenie całości postępowania medycznego związanego z terapią protonową obejmującego:</p> <p>a) kwalifikację pacjenta do terapii protonowej, udokumentowaną w protokole terapeutycznym przez zespół terapeutyczny,</p> <p>b) przygotowanie planu terapii protonowej, obejmującej symulację, wykonanie warstw tomografii komputerowej, przeniesienie danych z tomografu komputerowego do komputerowego systemu planowania leczenia, wykonanie planu leczenia z wykorzystaniem komputerowego systemu planowania leczenia, audyt i akceptacja planu leczenia,</p> <p>c) weryfikację ułożenia pacjenta i cyfrowy zapis obrazów rentgenowskich,</p> <p>d) weryfikację planu leczenia, obejmującego dozymetrię i kontrolę jakości, przed pierwszym seansem terapeutycznym w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu terapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia,</p> <p>e) realizację terapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia,</p> <p>f) okresową kontrolę, obejmującą ocenę skuteczności i toksyczności, w czasie terapii protonowej oraz po jej zakończeniu;</p> <p>4) Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia prowadzi rejestr pacjentów, u których zastosowano procedurę teleradioterapii hadronowej wiązką protonów, dostępny za pomocą aplikacji internetowej.</p>

[Źródło: Załącznik nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (t.j. Dz.U. 2021 poz. 290, z późn. zm.).]

### 3.1. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce

Do tej pory na temat radioterapii protonowej zostały wydane dwie rekomendacje Prezesa Agencji oraz dwa stanowiska Rady Przejrzystości. Najbardziej aktualne rekomendacje Prezesa Agencji oraz stanowiska Rady Przejrzystości opublikowano w 2018 r. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywną opinię w sprawie finansowania 4 z 6 wskazań ujętych w zleceniu MZ z 2018 r.<sup>249, 250</sup>. Na podstawie ww. rekomendacji Prezesa Agencji Minister Zdrowia w 2019 r. wprowadził zmiany we wcześniej wspomnianym rozporządzeniu w sprawie świadczeń gwarantowanych z 2016 r. poszerzając kryteria kwalifikacji do terapii protonowej.

<sup>249</sup> AOTMiT. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/SRP/U\\_28\\_282\\_180730\\_stanowisko\\_77\\_Radioterapia\\_protonowa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

<sup>250</sup> AOTMiT. (2018). Rekomendacja nr 75/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/REK/RP\\_75\\_2018\\_protonoterapia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

Oprócz tego, w 2016 r. wydane zostało obwieszczenie Prezesa Agencji dotyczące ustalenia taryfy dla 3 następujących świadczeń jednostkowych:

- planowanie leczenia radioterapii protonowej (dot. dorosłych),
- planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego,
- radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku<sup>251</sup>.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje nt. rekomendacji i obwieszczeń Prezesa Agencji oraz stanowisk Rady Przejrzystości w zakresie zastosowania terapii protonowej w Polsce.

**Tabela 4. Dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje i obwieszczenia Prezesa Agencji**

Stanowisko RP/rekomendacja/obwieszczenie Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015 roku<sup>252</sup></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).</li> <li>• Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> <li>• Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> <li>• Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> <li>• Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyńńwkowego).</li> <li>• Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).</li> </ul> <p>Jako uzasadnienie dla ww. decyzji podano opinię ekspertów klinicznych wskazujących na lepszą, w porównaniu do wiązki fotonów, ochronę narządów krytycznych przy podobnej skuteczności oddziaływania na komórki nowotworowe. Eksperti zaznaczają, że protonoterapia jest szczególnie ważna u dzieci z uwagi na szybki wzrost zdrowych tkanek znajdujących się w polu promieniowania. Jednocześnie wzięto pod uwagę niższą jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych oraz brak randomizowanych badań klinicznych w przedmiotowym zakresie. W związku z powyższym zalecono prowadzenie ścisłych rejestrów oraz raportowanie efektów radioterapii protonowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 roku Prezesa Agencji Oceny</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego w następujących wskazaniach:</p>

<sup>251</sup> AOTMiT. (2018). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie taryfy świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne. Pozyskano z: [https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406\\_Obwieszczenie\\_Prezesa\\_protonoterapia\\_AW.pdf](https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

<sup>252</sup> AOTMiT. (2015). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” – jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: [http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/SRP/U\\_33\\_342\\_151026\\_stanowisko\\_138\\_Radioterapia\\_protonowa\\_31c.pdf](http://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_33_342_151026_stanowisko_138_Radioterapia_protonowa_31c.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

Stanowisko RP/rekomendacja/obwieszczenie Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
Technologii Medycznych i Taryfikacji <sup>253</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzęstniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).</li> <li>• Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> <li>• Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak spłotu naczyńiówkowego).</li> <li>• Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).</li> </ul> <p>Wskazano, że warunkiem do zakwalifikowania protonoterapii jako świadczenia gwarantowanego w ww. wskazaniach powinno być obniżenie kosztów terapii poniżej poziomu wskazanego w Karcie Problemu Zdrowotnego. Zakwalifikowanie mięsaków i nowotworów zatok bocznych nosa uzasadniono danymi z badań (głównie serie przypadków) wskazującymi na uzyskanie większego odsetka przeżyć pięcioletnich. Natomiast w odniesieniu do nowotworów podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego (struniak i chrzęstniakomięsak), nowotworów zatok obocznych nosa (czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany), nowotworów wieku dziecięcego wymagających napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak spłotu naczyńiówkowego) oraz wysoko zróżnicowanych glejaków (WHO G1 i G2) wyniki odnalezionych badań dla radioterapii protonowej wskazują na wysokie odsetki dla przeżycia całkowitego. Jednocześnie zwrócono uwagę na to, że w związku z brakiem badań wysokiej jakości porównujących terapię wiązką protonów z technologiami alternatywnymi, niezbędne jest prowadzenie szczegółowych rejestrów i raportowanie efektów terapii. Oprócz tego wskazano na zasadność realnej oceny kosztów w ramach procesu taryfikacji świadczenia gwarantowanego (w związku z niepewnością co do rzeczywistego kosztu terapii oraz liczby pacjentów).</p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia</b> opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego we wskazaniach tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oponiaki złośliwe (WHO G2 i G3), kody ICD-10: C70 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> </ul> <p>Rak gruczołowo-torbielowy gruczołów ślinowych wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki, kody ICD-10: C07, C08 (stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</p> <p>Decyzję o niezakwalifikowaniu ww. wskazań do leczenia metodą protonoterapii finansowanego ze środków publicznych uzasadniono brakiem danych dotyczącym całkowitego przeżycia.</p>
Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 roku <sup>254</sup>	<p>Na podstawie art. 311b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581z późn. zm.) zostały ustalone taryfy dla świadczenia gwarantowanego „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” z wyszczególnieniem następujących świadczeń jednostkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych) – taryfa 327.</li> </ul>

<sup>253</sup> AOTMiT. (2015). Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: [https://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/090/REK/RP\\_85\\_2015\\_radioterapia%20protonowa.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/090/REK/RP_85_2015_radioterapia%20protonowa.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

<sup>254</sup> AOTMiT. (2016). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie taryfy świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406\\_Obwieszczenie\\_Prezesa\\_protonoterapia\\_AW.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf), dostęp z: 09.07.2021.



Stanowisko RP/rekomendacja/obwieszczenie Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego – taryfa 577.</li> <li>• Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – taryfa 827.</li> </ul>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku<sup>255</sup></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego, w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrząstniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.</li> <li>• Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49).</li> <li>• Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (kod ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.</li> <li>• Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11).</li> </ul> <p>Warunkiem zakwalifikowania ww. świadczenia jako gwarantowanego jest obniżenie jego wyceny (w związku z rozszerzeniem populacji osób leczonych). Jako główne argumenty do powyższej decyzji podano istnienie sugestii co do korzyści stosowania terapii protonowej w ww. wskazaniach, pozytywne opinie ekspertów krajowych oraz prezesa NFZ.</p> <p>Ponadto Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne zakwalifikowanie</b> ww. świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy)</li> <li>• Rak nosowej części gardła (ICD-10: C11) u pacjentów, u których jest wskazana dawka uzupełniająca promieniowania (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.</li> </ul> <p>Jako główne uzasadnienie dla decyzji o odrzuceniu dwóch ww. świadczeń jednostkowych jako świadczeń gwarantowanych podano brak wyników badań pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
<p>Rekomendacja nr 75/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>256</sup></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako gwarantowanego, z zakresu leczenia szpitalnego w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak i chrząstniakomięsak, (ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</li> <li>• Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołoponowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 i C49)</li> <li>• Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (kod ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym, brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy</li> <li>• Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11)</li> </ul>

<sup>255</sup> AOTMiT. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/SRP/U\\_28\\_282\\_180730\\_stanowisko\\_77\\_Radioterapia\\_protonowa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

<sup>256</sup> AOTMiT. (2018). Rekomendacja nr 75/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/090/REK/RP\\_75\\_2018\\_protonoterapia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

Stanowisko RP/rekomendacja/obwieszczenie Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacji/obwieszczenia wraz z uzasadnieniem
	<p>Uzasadnieniem dla pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. wskazań jest zidentyfikowanie dowodów naukowych wskazujących na skuteczność protonoterapii. Zaznaczono, że odnalezione dowody, mając na uwadze szczegółowość i rzadkość wnioskowanych wskazań, naukowe są umiarkowanej jakości. Ponadto nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości porównujących wnioskowaną technologię z technologiami alternatywnymi.</p> <p>W związku z brakiem jakichkolwiek dowodów na efektywność terapii wiązką protonów we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory oczodołu: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).</li> <li>• Rak nosowej części gardła (ICD-10:C11) u pacjentów, u których jest wskazana dawka uzupełniająca promieniowania (boost) na obszar guza pierwotnego po zastosowaniu radioterapii fotonowej IMRT w przypadku naciekania lub przekraczania struktur podstawy czaszki.</li> </ul> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje finansowania</b> ww. świadczeń jednostkowych ze środków publicznych.</p> <p>Wskazano, że protonoterapia może okazać się szczególnie odpowiednia do zastosowania u dzieci, u których redukcja dawki promieniowania na zdrowe tkanki zmniejszająca ryzyko odległych skutków promieniowania jest szczególnie ważna.</p>
<p>Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 17 lutego 2021 roku<sup>257</sup></p>	<p>Na podstawie art. 31lb ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r, poz. 581z późn. zm.) została ustalona taryfa dla świadczenia gwarantowanego związanego z leczeniem chorób nowotworowych z wyszczególnieniem następującego świadczenia jednostkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakwaterowanie do teleradioterapii/protonoterapii (5.07.01.0000048) – taryfa 162.</li> </ul>

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.]

W listopadzie 2019 r. Minister Zdrowia powołał zespół ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce<sup>258</sup>. W ramach pracy zespołu został opracowany raport zawierający m. in. strategię rozwoju Centrum Cyklotronowego Bronowice (CCB) (jedynego w Polsce ośrodka radioterapii funkcjonującego w ramach Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk – IFJ PAN) wraz ze strategią powstawania nowych ośrodków oraz włączeniem strategicznego programu badawczego w przedmiotowym zakresie. Warto zaznaczyć, że 2020 r. Najwyższa Izba Kontroli (NIK) przeprowadziła kontrolę w ww. ośrodku radioterapii protonowej. Do kluczowych wniosków z raportu NIK należą brak spójnej koncepcji rozwoju protonoterapii oraz zbyt wąski zakres wskazań refundacyjnych mające niekorzystny wpływ na wdrożenie i upowszechnienie przedmiotowej terapii w Polsce<sup>259</sup>.

<sup>257</sup> AOTMiT. (2021). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 17 lutego 2021 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z obszaru leczenia chorób nowotworowych. Pozyskano z: [https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-17-Obwieszczenie\\_Prezesa\\_taryfa\\_onkologia.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-17-Obwieszczenie_Prezesa_taryfa_onkologia.pdf), dostęp z: 09.07.2021.

<sup>258</sup> Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. (2019). Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 listopada 2019 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw opracowania strategii protonoterapii w Polsce. Pozyskano z: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/eli/DUM\\_MZ/2019/96/oql/pol/pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/eli/DUM_MZ/2019/96/oql/pol/pdf), dostęp z: 08.07.2021.

<sup>259</sup> NIK. (2020). Dostępność terapii protonowej i wykorzystanie cyklotronów w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Krakowie. Informacja o wynikach kontroli. Pozyskano z: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,23648,vp,26384.pdf>, dostęp z: 09.07.2021.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Interwencja wnioskowana – terapia protonowa

Radioterapia protonowa to rodzaj leczenia promieniowaniem jonizującym (radioterapii) wykorzystujący promieniowanie protonowe. Skutki biologiczne obserwowane po zastosowaniu wiązki protonowej w zasadzie są takie same jak po użyciu wiązki fotonowej<sup>260</sup> (względna skuteczność biologiczna – WSB – protonów wynosi około 1,<sup>261, 262</sup>), jednakże z uwagi na sposób deponowania dawki w napromienianej materii pozwala na uzyskanie korzystniejszego rozkładu dawki z jej precyzyjnym skoncentrowaniem w zdefiniowanym obszarze i lepszą protekcję otaczających tkanek zdrowych<sup>263, 264</sup>.

Właściwości fizyczne wiązki protonowej charakteryzują się:

1. brakiem efektu narastania dawki w momencie wejścia wiązki w teren napromieniany;
2. homogenicznie niską dawką na całym, początkowym przebiegu wiązki;
3. ostro ograniczonym, nagłym wzrostem, a następnie równie nagłym spadkiem dawki na głębokości terenu napromienianego, zależnym od energii wiązki protonowej (pik Bragga – szerokość tego piku może być regulowana);
4. praktycznie brakiem wiązki wyjściowej;
5. niższym, w porównaniu z fotonami, rozproszeniem bocznym (przynajmniej do głębokości 15–16 cm).<sup>265</sup>

Dzięki tym właściwościom możliwe jest precyzyjne podanie dawki w ograniczonej objętości tarczowej (PTV), przy jednoczesnym ograniczeniu dawki w obszarze zdrowych tkanek zarówno znajdujących się w sąsiedztwie tkanki nowotworowej jak i na drodze przebiegu wiązki<sup>266</sup>, tym samym terapia protonowa pozwala na lepszą miejscową kontrolę nowotworu i mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań. Ponadto, całkowita energia pochłonięta w ciele pacjenta (tzw. dawka integralna) jest 2–3 krotnie niższa w porównaniu z wiązką fotonową<sup>267, 268</sup>. W radioterapii protonowej wykorzystuje się protony o energii 60–250 MeV<sup>269</sup>. Zastosowanie energii pomiędzy 70 MeV a 250 MeV daje zasięg protonów w wodzie od

---

<sup>260</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

<sup>261</sup> Sas-Korczyńska, B., Walasek, T., & Romanowska-Dixon, B. (2014). Radioterapia hadronowa w Krakowie: przeszłość, teraźniejszość i przyszłość. *Nowotwory*, 64(3).

<sup>262</sup> Lühr, A., von Neubeck, C., Pawelke, J., Seidlitz, A., Peitzsch, C., Bentzen, S. M., ... & Krause, M. (2018). "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1), 56-67.

<sup>263</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48-57.

<sup>264</sup> Lühr, A., von Neubeck, C., Pawelke, J., Seidlitz, A., Peitzsch, C., Bentzen, S. M., ... & Krause, M. (2018). "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1), 56-67.

<sup>265</sup> Karta Problemu Zdrowotnego do zlecenia nr AOTMiT-OT-430-7/2015.

<sup>266</sup> Sas-Korczyńska, B., Walasek, T., & Romanowska-Dixon, B. (2014). Radioterapia hadronowa w Krakowie: przeszłość, teraźniejszość i przyszłość. *Nowotwory*, 64(3).

<sup>267</sup> Wrońska, A., Ruciński, A. (2019). Wyzwania w terapii protonowej – jak leczyć nowotwory lepiej? *Danielewska, A., Maciąg, M. (Red.), Nowoczesne technologie XXI w. – przegląd, trendy i badania. Tom 1, s. 215-229.*

<sup>268</sup> MZ. (2016). Uzasadnienie do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 855).

<sup>269</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

4 cm do 38,5 cm (energia 200 MeV pozwala na skuteczne napromienianie do głębokości odpowiadającej około 25 cm wody)<sup>270, 271</sup>.

Wyróżnia się dwie podstawowe techniki różniące się pod względem rozproszenia bocznego:

- konwencjonalna technika rozproszeniowa (ang. *passive scattering*);
- technika skanowania punktowego (ang. *spot scanning*) za pomocą pojedynczej „ołówkowej”; wiązki protonowej (ang. *proton pencil beam*)<sup>272, 273</sup>.

Konwencjonalną technikę rozproszeniową realizuje się przez wykorzystanie pojedynczego rozproszenia (odległość pomiędzy folią rozpraszającą i osobą napromienianą musi być na tyle duża, by można było pracować na płaskim fragmencie rozproszonego strumienia cząstek) lub przez wykorzystanie systemu z podwójnym rozproszeniem (przy tej samej odległości elementów rozpraszających od osoby napromienianej można uzyskać znacznie większe i bardziej jednorodne pole terapeutyczne; przy zastosowaniu tej techniki występuje wówczas większy efekt półcienia). Technika skanowania punktowego w porównaniu z rozproszeniową pozwala na dokładniejsze dopasowanie rozkładu dawki oraz umożliwia zredukowanie dawki zdeponowanej na tkanki zdrowe proksymalnie od guza. Najlepszy rozkład dawki wewnątrz guza oraz ochronę obszarów krytycznych i tkanek zdrowych uzyskuje się przy zastosowaniu radioterapii protonowej o modulowanym natężeniu (ang. *intensity modulated proton therapy*, IMPT)<sup>274, 275</sup>.

Z uwagi na wymienione wcześniej właściwości wiązki protonowej podstawowe wskazania do radioterapii protonowej obejmują nowotwory o małej promieniowrażliwości (wymagające podania dużej dawki) umiejscowione w obrębie albo w sąsiedztwie szczególnie wrażliwych narządów krytycznych<sup>276</sup>. Ze względu na rozprowadzanie dawki na określonych głębokościach protony znajdują zastosowanie do napromieniania guzów głęboko położonych<sup>277</sup>.

Terapia protonowa w leczeniu nowotworów może być stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi opcjami terapeutycznymi takimi jak leczenie chirurgiczne, chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub inne metody radioterapeutyczne. W zakresie zaleceń dotyczących terapii skojarzonej wskazuje się na brak wystarczających danych dot. interakcji terapii protonowej z leczeniem systemowym<sup>278</sup>.

---

<sup>270</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

<sup>271</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48-57.

<sup>272</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48.

<sup>273</sup> Lühr, A., von Neubeck, C., Pawelke, J., Seidlitz, A., Peitzsch, C., Bentzen, S. M., ... & Krause, M. (2018). "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1), 56-67.

<sup>274</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48.

<sup>275</sup> Moreno, A. C., Frank, S. J., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Fuller, C. D., Gunn, G. B., ... & Blanchard, P. (2019). *Intensity modulated proton therapy (IMPT)–The future of IMRT for head and neck cancer. Oral oncology*, 88, 66-74.

<sup>276</sup> Sas-Korczyńska, B., Walasek, T., & Romanowska-Dixon, B. (2014). *Radioterapia hadronowa w Krakowie: przeszłość, terażniejszość i przyszłość. Nowotwory*, 64(3).

<sup>277</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48-57.

<sup>278</sup> Lühr, A., von Neubeck, C., Pawelke, J., Seidlitz, A., Peitzsch, C., Bentzen, S. M., ... & Krause, M. (2018). "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. *Radiotherapy and Oncology*, 128(1), 56-67.

## 4.2. Komparatory

### 4.2.1. Radioterapia fotonowa

Radioterapia fotonowa to najbardziej rozpowszechniona forma radioterapii, w której wykorzystywane jest promieniowanie gamma emitowane przez naturalne pierwiastki promieniotwórcze lub sztuczne izotopy oraz promieniowanie X wytwarzane w akceleratorach liniowych lub lampach rentgenowskich<sup>279</sup>. Dawka promieniowania emitowana jest na powierzchnię ciała, przechodzi przez zdrowe tkanki (napromieniowując je) następnie naświetla tkankę nowotworową i ponownie przechodzi przez zdrowy obszar ciała<sup>280</sup>. W zależności od zakresu energii fotonów (wyrażanej w MeV) różni się radioterapię konwencjonalną (60-400 keV) oraz radioterapię megawoltową (4-25 MeV). Promieniowanie megawoltowe w porównaniu z konwencjonalnym charakteryzuje się: większą przenikliwością (pozwala na napromienianie zmian położonych głęboko), mniejszą zdolnością do pochłaniania przez tkankę kostną (co pozwala na napromienianie guzów położonych wewnątrz ścian kostnych), lepszą tolerancją leczenia (leczenie skutkuje mniejszą liczbą działań niepożądanych), mniejszym nasileniem popromiennych odczynów skórnych zarówno w obszarze napromieniania jak i w sąsiedztwie napromienianej zmiany<sup>281</sup>.

Wiązka fotonowa może być wykorzystywana w różnych technikach planowania i realizacji napromieniowania:

- Konwencjonalna radioterapia (dwuwymiarowa);
- Konformalna radioterapia trójwymiarowa (3DCRT);
- Technika modulowanej intensywności wiązki (IMRT);
- Radioterapia stereotaktyczna;
- Brachyterapia;
- Radioterapia ortowoltowa;
- Radioterapia łukami dynamicznymi (VMAT), zwana również *Arc Therapy* lub *Rapid Arc*<sup>282</sup>.

Do szeroko wykorzystywanych technik radioterapii wiązką fotonów należą obecnie 3D-CRT i IMRT<sup>283</sup>. Wskazania do zastosowania terapii fotonowej w leczeniu nowotworów są szerokie i zróżnicowane. W zależności od wskazania oraz pożądanego efektu terapeutycznego stosowane są terapie o zróżnicowanej energii wiązki promieniowania i technice napromieniania.

### 4.2.2. Radioterapia stereotaktyczna

Radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) polega na zastosowaniu dużej liczby wąskich wiązek promieniowania, często niekoplanarnych (nie współpłaszczyznowych), przecinających się w zaplanowanym obszarze<sup>284</sup>. W ten sposób uzyskuje się wysoką dawkę

---

<sup>279</sup> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. (2008). Radioterapia. Pozyskano z: [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RADIOTERAPIA\\_PODSTAWY\\_WL.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RADIOTERAPIA_PODSTAWY_WL.pdf), dostęp z 12.07.2021.

<sup>280</sup> Przegląd Techniczny. (2015). Gazeta Inżynierska. Protonowe tsunami. Pozyskano z: <http://przeglad-techniczny.pl/artykuly?id=83>, dostęp z 12.07.2021.

<sup>281</sup> Ferszt, M. P. X. (2013). Techniki radioterapii w Polsce. (2013). Pozyskano z: [https://www.researchgate.net/profile/Monika-Paluch-Ferszt/publication/261699462\\_XX\\_Techniki\\_radioterapii\\_w\\_Polsce/links/0f3175350562797700000000/XX-Techniki-radioterapii-w-Polsce.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Monika-Paluch-Ferszt/publication/261699462_XX_Techniki_radioterapii_w_Polsce/links/0f3175350562797700000000/XX-Techniki-radioterapii-w-Polsce.pdf), dostęp z 30.11.2021

<sup>282</sup> OncoLink. (2020). Radiation Therapy: Which type is right for me? Pozyskano z: <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/radiation/introduction-to-radiation-therapy/radiation-therapy-which-type-is-right-for-me>, dostęp z 12.07.2021.

<sup>283</sup> Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I-III stopniu zaawansowania. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 63(1), 48-57.

<sup>284</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

promieniowania w obrębie zmian chorobowych i bardzo niską w otaczających zdrowych tkankach<sup>285</sup>. W radioterapii stereotaktycznej w odróżnieniu od standardowej radioterapii liczba frakcji jest zmniejszona, zaś dawka frakcyjna jest znacznie wyższa (podaje się zazwyczaj, jedno- lub kilkurazowo, wysokie dawki promieniowania)<sup>286</sup>. Jeśli całe leczenie jest realizowane za pomocą tylko jednej dawki mówimy wtedy o radiochirurgii (ang. *stereotactic radiosurgery*, SRS)<sup>287</sup>. Najstarszym urządzeniem umożliwiającym stosowanie radioterapii stereotaktycznej jest aparat typu GammaKnife. Technika GammaKnife jest techniką radiochirurgiczną wykorzystującą promieniowanie gamma, kobaltu 60<sup>288</sup>. Biorąc pod uwagę dostępne urządzenia i techniki napromieniania, wyróżnia się dwie podstawowe lokalizacje zmian nowotworowych, mających wskazania do stosowania radioterapii stereotaktycznej: wewnątrzczaszkowe (w tym nerwiaki nerwu słuchowego, przerzuty nowotworowe do mózgu, pierwotne złośliwe i niezłośliwe nowotwory mózgu, guzy podstawy czaszki) i pozaczaszkowe (niedrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty nowotworowe do płuc, przerzuty nowotworowe do rdzenia i okołordzeniowe oraz nowotwory niezłośliwe rdzenia i okołordzeniowe)<sup>289</sup>.

### 4.2.3. Radioterapia jonami węgla

Rozkład dawki promieniowania wiązką jonów węgla, podobnie jak w przypadku wiązki protonowej, charakteryzuje się tzw. pikiem Bragga, jednakże w odróżnieniu od niej, dzięki trzykrotnie mniejszemu, „rozmyciu” dawki, zwiększa możliwość lepszego napromieniania obszarów brzegowych<sup>290</sup>. Zastosowanie wiązki węgla charakteryzuje się ponadto:

- wyższą względną skuteczność biologiczną (WSB) – około 1,5 w obszarze wejścia wiązki i około 3,5 w obszarze piku Bragga;
- możliwością kontrolowania obszaru napromienianego w czasie rzeczywistym, przy zastosowaniu PET (dzięki powstawaniu niestabilnych izotopów, rozpadających się poprzez emisję pozytronów)<sup>291, 292, 293</sup>.

Radioterapia z użyciem wiązki jonów węgla znajduje szczególne zastosowanie w leczeniu radioopornych guzów o trudnej lokalizacji<sup>294</sup>. W porównaniu z protonami, niekorzystnym działaniem jonów węgla jest to, że dawka jonizująca może spowodować uszkodzenia po pikie Bragga (np. uszkodzenie siatkówki), co eliminuje ją w terapii oka<sup>295</sup>. Powszechnie przyjęte wskazania do radioterapii jonami węgla obejmują: nowotwory ślinianek, mięsaki kończyn (nieoperacyjne lub zoperowane niedoszczętnie), gruczolakoraki obszaru głowy i szyi, czerniaki śluzówek, struniaki

---

<sup>285</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

<sup>286</sup> Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). *Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca*. Nojszewska, E. (Red.), *Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze*, ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.

<sup>287</sup> *Ibidem*

<sup>288</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

<sup>289</sup> *Ibidem*

<sup>290</sup> *Ibidem*

<sup>291</sup> *Ibidem*

<sup>292</sup> Skołyśzewski, J. (2007). *Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju*. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 57(4), 370–375.

<sup>293</sup> Kraft, G. (2005). *Terapia nowotworów przy użyciu ciężkich jonów*. Towarzystwo Popierania Ciężkojonowej Terapii Nowotworów, E. V. Darmstadt. Pozyskano z: [http://th.if.uj.edu.pl/~gudowska/dydaktyka/terapia\\_pl.pdf](http://th.if.uj.edu.pl/~gudowska/dydaktyka/terapia_pl.pdf), dostęp z 12.07.2021.

<sup>294</sup> Grzanka, L. (2014). *Modelling beam transport and biological effectiveness to develop treatment planning for ion beam radiotherapy*. *arXiv preprint arXiv:1410.1378*.

<sup>295</sup> Kontrym-Sznajd, G. (2015). *Osiągnięcia naukowe i technologiczne podstawą rozwoju metod terapii nowotworów*. Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Wrocław. Pozyskano z: [http://dydaktyka.fizyka.umk.pl/Wystawy\\_archiwum/z\\_omegi/Kontrym-Sznajd-2.pdf](http://dydaktyka.fizyka.umk.pl/Wystawy_archiwum/z_omegi/Kontrym-Sznajd-2.pdf), dostęp z 12.07.2021.

i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki lub okolic okołordzeniowych, pierwotne raki wątroby, nieoperacyjne wznovy raka gruczołowego odbytnicy<sup>296</sup>.

#### 4.2.4. Terapia wiązką elektronów

Terapia elektronowa (terapia wiązką elektronów) to forma radioterapii, która jest stosowana w leczeniu zmian powierzchniowych. Terapię elektronową przeprowadza się za pomocą medycznego akceleratora liniowego poprzez wycofanie celu promieniowania rentgenowskiego ze ścieżki wiązki. Wiązki elektronów są szybko tłumione przez tkankę miękką i dlatego posiadają zdolność przenikania tylko do głębokości kilku centymetrów, w porównaniu do megawoltowego promieniowania rentgenowskiego, które jest znacznie bardziej przenikliwe<sup>297</sup>. Tym samym terapia elektronowa ma zastosowanie do zmian nowotworowych zlokalizowanych na skórze lub stosunkowo płytko położonych<sup>298</sup>. W przeciwieństwie do fotonów, elektrony są szeroko rozproszone w powietrzu, zanim dotrą do pacjenta. Energie leczenia wahają się od około 4 do 20–25 MeV. Niektóre akceleratory osiągają wyższy poziom (nawet do 35 MeV). Wraz ze wzrostem energii wiązki zwiększa się głębokość, na której deponowana jest maksymalna dawka promieniowania. Wiązki elektronów stosuje się w przypadku 10–25% pacjentów kierowanych na oddział radioterapii, przy czym odsetek ten różni się w zależności od kraju i ośrodka oraz od lokalnych protokołów leczenia. Terapia za pomocą elektronów jest często stosowana w połączeniu z wiązkami fotonów<sup>299</sup>. Wymaga to zastosowania „aplikatorów elektronów”, które są specjalnie zaprojektowanymi przesłonami, kumulując wiązkę elektronów na powierzchni skóry. Komórki nowotworowe, w przeciwieństwie do zdrowych komórek, mają zmniejszoną zdolność do naprawy uszkodzeń powstałych w wyniku leczenia wiązką elektronów. Całkowity czas leczenia zależy od kilku czynników, w tym wielkości i lokalizacji nowotworu. Większość pacjentów kończy leczenie w ciągu 10 do 30 sesji, z których każda trwa krócej niż pięć minut. Dłuższe cykle leczenia zwykle zapewniają osiągnięcie lepszych rezultatów. Skutki uboczne ograniczają się do miejsca, w którym zastosowano leczenie. Rodzaj działań niepożądanych zależy od wielu czynników tj. rozmiar czy lokalizacja nowotworu, a także czas leczenia. Do najczęstszych efektów ubocznych u większości pacjentów należy: podrażnienie skóry lub zaczerwienienie przypominające oparzenie słoneczne w miejscu leczenia. Działania niepożądane zwykle można zaobserwować w drugim lub trzecim tygodniu leczenia i stopniowo znikają po okresie ok. 2–4 tygodni. Po latach może dojść do subtelnego rozjaśnienia skóry w obszarze zabiegowym<sup>300</sup>.

---

<sup>296</sup> Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 61(3), 211-223.

<sup>297</sup> Wambersie, A., Gahbauer, R.A. (1996). *Medical applications of electron linacs*. Pozyskano z: <http://linac96.web.cern.ch/Proceedings/Thursday/TH202/Paper.html>, dostęp z 12.07.2021.

<sup>298</sup> National Institutes of Health. (2018). *External Beam Radiation Therapy for Cancer*. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam>, dostęp z 27.09.2021.

<sup>299</sup> Wambersie, A., Gahbauer, R.A. (1996). *Medical applications of electron linacs*. Pozyskano z: <http://linac96.web.cern.ch/Proceedings/Thursday/TH202/Paper.html>, dostęp z 12.07.2021.

<sup>300</sup> Water's Edge Dermatology. (2021). *Electron Beam Therapy (Radiation)*. Pozyskano z: <https://www.wederm.com/services/skin-cancer-treatment/electron-beam-therapy-radiation/>, dostęp z 27.09.2021.





### 4.3. Podsumowanie

Na podstawie opinii ekspertów wskazano interwencje, które w poszczególnych wskazaniach:

- są obecnie stosowane w Polsce

Ekspert kliniczny	Procedury/metody terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 4, 5, 6, 7:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2 i 3, 8, 9:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT).</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> zabieg chirurgiczny uzupełniony radioterapią w wybranych przypadkach. Metoda - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Leczenie skojarzone, wielolekowa chemioterapia (obecnie wg programu CWS) z następowym leczeniem miejscowym, zabieg chirurgiczny, jeżeli jest możliwy do wykonania bez okaleczenia, radioterapia. Metoda - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Chłoniaki niezłaznowe u dzieci leczone są wg programu LMB (francuski program leczenia). W leczeniu stosuje się chemioterapię wielolekową, brak wskazań do radioterapii. Izolowane chłoniaki oczodołu u dzieci – kazuistyka.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Zabieg operacyjny. Ograniczone wskazania do radioterapii i chemioterapii. Jeżeli wskazania do napromieniania - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Zabieg operacyjny, ograniczone wskazania do radioterapii. Jeżeli wskazania do napromieniania - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Podstawą leczenia mięsaków okolicy okołooonowej jest wielolekowa chemioterapia (obecnie wg programu CWS) z następową radioterapią. Radioterapia- metoda - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> W nowotworach u dzieci stosuje się wielolekową chemioterapię z następowym leczeniem miejscowym - zabieg chirurgiczny wycięcia guza, wskazania do napromieniania zależą przede wszystkim od radykalności zabiegu operacyjnego. Jeżeli wskazania do napromieniania - radioterapia fotonowa z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Chłoniak Hodgkina u dzieci. Chemioterapia wielolekowa, wskazania do radioterapii w oparciu o uzyskaną odpowiedź na chemioterapię ocenianą w badaniu PET. Dąży się do ograniczenia napromieniania u dzieci. Jeżeli wskazania do napromieniania - techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Jak wyżej w rozpoznaniach (C43.2; C30.1)</li> </ul>
Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Neurochirurgia i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Chirurgia twarzoczaszki i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Chemioterapia, farmakoterapia molekularnie ukierunkowana i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 4-6:</b> Neurochirurgia i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 7-8:</b> Chemioterapia, farmakoterapia molekularnie ukierunkowana i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Chirurgia głowy i szyi +/- radioterapia fotonowa +/- chemioterapia.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Napromienianie technikami konformalnymi wiązką fotonową.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Napromienianie techniką VMAT wiązką fotonową.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Napromienianie techniką VMAT lub IMRT wiązką fotonową.</li> </ul>



Ekspert kliniczny	Procedury/metody terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Napromienianie techniką wysokokonformalną przy użyciu wiązki fotonowej lub u dorosłych radiochirurgia GammaKnife w przypadku WHO I lub przy braku możliwości operacji WHO I i II.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Napromienianie technikami konformalnymi wiązką protonową lub radiochirurgia GammaKnife przy hormonalnie czynnych. Przy nieczynnych hormonalnie – obserwacja.</li> <li>• <b>Wskazanie 6-9:</b> Napromienianie technikami wysokokonformalnymi wiązką fotonową.</li> </ul>
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Neurochirurgia i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Chirurgia twarzoczaszki i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Chemioterapia, farmakoterapia molekularnie celowana +/- radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Neurochirurgia i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Neurochirurgia, chirurgia endoskopowa i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Chirurgia głowy i szyi i/lub radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Chirurgia, chemioterapia, farmakoterapia molekularnie celowana +/- radioterapia fotonowa, brachyterapia.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Chemioterapia, farmakoterapia molekularnie celowana +/- radioterapia fotonowa.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Chirurgia głowy i szyi +/- radioterapia fotonowa +/-chemioterapia.</li> </ul>
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9: Radioterapia fotonowa.</b></li> <li>• Ponadto we wskazaniami 4: radioterapia fotonowa, ale wskazania do radioterapii ograniczone.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> obserwacja, zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, radioterapia wysokospecjalistyczna z wykorzystaniem CyberKnife i GammaKnife</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> obserwacja, leczenie systemowe, radioterapia fotonowa</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> obserwacja, zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, radioterapia wysokospecjalistyczna z wykorzystaniem CyberKnife i GammaKnife</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> obserwacja, zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, radioterapia wysokospecjalistyczna z wykorzystaniem CyberKnife i GammaKnife, w leczeniu objawów (dla gruczolaków hormonalnie czynnych) terapia antagonistami hormonów. W leczeniu objawów wywołanych wtórną niedoczynnością przysadki – terapia substytucyjna.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, paliatywne leczenie systemowe dla choroby uogólnionej lub miejscowo zaawansowanej przy braku możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, leczenie systemowe (najczęściej w skojarzeniu).</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Radioterapia fotonowa, leczenie systemowe, dla chłoniaków indolentnych także obserwacja.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Zabiegi operacyjne, radioterapia fotonowa, radioterapia wysokospecjalistyczna z wykorzystaniem CyberKnife i GammaKnife, paliatywne leczenie systemowe dla choroby uogólnionej lub miejscowo zaawansowanej przy braku możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1, 4:</b> W leczeniu tych przypadków nowotworów obecnie w Polsce stosowana jest radioterapia stereotaktyczna i radiochirurgia. W urządzeniach Gamma Knife do radioterapii stereotaktycznej wyposażone są w Polsce dwa ośrodki. W Polsce wykorzystywane są 4 urządzenia CyberKnife do radiochirurgii.</li> <li>• <b>Wskazanie 2-3, 5, 7, 9:</b> W leczeniu tych przypadków nowotworów obecnie w Polsce stosowana jest radioterapia stereotaktyczna i fotonowa. W urządzeniach Gamma Knife do radioterapii stereotaktycznej wyposażone są w Polsce dwa ośrodki.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> W leczeniu tych przypadków nowotworów obecnie w Polsce stosowana jest radioterapia stereotaktyczna, radioterapia fotonowa i radiochirurgia. W urządzeniach Gamma Knife do radioterapii stereotaktycznej wyposażone są w Polsce dwa ośrodki. W Polsce wykorzystywane są 4 urządzenia CyberKnife do radiochirurgii.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> W leczeniu tych nowotworów obecnie w Polsce stosowana jest radioterapia fotonowa. Ze względu na ryzyko powikłań narządów śródpiersia, w szczególności sercowo-naczyniowych, zalecana jest protonoterapia.</li> </ul>

- w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

Ekspert kliniczny	Technologia jaka prawdopodobnie zostanie zastąpiona technologią ocenianą
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 4, 5, 6, 7:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2 i 3, 8, 9:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT).</li> </ul>
[REDACTED]	<p>W przypadku wskazań do zastosowania napromieniania u dzieci obecnie w Polsce stosuje się techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne. Protonoterapia najprawdopodobniej zastąpi konwencjonalną radioterapię szczególnie w nowotworach zlokalizowanych w okolicach krytycznych narządów (jak opisano powyżej). Konieczne jest gromadzenie dowodów o bezpieczeństwie metody (korzyści/ryzyko) u dzieci. Dotychczas brak długofalowych wyników tej metody szczególnie z badań prospektywnych.</p>
[REDACTED]	<p>Radioterapia protonowa (wskazana jako protonoterapia) jest jednym z rodzajów radioterapii. W Polsce istnieje szereg konwencjonalnych technik (fotonowych) wykorzystywanych celem napromieniania guzów nowotworowych. Techniki te wraz z rozwojem i wprowadzeniem nowych nie zostały całkowicie wyeliminowane. Zdarza się, że zastosowanie poszczególnych technik z biegiem czasu maleje i stopniowo zostaje zastępowane nowocześniejszą metodą. Należałoby się spodziewać rozwoju radioterapii protonowej w Polsce w najbliższych latach oraz budowy nowych ośrodków. Jest to słuszny kierunek, który uwzględnia nie tylko koszty ponoszone bezpośrednio, lecz również w perspektywie długofalowej (m.in. powyżej przytoczyłam cytowania dotyczące dzieci). Nie jest to również technika, która będzie dotyczyła wszystkich leczonych za pomocą radioterapii. W zależności od wskazania, lokalizacji i stanu zdrowia chorego lekarz powinien mieć decydujące zdanie nt. leczenia. Należy również zauważyć, że w przypadku dostarczenia takiej samej dawki – zarówno w przypadku technik fotonowych, jak i protonowych należy się spodziewać takiego samego efektu terapeutycznego. Ewentualna przewaga protonów dotyczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwości lepszego pokrycia obszaru nowotworu zlokalizowanego w pobliżu narządu krytycznego – dla którego określona dawka nie może zostać przekroczona, gdyż skutek przewyższy korzyść,</li> <li>• ochrony narządów i tkanek zdrowych – w szczególności narządów krytycznych.</li> </ul> <p>Z przyczyn podanych w poprzedniej części formularza dla pacjentów pediatrycznych należałoby się spodziewać, że technika protonowa całkowicie wyeliminuje techniki fotonowe (IMRT, VMAT...), tak jak to już ma miejsce w niektórych państwach.</p>
Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski	Radioterapia onkologiczna fotonowa – teleterapia i brachyterapia.
[REDACTED]	Technologia, która zostanie zastąpiona to napromienianie technikami wysokokonformalnymi – IMRT, VMAT przy użyciu wiązki fotonowej.
[REDACTED]	<p>W przypadku objęcia refundacją powyższych wskazań dotyczących dzieci i rozpowszechnieniu technologii protonowej w Polsce (Strategia rozwoju radioterapii protonowej rekomenduje budowę 4 ośrodków radioterapii protonowej w Polsce), należy oczekiwać, że w perspektywie 10 lat zdecydowana większość (jeśli nie wszystkie) dzieci będą kierowane na radioterapię protonową. W związku z tym techniki oparte o IMRT z wykorzystaniem wiązek fotonowych mogą nie być więcej stosowane u dzieci. Techniki fotonowe nie zostaną prawdopodobnie całkowicie wyparte w niektórych przypadkach radioterapii narządów ruchomych, dla których radioterapia protonowa jest technicznie bardziej skomplikowana ze względu na tzw. niepewność zasięgu wiązki.</p>
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	Radioterapia onkologiczna fotonowa — teleterapia i brachyterapia.
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Radioterapia fotonowa.
[REDACTED]	<p>Dla wskazań nr 1, 3, 4, 5, 7, 8 należy założyć, że protonoterapia zastąpi, docelowo w stosunku 1:1, radioterapię fotonową o modulowanej intensywności wiązki. Ze względu na złożony, wielodyscyplinarny charakter leczenia tych chorób ewentualne zastąpienie którejkolwiek z pozostałych procedur przez protonoterapię może nastąpić wyłącznie w wyniku zmiany standardów EBM leczenia danej jednostki chorobowej.</p> <p>We wskazaniach 2, 6 i 9 poza zastąpieniem radioterapii fotonowej przez protonową jak opisano wyżej, możliwe i znane autorowi opracowania z praktyki klinicznej są sytuacje, w których dostępność protonoterapii przyczyniła się do zmiany algorytmów leczenia pod postacią rezygnacji z jednej z dotychczasowych metod: - rezygnacja z operacji w sytuacjach, w których miałyby okaleczający charakter (amputacja kończyny, enukleacja) a zastąpienie jej protonoterapią wiązałoby się ze zbliżoną szansą</p>

Ekspert kliniczny	Technologia jaka prawdopodobnie zostanie zastąpiona technologią ocenianą
	wyleczenia nowotworu - rezygnacja z operacji w sytuacjach, w których radioterapia byłaby z pewnością wymagana pooperacyjnie ze względu na wyjściowe zaawansowanie choroby bądź z dużym prawdopodobieństwem ze względu na niską szansę osiągnięcia wyn. ku operacji który uprawniałby do odstąpienia od pooperacyjnej radioterapii - dla chorób w których niemożliwe jest przeprowadzenie operacji a w których radioterapia konwencjonalna jest przeciwwskazana ze względu na sąsiedztwo narządów krytycznych, radioterapia protonowa z intencją radykalną może zastąpić paliatywne leczenie systemowe (w tym wariacie oczywiście największa korzyść dla chorego).
[REDACTED]	Zastąpienie protonoterapią całkowicie lub częściowo dotychczasowych metod leczenia wynikać będzie z aktualnej wiedzy i rekomendacji medycznych, postępu medycyny i technologii, wyposażenia ośrodków onkologicznych, kosztów leczenia i refundacji Konieczne jest pilne opracowanie strategii rozwoju protonoterapii przez Zespół ekspertów powołanych przez Ministra Zdrowia w listopadzie 2020 r. i wdrożenie tej strategii w Polsce.

- najtańsze w Polsce

Ekspert kliniczny	Najtańsza technologia stosowana obecnie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 4, 5, 6, 7:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2 i 3, 8, 9:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT).</li> </ul>
[REDACTED]	Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.
[REDACTED]	Opinia dotyczy głównie aspektów związanych z fizyką medyczną. Jeśli rozważamy taki sam typ leczenia (radioterapia) napromieniania konwencjonalne (fotonowe) są tańszymi technikami. Przy czym przy fotonowych technikach radioterapeutycznych nie ma wymienionych bezpośrednio wskazań – tak jak to ma miejsce w przypadku terapii protonowej. Lekarz we współpracy z fizykiem może wybrać różne techniki (np. IMRT, VMAT, ang. <i>Image-Guided Radiation Therapy</i> – IGRT). O ile więc technika protonowa może być droższa w danej chwili, w perspektywie wielu lat np. u dzieci może okazać się, że uwzględniając skutki uboczne, powikłania i wtórne nowotwory jest to technika optymalna. Przy czym obecnie nie posiadam danych, aby dokonać dokładnych analiz.
Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski	Radioterapia fotonowa.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Technika wysokokonformalna IMRT lub VMAT wiązką fotonową.</li> <li>• Radiochirurgia GammaKnife w wyszczególnionych powyżej wskazaniach.</li> </ul>
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	Radioterapia fotonowa.
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Radioterapia fotonowa (jako uzupełnienie leczenia chemioterapią i/lub leczeniem chirurgicznym).
[REDACTED]	Uszeregowane od najtańszych do najdroższych: - Obserwacja (koszt jedynie badań kontrolnych: w większości przypadków RM, w wypadku chłoniaków badania krwi i TK). - Radioterapia fotonowa - Radioterapia wysokospecjalistyczna z wykorzystaniem CyberKnife i GammaKnife Kolejność zabiegów operacyjnych i leczenia systemowego w odniesieniu do pozostałych procedur jest trudna do oszacowania ze względu na znaczną różnorodność tych procedur i ich wycen w różnych wskazaniach bądź nawet w ramach pojedynczych wskazań.
[REDACTED]	Wszystkie technologie radioterapii i zakresy jej stosowania są najtańszą technologią medyczną stosowaną w Polsce we wskazaniach wymienionych w formularzu.

Ekspert kliniczny	Najtańsza technologia stosowana obecnie
-------------------	---

- najskuteczniejsze

Ekspert kliniczny	Najskuteczniejsza technologia stosowana obecnie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 4, 5, 6, 7:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2 i 3, 8, 9:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT).</li> </ul>
[REDACTED]	Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.
[REDACTED]	Opinia uwzględnia stanowisko fizyka medycznego. Skuteczność radioterapii jest określona za pomocą napromieniania obszaru guza nowotworowego. W przypadku protonów możemy rozważyć CTV (ang. <i>Clinical Target Volume</i> ). Skuteczność będzie determinować możliwość pokrycia targetu – szczególnie istotną przy podaniu wyższych dawek w pobliżu (na granicy) organów krytycznych (OAR). Doświadczenie fizyka będzie tutaj istotne. Doniesienia literaturowe (...) wskazują na lepsze pokrycia nowotworu oraz wskaźniki przeżycia w stosunku do radioterapii fotonowej. Jednak decyzja kliniczna (terapeutyczna) powinna być podejmowana przez specjalistę, który uwzględni wyniki badań naukowych w oparciu o evidence-based medicine.
<b>Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski</b>	Radioterapia protonowa.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia wiązką fotonową technikami wysokokonformalnymi – IMRT, VMAT – wskazanie 1-3, 6-9.</li> <li>• Radioterapia GammaKnife lub technika VMAT frakcjonowana przy dużych guzach powyżej 3 cm lub 15 cm<sup>3</sup> objętości – wskazanie 4 - w przypadku oponiaków WHO I lub przy braku możliwości operacji WHO I II.</li> <li>• Radiochirurgia GammaKnife przy hormonalnie czynnych lub VMAT frakcjonowana przy dużych guzach lub zlokalizowanych zbyt blisko nerwów wzrokowych do rozważenia napromienianie stereotaktyczne wiązką fotonową – wskazanie 5</li> </ul>
<b>prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski</b>	Radioterapia protonowa.
<b>prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b>	Skuteczność protonoterapii jest podobna jak radioterapii fotonowej, natomiast wydaje się, że może powodować mniej objawów ubocznych. Ekspert przekazał listę publikacji.
[REDACTED]	Zagadnienie trudne do oszacowania – ze względu na złożone protokoły leczenia ujęte we wskazaniach chorób nowotworowych często wymagających skojarzenia dwóch lub więcej metod, brak jest merytorycznej podstawy do porównywania ich skuteczności. W każdym przypadku, gdy w danej jednostce wymagana jest radioterapia, za najskuteczniejszą metodę jest uznawana radioterapia fotonowa z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT) lub dla przypadków spełniających kryteria kwalifikacji specyficzne dla danej jednostki chorobowej, radioterapia wyskospecjalistyczna z wykorzystaniem urządzeń CyberKnife lub GammaKnife.
[REDACTED]	Najskuteczniejszą metodą/procedurą leczenia we wskazaniach wymienionych w formularzu jest protonoterapia. Umożliwia leczenie przypadków niemożliwych do leczenia przy zastosowaniu radioterapii fotonowej. Pozwala uniknąć wielu możliwych powikłań i zmniejszyć toksyczność leczenia. Pozwala leczyć nowotwory w pobliżu narządów krytycznych. Daje możliwość minimalizowania całkowitej napromieniowanej objętości -ma to zasadnicze znaczenie w przypadkach napromieniania dzieci ze względu na długi okres życia po leczeniu i redukuje możliwość indukcji wtórnego nowotworu, czy w przypadku powtórnej radioterapii.


Ekspert kliniczny	Najsukuteczniejsza technologia stosowana obecnie
	Ekspert dołączył listę piśmiennictwa.

- rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

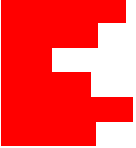
Ekspert kliniczny	Rekomendowana technologia w wytycznych praktyki klinicznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 4, 5, 6, 7:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2 i 3, 8, 9:</b> Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT).</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	Techniki radioterapii fotonowej z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT, VMAT) oraz techniki stereotaktyczne.
[REDAKTOWANE]	–
Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski	Brak.
[REDAKTOWANE]	Radioterapia wiązką fotonową technikami wysokokonformalnymi – IMRT, VMAT, radioterapia stereotaktyczna, radiochirurgia.
[REDAKTOWANE]	Poza zakresem kompetencji zawodowych.
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	Brak.
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Radioterapia fotonowa. Nie są mi znane jednoznaczne rekomendacje oparte na dowodach medycznych, stawiające wyższą skuteczność protonoterapii. Pokazuje się możliwość mniejszej ilości objawów ubocznych. Ekspert przekazał listę publikacji.
[REDAKTOWANE]	Jak wyżej, wytyczne postępowania terapeutycznego dla jednostek objętych opracowaniem są złożone i często obejmują leczenie skojarzone, zależne od stadium choroby, jej histologii i stanu chorego; ich prezentacja dla wszystkich jednostek wykracza poza ramy niniejszego opracowania. We wszystkich jednostkach chorobowych będących przedmiotem niniejszego opracowania rekomendowane metody postępowania są opisane wytycznymi NCCN lub wewnętrznymi protokołami instytucji leczących, wynikających z ich doświadczenia i wewnętrznych decyzji odnośnie do tego, jaką spośród stosowanych na świecie i opisanych w literaturze metod należy przyjąć.
[REDAKTOWANE]	Wytyczne i zalecenia postępowania klinicznego w Polsce określają radioterapię stereotaktyczną i fotonową jako metody rekomendowane we wskazaniach wymienionych w formularzu. Większość wytycznych została opracowana w okresie, kiedy w Polsce nie była dostępna protonoterapia. Źródło wytycznych: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. aktualizowane. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej


## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 5. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<p><b>Odniesienie wyłącznie do populacji pediatrycznej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Ograniczenie toksyczności późnej radioterapii (zaburzenia rozwoju poznawczego i wystąpienie wtórnych nowotworów).</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Ograniczenie toksyczności późnej radioterapii związane z większą ochroną sąsiadujących struktur i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Kazuistyczne występowanie w populacji pediatrycznej – ograniczone wskazania do radioterapii - brak danych na temat zastosowania protonoterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Kazuistyczne występowanie w populacji pediatrycznej – ograniczone wskazania do radioterapii - brak danych na temat zastosowania protonoterapii. Uzasadnienie zastosowania protonoterapii jak w glejakach o niższym stopniu złośliwości – mniejsza toksyczność radioterapii związana z większą ochroną sąsiadujących struktur i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Kazuistyczne występowanie w populacji pediatrycznej oraz ograniczone wskazania do radioterapii – brak istotnych danych na temat zastosowania protonoterapii. Uzasadnienie zastosowania protonoterapii jak w czaszko gardłaku - ograniczenie późnej toksyczności radioterapii (zaburzenia rozwoju poznawczego i wystąpienie wtórnych nowotworów).</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> W populacji pediatrycznej w tej lokalizacji występują głównie mięsaki (lokalizacja okołooonowa) – uwzględnione w poprzednich rekomendacjach.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Kluczowe wskazanie pozwalające na kwalifikację pacjentów pediatrycznych z innymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego oraz nowotworami w lokalizacji osiowej nie uwzględnionymi w dotychczasowych rekomendacjach, w których zastosowanie promieniowania protonowego pozwoli na podanie skutecznej dawki terapeutycznej przy ograniczeniu toksyczności radioterapii istotnej dla dalszego rozwoju dziecka.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Chłoniak Hodgkina: ograniczenie kardiotoxyczności protonoterapii związane z większą ochroną serca i naczyń wieńcowych oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów. Chłoniaki niezłaznicze - kazuistyczne wskazania do radioterapii w populacji pediatrycznej.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> W populacji pediatrycznej w tej lokalizacji występują głównie mięsaki (lokalizacja okołooonowa) – uwzględnione w poprzednich rekomendacjach.</li> </ul>	<p>Nie dotyczy</p>	<p><b>Odniesienie wyłącznie do populacji pediatrycznej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Skuteczność radioterapii protonowej i fotonowej w zakresie parametrów przeżycia i miejscowej kontroli jest podobna. Korzystniejszy rozkład dawki pozwala sądzić, że zastosowanie protonoterapii może wiązać się z obniżeniem ryzyka zaburzeń rozwoju poznawczego, szczególnie u małych dzieci (poniżej 9–11. roku życia) oraz obniżeniem ryzyka wyindukowania drugiego nowotworu. Konieczne są jednak dłuższe obserwacje. Dominująca toksyczność w postaci zaburzenia wydolności osi podwzgórze-przysadka (wielohormonalna niewydolność przysadki, otyłość podwzgórzowa, moczówka prosta), osłabienia widzenia czy epizodów niedokrwiniowych związanych z uszkodzeniem naczyń mózgowych, ze względu na inne przyczyny, występuje w podobnym odsetku u dzieci poddanych radioterapii niezależnie od rodzaju promieniowania.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Skuteczność radioterapii protonowej i fotonowej w zakresie parametrów przeżycia i miejscowej kontroli jest podobna. Protonoterapia ma przewagę nad terapią fotonową ze względu na mniejszą objętość prawidłowej tkanki objętej dawką średnią i niską (mózg, przysadka, podwzgórze, struktury oczodołu takie jak: gałka oczna, gruczoł łzowy, soczewka), co może wiązać się z obniżeniem ryzyka późnej toksyczności oraz obniżeniem ryzyka wyindukowania drugiego nowotworu (konieczne dłuższe obserwacje).</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Patrz kolumna nr 2. Ze względu na rzadkość zastosowania radioterapii w tym rozpoznaniu nie powinno być rozpatrywane oddzielnie, wskazanie to powinno być włączone do grupy 7 (korzystniejszy rozkład dla protonów) lub 2 po przemianowaniu na grupę nowotworów zlokalizowanych w oczodole.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Patrz kolumna nr 2. Ze względu na rzadkość zastosowania radioterapii w tym rozpoznaniu nie powinno być rozpatrywane oddzielnie, wskazanie to powinno być włączone do grupy 7 (korzystniejszy rozkład dla protonów).</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Patrz kolumna nr 2. Ze względu na rzadkość zastosowania radioterapii w tym rozpoznaniu nie powinno</li> </ul>





Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
			<p>być rozpatrywane oddzielnie, wskazanie to powinno być włączone do grupy 7 (korzystniejszy rozkład dla protonów) lub 1 po przemianowaniu na grupę nowotworów ośrodkowego układu nerwowego z lokalizacją nadsiodłową.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Patrz kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Patrz kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Skuteczność radioterapii protonowej i fotonowej w zakresie parametrów przeżycia i miejscowej kontroli jest podobna. W sytuacji zajęcia przez proces nowotworowy śródpiersia, szczególnie środkowego i dolnego protonoterapia pozwala na obniżenie dawki w sercu, naczyniach wieńcowych i gruczołach piersiowych u dziewczynek, co potencjalnie powinno wiązać się z obniżeniem kardiotoksyczności skojarzonego leczenia oraz mniejszym ryzykiem wyindukowania drugiego nowotworu.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Patrz kolumna nr 2.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1 i 2:</b> Ograniczenie, złagodzenie odległych następstw radioterapii u dzieci. Zmniejszenie ryzyka drugich, wtórnych nowotworów w polu napromieniania.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Brak wskazań do radioterapii w protokołach leczniczych dla niezłośliwych chłoniaków u dzieci. Hipotetycznie – w przypadkach kazuistycznych (np. PTLD – naciek okolicy oczodołu) można rozważyć protonoterapię celem złagodzenia, ograniczenia odległych następstw – ochrona okolicznych struktur, ograniczenie ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Radioterapia ma ograniczone wskazania w oponiakach. Wybór protonoterapii może powodować mniej nasilone odległe następstwa, zmniejszenie ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu. Decyzja o zastosowaniu radioterapii, w szczególności protonoterapii, w tym wskazaniu powinna być podejmowana przez radioterapeutę z doświadczeniem w leczeniu dzieci wspólnie z onkologiem dziecięcym.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Bardzo rzadkie występowanie gruczołaków przysadki u dzieci. W przypadku wskazań do napromieniania wybór tej metody może być uzasadniony analogicznie jak w czaszkomogardłaku – ograniczenie zaburzeń neurokognitywnych oraz wtórnych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Radioterapia jest bardzo ważną i niezastąpioną metodą leczenia w postaciach okołooonowych. Z uwagi na odległe następstwa tej metody u dzieci zastosowanie protonoterapii jest wskazane – ograniczenie późnych toksyczności.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Ograniczenie odległych następstw radioterapii poprzez ochronę okolicznych tkanek, struktur. To jest bardzo ważne wskazanie u dzieci z guzami litymi. Pozwoli na zastosowanie protonoterapii u</li> </ul>	<p>Nie dotyczy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> W przypadku zastosowania radioterapii w czaszkomogardłaku, w polu znajdzie się oś podwzgórze/przysadka, nerwy wzrokowe i skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz część pnia mózgu. Niezależnie od rodzaju źródła promieniowania stosowana jest na ogół taka sama sumaryczna dawka lecznicza. Nie należy więc spodziewać się większych korzyści protonoterapii w kontekście odległych powikłań ze strony układu endokrynologicznego, wzroku, naczyń mózgowych. Natomiast, wyniki opublikowanych badań wskazują, że dzieci, u których zastosowano protonoterapię odnoszą korzyść w aspekcie funkcji poznawczych (czytanie, matematyka) w stosunku do pacjentów, u których źródłem promieniowania były fotony. Zaburzenia funkcji poznawczych, które pogłębiać się mogą z upływem czasu wpływają negatywnie na jakość życia wyleczonych, uniemożliwiają pacjentom ukończenie szkół oraz włączanie się do życia społecznego. Ponadto, oczekuje się, że zastosowanie tej metody zmniejszy liczbę wtórnych, drugich nowotworów w polu napromieniania. <b>Z tego względu uważam, że należy objąć finansowaniem protonoterapię czaszkomogardłaka u dzieci ze środków publicznych.</b></li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Zakłada się, że zastosowanie protonoterapii ograniczy odległe następstwa napromieniania – ochrona sąsiadujących struktur. Napromienianie z użyciem protonów na pozostałość guza z małym marginesem po wstępnej chemioterapii najpewniej złagodzi wczesne i późne</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<p>pacjentów z każdym nowotworem dziecięcym umiejscowionym w okolicy krytycznych organów/struktur wymagającym napromieniania. Umożliwi zastosowanie skutecznej dawki leczniczej przy ograniczeniu następstw radioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Ograniczenie kardiotoxyczności (mm sercowy, naczynia wieńcowe, osierdzie) radioterapii w chłoniaku Hodgkina. Ograniczenie ryzyka wtórnych nowotworów. Brak wskazań do radioterapii w NHL u dzieci, w wyjątkowych, wybranych przypadkach ze wskazaniami do radioterapii korzyści płynące z protonoterapii jak w chłoniaku Hodgkina.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> analogicznie jak we wskazaniu 6.</li> </ul>		<p>powikłania (niedorozwój oczodołu, powikłania oczne). Ponadto, wyniki badań wskazują, że liczba drugich nowotworów w polu napromieniania jest niższa w przypadku protonoterapii w porównaniu do radioterapii konwencjonalnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Należy uwzględnić protonoterapię w NHL z naciekiem ok. oczodołowej w kazuistycznych przypadkach chociaż brak wskazań do radioterapii u dzieci z NHL. Taka sytuacja kliniczna może ewentualnie wystąpić w przypadku ang. <i>Posttransplant Lymphoproliferative Disease</i> – PTLD.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> patrz argumenty kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> patrz argumenty kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> patrz argumenty kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> patrz argumenty kolumna nr 2.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Dotyczy chłoniaka Hodgkina u dzieci. Obecne protokoły leczenia uwzględniają zastosowanie radioterapii w wybranych przypadkach. Wskazania do radioterapii ustalone są w oparciu o odpowiedź na chemioterapię ocenianą w badaniu PET. Wybór protonoterapii jest uzasadniony – ograniczenie uszkodzenia popromiennego mięśnia sercowego, osierdzia-zwłóknienie, naczyń wieńcowych oraz ograniczenie ryzyka wtórnych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> patrz argumenty kolumna nr 2.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-6:</b> Początkowe badania nad wynikami leczenia radioterapią protonową dotyczyły analiz rozkładów dozymetrycznych (dawek). Opierając się na modelach radiobiologicznych stwierdzono, że, przy możliwości uzyskania lepszego pokrycia nowotworu (TCP – ang. <i>Tumor Control Probability</i>) istnieje możliwość lepszego oszczędzenia narządów tkanek zdrowych, a więc również późniejszych komplikacji (NTCP– ang. <i>Normal Tissue Control Probability</i>) oraz jakości życia.</li> </ul> <p>Nowotwory głowy i szyi oraz podstawy czaski stanowią specyficzną grupę nowotworów zlokalizowanych w pobliżu wielu narządów krytycznych tzw. OAR. Wskazane do refundacji nowotwory znajdują się w pobliżu organów krytycznych, jak również w obszarach o różnej gęstości tkanek. Skutkuje to trudnościami z zaplanowaniem leczenia oraz częstym występowaniem nie tylko późnych, ale również wczesnych skutków promieniowania (ze względu na wspomnianą lokalizację).</p> <p>W większości wskazanych nowotworów istnieją trudności z odpowiednim zaplanowaniem leczenia, tak aby osiągnąć odpowiedni poziom oszczędzenia tkanek zdrowych (nieprzekroczenia dawek granicznych/constrains dla organów krytycznych) przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii fotonowej.</p>	Nie dotyczy	<p><b>Wskazanie 1-9.</b> Patrz kolumna nr 2.</p> <p>Z punktu widzenia fizyka medycznego warto podkreślić, że również planowanie i realizacja radioterapii protonowej powinny być poprzedzone odpowiednim szkoleniem, również specjalistycznym (odpowiednie szkolenie znajduje się w tym momencie w najnowszym programie specjalizacyjnym z zakresu fizyki medycznej). W podanych lokalizacjach zwracają uwagę następujące zagadnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duże różnice w gęstości tkanek oraz obszar graniczny pomiędzy obszarem nowotworu a tkanką zdrową pozwala myśleć o połączeniu technik – dostarczeniu wysokiej dawki w obszar guza za pomocą protonów oraz dopromienieniu większego obszaru PTV za pomocą fotonów. Łączenie technik nie jest do tej pory techniką rozważaną w Polsce.</li> <li>• techniki planowania w oparciu o tomografię 4DCT są dostępne w CCB IFJ PAN.</li> </ul>



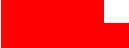
Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> jak wyżej. Grupa pacjentów pediatrycznych jest szczególnie dobrze udokumentowana w literaturze. Protony w przypadku dostępności techniki są częstym wskazaniem w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. Przy potencjalnie dłuższym okresie przeżycia zakłada się możliwość wystąpienia późnych skutków promieniowania. W przypadku mniejszych dawek, a więc również mniejszych powłkań (NTC, ang. <i>Normal Tissue Complication Probability</i>) zakłada się długofalowe korzyści wynikające (oprócz co najmniej takiej samej skuteczności leczenia) ze zmniejszenia skutków niepożądanych m.in. mniejszym prawdopodobieństwie rozwinięcia się nowotworów wtórnych oraz wyższej jakości życia.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Przegląd literatury światowej z ostatnich lat (2016–obecnie) wskazuje na istotne zagadnienia (problemy związane z planowaniem radioterapii chłoniaków), wskazując jednocześnie na lepsze wskaźniki przeżycia pacjentów napromienionych wiązkami skanującymi w stosunku do pacjentów leczonych fotonami. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w przypadku chłoniaków, może zaistnieć potrzeba wspomagania się skanami 4DCT przy planowaniu radioterapii oraz konieczności bramkowania podczas napromieniania, korzystania z technik tzw. „<i>dose painting</i>”.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Patrz podpunkty 1–7.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• płytko zlokalizowane nowotwory – standardowo wymagają zastosowania tzw. modulatorów zasięgu. Mianowicie najmniejsza energia protonów stosowanych klinicznie wynosi ok. 70 MeV, co odpowiada zasięgowi w wodzie (tkance) ok. 3 cm. Zastosowanie modulatorów zasięgu pozwala zmniejszyć penetrację protonów praktycznie do dowolnej głębokości w ciele pacjenta. Jednocześnie oznacza to większy obszar pólcienia, a więc obszaru o większej niepewności dostarczonej dawki.</li> </ul> <p>Skutki te mogą być usunięte za pomocą nowatorskich metod (wprowadzonych i przetestowanych już m.in. w zespole CCB), co skutkuje mniejszymi dawkami niż dostarczane do tej pory. Po raz pierwszy zastosowaliśmy kompensatory celem znacznego zmniejszenia dawki na soczewki u dzieci (A Wochnek et al Out-of-field doses for scanning proton radiotherapy of shallowly located paediatric tumours—a comparison of range shifter and 3D printed compensator 2021 Phys. Med. Biol. 66 035012).</p>
Dr n. med. <b>Tomasz Maciej Filipowski</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-6:</b> Leczenie metodą chirurgii jest często niewystarczające lub nawet niemożliwe ze względu na zaawansowanie, dlatego metoda radioterapii jest konieczna do zastosowania. Radioterapia protonowa pozwala na podanie wysokiej dawki leczniczej z jednoczesnym oszczędzeniem narządów sąsiednich w porównaniu do napromieniowania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Radioterapia wieku dziecięcego pełni rolę pomocniczą, konsolidującą i uzupełniającą. Radioterapia protonowa pozwala na zaoszczędzenie sąsiadujących narządów i podanie znacznie mniejszej dawki w porównaniu z terapią fotonową. Co za tym idzie, istnieje znacznie mniejsze ryzyko kancerogenezy czy uszkodzenia popromiennego.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Radioterapia protonowa umożliwia podanie wymaganej dawki leczniczej w układzie chłonnym śródpiersia z lepszą ochroną serca w porównaniu do terapii fotonowej.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Górne piętro twarzoczaszki anatomicznie komunikuje się z wnętrzem mózgu poprzez otwory i kanały w podstawie czaszki. Przechodzą nimi również naczynia krwionośne oraz nerwy co stanowi naturalną drogę szerzenia się nowotworu. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczniczej z lepszą ochroną tkanki nerwowej mózgu, narządów zmysłów i gruczołów dokrewnych.</li> </ul>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9:</b> Pozytywne doświadczenie z leczenia pacjentów z tym rozpoznaniem starających się o refundację radioterapii protonowej poza wskazaniami MZ przemawia za objęciem wskazania refundacją.</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Lokalizacja nowotworu wewnątrzczaszkowo powoduje, że napromienianie z zamiarem radykalnym może skutkować odczynami popromiennymi w tkance mózgowej i na podstawie czaszki, które mogą zaburzyć rozwój dziecka fizyczny i intelektualny. U dorosłych chorych mogą upośledzić sprawność intelektualną.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> W celu leczenia mięsaków tej lokalizacji z zamiarem radykalnych konieczne jest podanie wysokiej dawki całkowitej do 70 Gy. Dawka tolerancji na nerwy wzrokowe i skrzyżowanie wynoszą 56 Gy. Niemożliwe jest wykonanie i realizacja bezpiecznego planu leczenia bez uszkodzenia nerwów wzrokowych przy użyciu fotonów. Zastosowanie wiązki protonowej umożliwi bezpieczne podanie dawki terapeutycznej.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Napromienianie konsolidacyjne po CHTH chłoniaków oczodołu jest wskazane u dzieci, ponieważ jakiegokolwiek napromienianie u dzieci dające możliwość długiego przeżycia może wiązać się z ryzykiem wystąpienia nowotworów indukowanych w dorosłym życiu.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Wskazane napromienianie u dzieci – leczenie daje szansę na długie przeżycia – istnieje ryzyko wystąpienia indukowanych nowotworów. U dorosłych – radioterapia wiązką protonową ma wyższość w napromienianiu oponiaków w lokalizacji rdzenia kręgowego – dawka tolerancji rdzenia jest niższa (45 Gy) od dawki, która powinna być podana jako dawka radykalna (54 -56 Gy).</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Wskazana radioterapia protonowa w tym rozpoznaniu u dzieci ze względu na dobre rokowanie i możliwość wystąpienia nowotworów indukowanych w przyszłości oraz ograniczenie uszkodzenia tkanki mózgowej, przysadki i podwzgórza, które mogłoby wpływać na prawidłowy rozwój dziecka.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Wskazana radioterapia wiązką protonową u dzieci w celu zmniejszenia powikłań ze strony centralnego układu nerwowego oraz ryzyko indukowanych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Napromienianie wiązką protonową ograniczy ryzyko zaburzeń w rozwoju dzieci i trwałego kalectwa związanego z uszkodzeniem narządów krytycznych, wyeliminuje ryzyko powstania indukowanych nowotworów.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Ze względu na dobre rokowanie i przewidywane długie przeżycia napromienianie wiązką protonową jest wskazane zarówno u dzieci jak i dorosłych w celu ochrony mięśnia sercowego, dużych naczyń oraz naczyń wieńcowych, tym bardziej że chorzy są leczeni systemowo przy zastosowaniu cytostatyków kardiotoksycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Lokalizacja nacieku nowotworowego blisko ważnych struktur krytycznych – nerwy czaszkowe, nerwy wzrokowe, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, gałki oczne – siatkówka, naczyniówka, gruczoły dokrewne – przysadka, podwzgórze, pień mózgu –uniemożliwia wykonanie i realizację bezpieczną planu leczenia w dawkach radykalnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Nie ma wskazań do refundacji napromieniania konsolidacyjnego chłoniaków oczodołu u dorosłych - dawka rekomendowana jest zdecydowanie niższa od dawki tolerancji narządów krytycznych – nerwów wzrokowych, skrzyżowania nerwów wzrokowych – wynosi 20–30 Gy. Wykonanie planu fotonowego techniką wysokokonformalną spełni kryteria bezpieczeństwa.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Nie ma wskazań do napromieniania wiązką protonową oponiaków zlokalizowanych w mózgu – wskazanie w lokalizacji przy rdzeniu.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Nie dotyczy dzieci. Dorosli mogą być napromieniani technikami stereotaktycznymi wiązką fotonową lub GammaKnife.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Nowotwory u dorosłych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-3:</b> Powinna być refundacja możliwości leczenia wiązką protonową.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Powinna być refundacja u dzieci oraz u dorosłych w lokalizacji przy rdzeniu.</li> <li>• <b>Wskazanie 5-6:</b> Powinna być refundacja u dzieci.</li> <li>• <b>Wskazanie 7-9:</b> Powinna być refundacja.</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	wiązką fotonową. Wskazane napromienianie przy użyciu wiązki protonowej, istnieje możliwość bezpiecznego podania dawki radykalnej.		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-3:</b> Jestem z fizykiem, pracującym naukowo w obszarze fizyki medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii protonowej i dozymetrii. Moje stanowisko dotyczące finansowania przedstawionych poniżej wskazań będzie obejmowało ty ko ocenę możliwości technicznych wykonania wspomnianych napromieniowań przy pomocy dostępnych i rozważanych w Polsce stanowisk do radioterapii protonowej, zalet dozymetrycznych takich ekspozycji oraz informacji pozyskanych z literatury. Ze względu na zalety dozymetryczne współcześnie stosowanej technologii radioterapii protonowej (obrotowe stanowisko gantry z wiązką skanującą) uzyskiwane przy jej pomocy dawki na zdrowe narządy i tkanki w znakomitej większości przypadków są znacząco niższe niż w przypadku radioterapii fotonowej. Zmniejsza to prawdopodobieństwo komplikacji jak i prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów wtórnych. <b>Dlatego uważam, że leczenie to powinno być finansowane ze środków publicznych.</b> W przypadku radioterapii protonowej dzieci należy zapewnić technologię redukującą dawkę od wtórnego promieniowania neutronowego. W cyklotronach oraz synchrociklotronach wyprowadzana jest wiązka protonowa o jednej (najwyższej) energii, a potem zredukowana do wymaganej energii w selektorze energii i (w przypadku obniżenia energii poniżej 70 MeV) z wykorzystaniem modulatora zasięgu (ang. <i>Range Shifter</i>). Ola redukcji dawki neutronowej oznacza to w praktyce konieczność użycia technologii wiązki skanującej oraz stanowisk, w których zmniejszenie energii wiązki protonowej odbywa się w selektorze energii oddalonym od pacjenta. W radioterapii protonowej dzieci mogą być też wykorzystywane synchrotrony, gdyż ich technologia umożliwia wyprowadzanie wiązki o aktualnie wymaganej energii (zwykle w zakresie 70–250 MeV) bez konieczności użycia selektora energii.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Patrz wyżej. Oponiaki są jednym z klasycznych wskazań do radioterapii protonowej, których leczenie zostało zapoczątkowane w latach 60-tych XX x w Szwecji. Szczegółowe wyniki badań klinicznych uzasadniające ten punkt przedstawione zostały (...) w przygotowywanym do wydania „Raportie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce”</li> <li>• <b>Wskazanie 5–9:</b> Patrz wyżej.</li> </ul>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9:</b> Moje stanowisko odnosi się wyłącznie do możliwości technicznych przeprowadzania leczenia, z punktu widzenia własności obecnego sprzętu oraz do korzyści dozymetrycznych wynikających ze stosowania wiązki protonowej. Obecne parametry stanowisk protonowych użytkowanych w Centrum Cyklotronowym Bronowice IFJ PAN, umożliwiają zaplanowanie i wykonanie takiego napromieniania. W szczególności, stanowiska te dają możliwość zastosowania pełnych kątów napromieniania od 0 do 360° zapewniają niski poziom promieniowania neutronowego, odpowiednio krótki czas napromieniania (pojedyncze pole w ciągu kilkunastu-kilkudziesięciu sekund) oraz energie użyteczne w zakresie od 70 Me V do 226 Me V. Napromienienie skanującą wiązką protonową daje z reguły (poza nielicznymi przypadkami) znacząco lepsze rozkłady dawki w obszarze tarczowym i mniejsze dawki na narządy krytyczne niż jest to możliwe z wykorzystaniem współczesnych zaawansowanych technik fotonowych takich jak IMRT, VMAT czy Rapid Arc. Ma to szczególne znaczenie dla redukcji niepożądanych dawek, w szczególności dla dzieci. W przypadkach wątpliwych uzasadnione jest wykonanie planów leczenia fotonowego i protonowego, a następnie porównanie rozkładów dawek DVH (Dose Volume Histogram) w obszarach tarczowych i narządach krytycznych.</li> </ul>
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Leczenie chirurgiczne czaszokogardłaków jest bardzo często niedoszczędne lub niemożliwe ze względu na ich wie kość i/lub specyficzną lokalizację w mózgowcaszce, dlatego radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub alternatywnym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną</li> </ul>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1–9:</b> Dwuletnie, pozytywne doświadczenie własne wynikające z poradnictwa Konsultanta Krajowego i leczenia pacjentów z tym rozpoznaniem starających się o refundację radioterapii protonowej poza wskazaniami MZ przemawia za objęciem tego wskazania refundacją.</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<p>mózgu, przysadki mózgowej i nerwów wzrokowych w porównaniu do napromieniania fotonowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Leczenie chirurgiczne mięsaków oczodołu jest bardzo często niedoszczętne lub niemożliwe ze względu na ich wielkość i/lub sąsiedztwo narządu wzroku, dlatego radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub alternatywnym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną gałki ocznej i nerwów wzrokowych w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Leczenie onkologiczne chłoniaków zlokalizowanych w oczodole jest oparte o chemioterapię i/lub leczenie molekularnie celowane, które nierzadko kończy się przy obecności resztkowego nacieku. Radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub konsolidującym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wymaganej dawki leczącej z lepszą ochroną gałki ocznej w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Leczenie chirurgiczne oponiaków jest często niedoszczętne lub niemożliwe ze względu na ich wielkość i/lub różnorodną lokalizację w mózgowcaszce, dlatego radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub alternatywnym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną różnych struktur mózgu oraz przysadki mózgowej i nerwów wzrokowych w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Leczenie chirurgiczne gruczolaków przysadki mózgowej jest często niedoszczętne lub niemożliwe ze względu na ich wielkość i/lub specyficzną lokalizację w mózgowcaszce, dlatego radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub alternatywnym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną mózgu, zdrowej części przysadki mózgowej i nerwów wzrokowych w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Leczenie chirurgiczne nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego jest bardzo często niedoszczętne lub niemożliwe ze względu na ich wielkość i/lub specyficzną lokalizację w kości skroniowej, dlatego radioterapia jest niezbędnym leczeniem uzupełniającym lub alternatywnym. Radioterapia protonowa z reguły umożliwia podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną ucha wewnętrznego, nerwu twarzowego i pnia mózgu w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Radioterapia pełni w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego z reguły rolę pomocniczą konsolidującą, uzupełniającą, profilaktyczną — w stosunku do leczenia farmakologicznego. Rozkład dawki integralnej w organizmie dziecka skupiony w przypadku promieniowania protonowego przemawia za niższym ryzykiem</li> </ul>		

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<p>popromiennej kancerogenezy w porównaniu do rozkładu rozproszonego dla promieniowania fotonowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Popromienne zmiany zwyrodnieniowe serca jako następstwo napromieniania śródpiersia w przebiegu leczenia chłoniaków są nierzadko powodem przewlekłej niewydolności krążenia i związanego z nią inwalidztwa. Radioterapia protonowa z reguły umożliwi podanie wymaganej dawki leczącej w układzie chłonnym śródpiersia z lepszą ochroną serca w porównaniu do napromieniania fotonowego.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Górne piętro twarzoczaszki anatomicznie komunikuje się z wnętrzem mózgowiczaszki poprzez otwory i kanały znajdujące się w podstawie czaszki, przez które przechodzą naczynia krwionośne i nerwy, będąc naturalnymi drogami naciekania nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych i gardła. Każde leczenie promieniami tych nowotworów wymaga napromieniania marginesu sąsiadujących z nowotworem tkanek zdrowych. Radioterapia protonowa z reguły umożliwi podanie wysokiej dawki leczącej z lepszą ochroną tkanki nerwowej mózgu, narządów zmysłów i gruczołów dokrewnych.</li> </ul>		
<p><b>prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1–2:</b> Lokalizacja okołomózgowa; możliwy efekt ochrony zdrowych tkanek; niewystarczająca skuteczność wcześniej stosowanych opcji terapeutycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Lokalizacja okołomózgowa; możliwy efekt ochrony zdrowych tkanek</li> <li>• <b>Wskazanie 4–6:</b> Patrz wskazanie 1–2. Ze względu na niską liczebność, wskazanie ma charakter kazuistyczny.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Patrz wskazanie 1–2. To wskazanie pozwoli zakwalifikować wymagające tej terapii dzieci z trudną lokalizacją mięsaka Ewinga w miednicy czy kręgosłupie.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Możliwy efekt ochrony zdrowych tkanek; niewystarczająca skuteczność wcześniej stosowanych opcji terapeutycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Patrz wskazanie 1–2. Ze względu na niską liczebność, wskazanie ma charakter kazuistyczny.</li> </ul>	<p>Powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p><b>Dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Czaszkogardlak - wyniki leczenia podobne jak dla terapii IMRT (fotonami), ze względu na możliwość uzyskania niższych dawek w otaczającej tkance prognozowana jest niższa toksyczność późna szczególnie w zakresie rozwoju poznawczego (liczba pacjentów – ok.5% wszystkich nowotworów OUN). Uwaga: czaszkogardlak jako nowotwór łagodny zwykle klasyfikowany jest jako D33 a nie C71.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Mięsak oczodołu – brakuje piśmiennictwa nt. wyników protonoterapii w tym rozpoznaniu. Prawdopodobnie wyniki w zakresie przeżyć i kontroli miejscowej są podobne jak w RT fotonami. Można się spodziewać niższej dawki w zakresie prawidłowych struktur tj. gałki ocznej, gruczołu łzowego, co może przełożyć się na obniżenie późnej toksyczności np. ryzyka zaćmy czy zespołu suchego oka (ale wszystko zależy od lokalizacji mięsaka).</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Chłoniaki oczodołu – u dzieci to wyjątkowo rzadkie rozpoznanie. Brakuje piśmiennictwa dotyczącego zastosowania protonów w tym rozpoznaniu w populacji dziecięcej. Można się spodziewać niższej dawki w zakresie prawidłowych struktur.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Oponiaki u dzieci to ok. 3% nowotworów OUN. Rola radioterapii jest marginalna, gdyż często współistnieją z neurofibromatozą lub są nowotworami</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
			<p>wyindukowanymi po RT. Brakuje danych nt. protonoterapii w oponiakach u dzieci. Jeśli już to podobnie jak w innych rozpoznaniach: to bez korzyści w przeżyciach czy miejscowej kontroli. Prawdopodobne obniżenie ryzyka późnej toksyczności, ale to zależy od lokalizacji i wielkości oponiaka oraz wieku pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Gruczolaki przysadki jak w czaszko gardłaku (ta sama lokalizacja); możliwość uzyskania niższych dawek w otaczającej tkance prognozowana jest niższa toksyczność późna szczególnie w zakresie rozwoju poznawczego.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Nowotwory ucha środkowego to w populacji dziecięcej mięsaki (nie znane są przypadki raków, nerwiaków nVIII), a te zostały już objęte wskazaniami wcześniej jako mięsaki w lokalizacji okołoołonowej: korzyść z protonów to prognozowane obniżenie późnej toksyczności RT.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Rozpoznania w których plan leczenia protonami jest lepszy od fotonowego to najbardziej słuszne wskazanie, bo tu można włączyć rozpoznanie, gdzie nie jesteśmy w stanie przy użyciu dotychczasowych technologii uzyskać dobrego rozkładu dawki promieniowania. W tych przypadkach korzyść wiąże się z ograniczeniem toksyczności leczenia fotonami. Rozpoznanie i wskazanie stosunkowo częste. Możliwość do kilkudziesięciu pacjentów rocznie.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Chłoniaki wymagające napromieniania śródpiersia: w chłoniakach nieziarniczych (NHL) – rola radioterapii jest marginalna, w chłoniakach Hodgkina (HL) protonoterapia może przełożyć się na ograniczenie toksyczności kardiologicznej. Uwaga do ICD10, raczej C81-86.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Lokalizacja w zakresie zatok, gardła z naciekiem podstawy czaszki to, podobnie jak w przypadku ucha środkowego, grupa mięsaków okołoołonowych ujęta w poprzednich wskazaniach. Raki w tej lokalizacji u dzieci to kazuistyka.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Bardzo dobre wyniki leczenia i przeżywalność chorych, dlatego szczególnie istotne jest zredukowanie późnych deficytów poznawczych. Większość chorych to dzieci i młodzi dorośli – redukcja ryzyka nowotworów wtórnych.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Zabiegi będące alternatywą dla PBT najczęściej okaleczające (enukleacja lub jej ryzyko), konwencjonalna radioterapia obciążona dużą toksycznością (konieczność przewlekłego, kosztownego leczenia okulistycznego powikłań), w leczeniu pierwotnym mięsaków</li> </ul>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii. W przypadku mięsaków, dla których zachodzi podejrzenie istotnej promieniooporności terapią z wyboru powinna być</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<p>innych niż RMS do osiągnięcia optymalnych wyników kontroli miejscowej wymagana dawka (&gt;70 Gy) niemożliwa do osiągnięcia RT konwencjonalną ze względu na nieakceptowalną toksyczność dla struktur oka (rogówka, nerw wzrokowy).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> konwencjonalna radioterapia jest obciążona większym od PBT ryzykiem toksyczności (konieczność przewlekłego, kosztownego leczenia okulistycznego powikłań) która może uniemożliwić powrót do aktywności zawodowej, bardzo dobre rokowanie większości chorych (większość w stadium I AA)</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> PBT ogranicza w porównaniu do RT konwencjonalnej ryzyko późnych powikłań (m.in. zaburzenia wzroku, zespół suchego oka, utrata słuchu, deficyty poznawcze), które ze względu na długie przeżycie chorych mają szansę wystąpić w przyszłości. W oponiakach WHO II różnica w generowanych powikłaniach jeszcze większa niż dla WHO I, w lokalizacjach w pobliżu pnia mózgu i skrzyżowania wzrokowego również lepsza wyleczalność, gdyż w tych wypadkach RT fotonowa najczęściej nie może podać pełnej wymaganej dawki na guza. Ze względu na mniejszą objętość mózgowia otrzymującą istotną dawkę promieniowania – brak konieczności hospitalizacji na czas leczenia (obciążenie oddziałów, koszty).</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Bardzo dobre wyniki leczenia i przeżywalność chorych, dlatego szczególnie istotne jest zredukowanie późnych deficytów poznawczych. Większość chorych to dzieci i młodzi dorośli – redukcja ryzyka nowotworów wtórnych. W gruczolakach bardziej agresywnych lepsze możliwości eskalacji dawki (analogicznie jak dla oponiaków WHO II) i potencjalna poprawa wyleczalności.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Ogromna korzyść dozymetryczna i wynikające z niej zmniejszenie, w wielu przypadkach do zera, dawki promieniowania na mózgowie – redukcja ryzyka powikłań wczesnych; dla nowotworów łagodnych i wymagających dawek do ok. 54-60 Gy: możliwość zachowania słuchu także po stronie guza; dla nowotworów wymagających dawek powyżej 70 Gy: włączenie wskazania pozwoli wielu spośród chorych uniknąć trudnej i okaleczającej operacji, w wyniku której i tak mało prawdopodobne jest uzyskanie radykalności pozwalającej na odstąpienie od pooperacyjnej radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Redukcja ryzyka ciężkich powikłań (zaburzenia wzrostu kości i narządów w tym w szczególności asymetryczne, niewydolność narządowa, bezpłodność, nowotwory wtórne); w niektórych lokalizacjach znacznie mniejsze ostre odczyny popromienne co przekłada się na niższy nakład środków i zasobów na ich leczenie w tym zwłaszcza szpitalne; większy odsetek terapii możliwych do przeprowadzenia w trybie ambulatoryjnym – korzyść dla chorych (poprawa dobrostanu psychicznego, kontynuowanie edukacji)</li> </ul>		<p>radioterapia jonami 12C – protonoterapia rekomendowana w tych przypadkach tylko do czasu wprowadzenia terapii 12C do KSG.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej w przypadkach określonych w kryteriach kwalifikacji, w szczególności w opisanych lokalizacjach.</li> <li>• <b>Wskazanie 5-6:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii. Niezbędne jest ustalenie konkretnych zasad i procedur generowania planów porównawczych radioterapii fotonowej. Ze względu na istotną liczbę chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w ramach niniejszego wskazania może być konieczne retrospektywne opracowanie bazy danych planów porównawczych w celu stworzenia listy lokalizacji nie kwalifikujących się do terapii protonowej.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii. Ze względu na znaczną liczbę chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w ramach niniejszego wskazania może być konieczne ograniczenie go do chorych z ELE (oczekiwana długość życia) &gt; 10 lat oraz regularna analiza wyników w celu identyfikacji grup chorych odnoszących największą korzyść w porównaniu do wyników RT konwencjonalnej.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Rekomenduję finansowanie terapii protonowej we wszystkich przypadkach określonych we wskazaniu, które kwalifikowałyby się do radioterapii. W przypadku nowotworów, dla których zachodzi podejrzenie istotnej promieniooporności terapią z wyboru powinna być radioterapia jonami 12C – protonoterapia rekomendowana w tych przypadkach tylko do czasu wprowadzenia terapii 12C do KSG.</li> </ul>



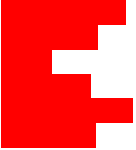

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Opinia własna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Redukcja ryzyka popromiennego zapalenia płuc (w przypadku jego wystąpienia konieczne specjalistyczne leczenie, często wielomiesięczne oraz rehabilitacja); redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego w tym zagrożenia najcięższymi z nich tj. niewydolnością i zawałem serca; redukcja ryzyka nowotworów wtórnych w tym przede wszystkim raka piersi u leczonych w tym wskazaniu dziewczynek i kobiet.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Dla wszystkich nowotworów opisanych w tym wskazaniu i wymagających dawki powyżej 70 Gy terapia protonowa i jonowa są jedynymi rodzajami terapii oferującymi możliwość trwałego wyleczenia (operacja radykalna niemożliwa, pień mózgu ogranicza możliwość podania wymaganej dawki promieniowania w przypadku radioterapii fotonowej); dla nowotworów wymagających dawki do 70 Gy bardzo istotna redukcja nasilenia pow. kł. wczesnych: możliwa poprawa wyleczalności związana z mniejszym ryzykiem przerw w leczeniu, redukcja powikłań późnych.</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9:</b> Dostęp do leczenia protonoterapią i finansowanie tego leczenia ze środków publicznych jest prawem pacjenta określonym w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 8 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta: „Pacjent ma prawo do świadczeń medycznych odpowiadających aktualnej wiedzy medycznej”.</li> </ul>	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9:</b> Finansowanie protonoterapii ze środków publicznych stworzy możliwość leczenia nowotworów wymienionych we wskazaniu medycznym.</li> </ul>



Tabela 6. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – kryteria kwalifikacji i warunki realizacji świadczenia i oszacowanie populacji docelowej


Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<p><b>Dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> nieradykalna resekcja guza; progresja po leczeniu operacyjnym. Obecność torbielowatej części guza nakłada konieczność jej monitorowania podczas RT (MR 2-4x podczas leczenia).</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Pacjenci leczeni w sposób skojarzony zgodnie z obowiązującym protokołem CWS. Lokalizacja i wielkość guza w obrębie oczodołu pozwalająca na większą ochronę prawidłowych struktur w stosunku do terapii fotonowej.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> ze względu na kazuistykę występowania pacjenci wymagają indywidualnej kwalifikacji.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> niedoszczętna resekcja/nieresekcyjność oponiaka G2 lub G3 zlokalizowanego w sąsiedztwie</li> </ul>	<p>W celu optymalnego zastosowania, rozwój protonoterapii powinien być powiązany z ośrodkami posiadającymi doświadczenie w leczeniu dzieci z chorobą nowotworową, które stanowią główną grupę pacjentów mogących odnieść korzyść z terapii. Stąd konieczność spełnienia określonych wymogów przez ośrodek prowadzący takie leczenie u pacjentów pediatrycznych (Janssens GO, Timmermann B, Laprie A et al. Recommendations for the organisation of care in paediatric radiation oncology across Europe: a SIOPE-ESTRO-PROS-CCI-Europe collaborative project in the framework of the JARC. European Journal of Cancer 2019, 114:47-54).</p> <p>Zalecenia powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dedykowany zespół (lekarze, fizycy, technicy radioterapii) z doświadczeniem i umiejętnościami w zakresie radioterapii nowotworów wieku dziecięcego,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> 5–6 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> 5–6 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> 0–1 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> 1–2 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> 1–2 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> nie podano</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Wydaje się, że jest to ok. 20-30 przypadków rocznie poza obowiązującymi i ujętymi w tym opracowaniu wskazaniami.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> ok. 10 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> nie podano</li> </ul>



Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<p>struktur krytycznych. Współistnienie neurofibromatozy lub wyindukowany charakter nowotworu stanowią względne p/wskazanie do radioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> nieresekcyjność progresującego guza/resztki, niekontrolowana farmakologicznie aktywność hormonalna gruczolaka</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> mięsaki okołooonowe leczone zgodnie z protokołem CWS.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> inne, nie zawarte w dotychczasowych rekomendacjach nowotwory, w których zastosowanie promieniowania protonowego pozwoli na podanie skutecznej dawki terapeutycznej przy ograniczeniu toksyczności istotnej dla dalszego rozwoju dziecka.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> chłoniak Hodgkina - lokalizacja w śródpiersiu środkowym i dolnym, W obowiązującym protokole leczenia Euronet-PHL-C2: kwalifikacja do radioterapii na podstawie oceny wczesnej odpowiedzi na CHTH w badaniu PET-CT tj. aktywna metabolicznie choroba w skali Deauville <math>\geq 4</math>.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> mięsaki okołooonowe leczone zgodnie z protokołem CWS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stałą współpracę z ośrodkami onkologii i hematologii dziecięcej w celu terminowego planowania leczenia skojarzonego zgodnie z realizowanym protokołem postępowania,</li> <li>• bliskość (optymalnie &lt; 5 km) szpitala pediatrycznego z oddziałem onkologii dziecięcej i bazy hotelowej dla rodziców oraz zapewnienie transportu dla dzieci, w tym kwalifikowanego transportu z lekarzem dla wybranych pacjentów,</li> <li>• dedykowany zespół anestezjologiczny oraz zaplecze techniczne (pomieszczenia/aparaty) do prowadzenia znieczulenia u dzieci poddawanych napromienianiu,</li> <li>• zespół wsparcia psychologicznego,</li> <li>• dostosowane do potrzeb pediatrycznych pomieszczenia na każdym etapie planowania i realizacji leczenia (odpowiednio wyposażony kąciak zabaw, modelarnia, tomografia komputerowa, bunkry).</li> </ul> <p>W wyborze wyposażenia ośrodka protonoterapii dla dzieci należy podkreślić konieczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowania technologii zapewniającej minimalizację generowania wtórnych neutronów,</li> <li>• zapewnienia dostępności zaawansowanych narzędzi do przygotowania i weryfikacji obrazowej leczenia.</li> </ul>	
	<p>Kryteria dotyczą populacji pediatrycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Nieradykalna resekcja guza, progresja po leczeniu operacyjnym,</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Wszyscy chorzy z lokalizacją oczodołową leczeni są w sposób skojarzony - obecnie wg programu CWS. (...) już sama lokalizacja oczodołowa powinna kwalifikować dzieci do protonoterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Kwalifikacja indywidualna</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Nieradykalny zabieg operacyjny bądź brak możliwości leczenia chirurgicznego w oponiakach w stopniu złośliwości G2 lub G3 umiejscowionych w sąsiedztwie struktur krytycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Brak możliwości leczenia chirurgicznego, progresja pozostałości guza, brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne aktywnego hormonalnie guza.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Ograniczenie późnych toksyczności.</li> </ul>	<p>Radioterapia u dzieci powinna zawsze odbywać się we współpracy z ośrodkiem, który ma chorego pod opieką (oddziały Onkologii Dziecięcej). Bardzo istotna jest krótka odległość między ośrodkiem radioterapii a szpitalem dziecięcym, w którym dziecko jest leczone onkologicznie. Musi być zapewniony szybki transport dzieci z jednego ośrodka do drugiego.</p> <p>Ośrodek, w którym dzieci będą poddawane protonoterapii powinien organizacyjnie spełniać odpowiednie warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• posiadać personel (lekarze, fizycy, technicy) z doświadczeniem w leczeniu dzieci,</li> <li>• posiadać zespół anestezjologów, z doświadczeniem w znieczulaniu dzieci,</li> <li>• pomieszczenia (różne) dedykowane populacji dziecięcej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> 6 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> 6 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> 0–1 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> 1–2 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> 1–2 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> 8–10 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> 30–40 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> 10–12 dzieci</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> nie podano</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Możliwość zastosowania skutecznej dawki przy ograniczeniu następstw radioterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Należy rozważyć każdą lokalizację. Obecnie protokół przewiduje radioterapię u dzieci z niezadawalającą odpowiedzią na chemioterapię ocenianą badaniem PET.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Ograniczenie późnych toksyczności.</li> </ul>		
	-	<p>Obecne warunki realizacji świadczenia z punktu widzenia jednostki, w której odbywają się napromieniania uważam za odpowiednie. Technika dostarczania wiązki protonów, którą dysponuje Centrum Cyklotronowe Bronowice IFJ PAN umożliwia najnowocześniejsze napromienianie nowotworów zlokalizowanych w dowolnym obszarze ciała. Jedno ze stanowisk – terapii oka – jest wyposażone w wiązkę rozproszoną o energii 70 MeV, na stanowisku odbywają się napromieniania czerniaka gałki oka we współpracy ze Szpitalem Uniwersyteckim w Krakowie.</p> <p>Dwa stanowiska gantry dysponują ołówkową wiązką skanującą (Pencil Beam Scanning). W przypadku awarii jednego ze stanowisk możliwa jest zmiana stanowiska na drugie. W przypadku awarii cyklotronu procedura przewiduje możliwość napromieniania pacjenta za pomocą radioterapii konwencjonalnej (fotonowej). Ośrodek posiada również tomograf z możliwością wykonywania skanów 4DCT oraz bramkowania wiązki.</p> <p>Od 2016 roku na stanowiskach gantry odbywają się napromieniania w ramach NFZ we współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii w Krakowie. Po podjętych zmianach organizacyjnych w NIO w Krakowie (podczas kadencji prof. Składowskiego jako pełniącego obowiązki Dyrektora krakowskiego oddziału NIO) wzrosła również liczba pacjentów.</p>	-
Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1-9:</b> Dobry stan ogólny. Zdolność do współpracy podczas radioterapii protonowej. Dobry stan sprawności fizycznej i psychicznej. Brak przeciwwskazań do znieczulenia i narkozy.</li> </ul>	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne) tj. „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” określone w Rozporządzeniu MZ z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz.U. 2021 poz. 290, z późn. zm.), są wystarczające.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> do 20 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> do 20 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> do 200 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> do 30 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> do 30 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> do 10 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> do 100 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> do 50 pacjentów /rok</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> do 200 pacjentów /rok</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Dzieci i dorośli z rozpoznaniem czaszkogardłaka zakwalifikowani do radioterapii uzupełniającej. Stan ogólny dobry, pacjent leczony z zamiarem radykalnym.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Stan ogólny chorych dobry. Chorzy leczeni z zamiarem radykalnym.</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Dzieci z rozpoznaniem chłoniaka leczeni z zamiarem radykalnym.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Stan ogólny chorych dobry. Każda lokalizacja u dzieci, lokalizacja przyrdzeniowa u dorosłych.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Stan ogólny chorych dobry – u dzieci zawsze przy kwalifikacji do leczenia z zamiarem radykalnym.</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Stan ogólny dobry – u dzieci zawsze przy kwalifikacji do leczenia z zamiarem radykalnym.</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> U dzieci – zawsze przy kwalifikacji do leczenia radykalnego. Zawsze – stan ogólny dobry – kwalifikacja do leczenia radykalnego – gdy nie można spełnić warunków bezpiecznej ochrony narządów krytycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> U dzieci: Stan ogólny dobry – kwalifikacja do leczenia radykalnego.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Kwalifikacja do leczenia radykalnego. Stan ogólny dobry.</li> </ul>	Dotychczasowa struktura organizacyjna jest niewystarczająca. Przy planowanym rozszerzeniu wskazań powinny powstać dodatkowe ośrodki protonoterapii.	Szacowana liczba potencjalnych pacjentów, którzy mogą spełniać wskazania do radioterapii protonowej wynosi rocznie 1500–2000. Ta ilość stanowi około 1,5–2% populacji chorych leczonych w Polsce napromienianiem. Prognozy dla światowej radioterapii przewidują, że odsetek ten rośnie i za kilka lat ogólnie osiągnie 5%. To oznacza, że w naszym kraju za ok. 10 lat liczba 5000 potencjalnych pacjentów do radioterapii protonowej jest realna.
	Poza zakresem kompetencji zawodowych.	Jednym z niedociągnięć obecnego rozporządzenia dotyczącego radioterapii protonowej jest brak rozgraniczenia technik terapeutycznych stosowanych w procedurze medycznej związanej z radioterapią protonową. Obecnie w Rozporządzeniu użyty jest termin „kod ICD-9 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów”, który następnie łączy się z „Radioterapią protonową nowotworów oka” oraz z „Radioterapią protonową poza narządem wzroku”. Oba te terminy nie definiują techniki terapeutycznej, która ma zostać zastosowana. Proponuję zastosowanie niezależnych kodów /CO wraz z rozdzieleniem technik terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 92.288 Teleradioterapia protonowa wiązką rozproszoną -&gt; dla Radioterapii protonowej nowotworów oka,</li> <li>• 92.289 Teleradioterapia protonowa wiązką skanującą -&gt; dla Radioterapii protonowej poza narządem wzroku.</li> </ul>	Poza zakresem kompetencji Eksperta.
prof. dr hab. n. med.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobry stan ogólny.</li> </ul>	Dotychczasowe warunki są wystarczające.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> do 10 pacjentów/rok</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
Krzysztof Składowski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdolność do współpracy podczas zabiegu radioterapii protonowej.</li> <li>• Dobry stan sprawności fizycznej i psychicznej.</li> <li>• Brak przeciwwskazań do znieczulenia i narkozy u dzieci.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> do 20 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> do 30 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> do 200 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> do 30 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> do 10 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> do 100 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> do 50 pacjentów/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> do 200 pacjentów/rok</li> </ul>
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Wymienione wskazania.	W Polsce potrzebne są 2-3 ośrodki zajmujące się protonoterapią dla dzieci, tzn. zapewniające możliwość przeprowadzenia terapii w znieczuleniu ogólnym oraz możliwość hospitalizacji dziecka z opiekunem. Szczegóły przedstawione są w „Raportie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” (MZ, 2021).	<p><b>Dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej (oszacowania własne).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> do 10 rocznie</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> pojedyncze przypadki</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> kazuistyka</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> pojedyncze przypadki. Wskazania do radioterapii ograniczone.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> pojedyncze przypadki</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> kazuistyka</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Ze względu na zróżnicowane wskazania w tej grupie, trudno oszacować jej wielkość. Może to być grupa wielkości 20–50 dzieci.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Może to być grupa wielkości 20–50 dzieci.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> kazuistyka</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%), progresja radiologiczna lub kliniczna guza resztkowego przy braku możliwości jego ponownej operacji – stan po częściowej resekcji komponentu guza powodującego objawy kliniczne.</li> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%), zachowany wzrok po stronie guza lub przynajmniej gałka oczna. W przypadku stanu po enukleacji: brak możliwości uzyskania jednocześnie optymalnego rozkładu dawki na resztkowego guza wg (założeń ICRU 78/83) i akceptowalnie niskiej dawki na skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz nerw wzrokowy po stronie przeciwnej.</li> </ul>	Ze względu na fakt, że od 4 lat pracuję za granicą i nie biorę udziału w samym procesie leczenia protonoterapią chorych w Polsce, nie mam możliwości zajęcia stanowiska.	<p>Wszystkie przedstawione niżej oszacowania zakładają stan idealny dostępności PBT dla chorych tj. to, że wszyscy chorzy mający wskazanie do protonoterapii zostaną na nią skierowani i dla każdego będzie możliwe terminowe przeprowadzenie leczenia. Stąd należy liczyć się z przeszacowaniem niżej wymienionych założeń, szczególnie w początkowym okresie włączenia nowych wskazań do koszyka świadczeń gwarantowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> 13/rok</li> </ul>

Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%). Ze względu na znaczną redukcję dawki na promieniowrażliwe struktury gałki ocznej, wszystkie przypadki określone we wskazaniu kwalifikują się do protonoterapii.</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%). Lokalizacja w obrębie podstawy czaszki, oczodołu, nerwu wzrokowego, nerwu węchowego lub sierpa mózgu WHO I: stan po częściowej resekcji lub brak możliwości resekcji ORAZ: progresja radiologiczna lub progresja kliniczna, LUB stan po resekcji komponentu guza powodującego objawy kliniczne LUB stosunek guza do narządów krytycznych każący z wysokim prawdopodobieństwem przewidywać ryzyko wystąpienia objawów klinicznych w przypadku choćby niewielkiego wzrostu. WHO II: Wszystkie kryteria jak WHO I, dodatkowo: stan po resekcji nieadekwatnej mikroskopowo (Simpson III), stan po wielokrotnych (<math>\geq 2</math>) wznowach miejscowych w obrębie opon mózgowych pomimo adekwatnych makroskopowo i m kroskopowo (Simpson I-II) resekcji.</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%). Gruczolaki o korzystnej rokowniczo histologii (łagodne): stan po niedoszczętnej resekcji ORAZ: - progresja radiologiczna lub progresja kliniczna, LUB - stan po resekcji komponentu guza powodującego objawy kliniczne LUB - stosunek guza do narządów krytycznych każący z wysokim prawdopodobieństwem przewidywać ryzyko wystąpienia objawów klinicznych w przypadku choćby niewielkiego wzrostu. Przeciwwskazania do leczenia radiochirurgicznego, w szczególności: objętość guza resztkowego, stosunek do narządów krytycznych. Gruczolaki atypowe i złośliwe (rak przysadki): wszystkie kryteria jak dla łagodnych, dodatkowo stan po makroskopowo radykalnej resekcji (ze względu na duże ryzyko wznowy wskazane adjuwantowe leczenie).</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%), brak przerzutów odległych lub choroba oligometastatyczna gdzie wszystkie zmiany odległe mogą być leczone z intencją radykalną. Ze względu na znaczną redukcję dawki integralnej dla zmian zlateralizowanych i możliwość eskalowania dawki np. dla nowotworów o promienioopornym typie histologicznym, wszystkie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 2:</b> 13/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 3:</b> 9/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 4:</b> 200/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 5:</b> 21/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 6:</b> 21/rok</li> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Ze względu na złożony charakter wskazania liczbę chorych oszacowano wg 2 scenariuszy: <b>Wariant minimalny: ~64 chorych/rok.</b> Bez względu na liczbę przypadków nowotworów wieku dziecięcego w Austrii i informacji o faktycznie przeprowadzonej liczbie terapii w MedAustron (wg tej statystyki ok. 5% wszystkich dzieci z chorobą nowotworową ma wskazanie do PBT). <b>Wariant maksymalny: ~355 chorych/rok</b> Na podstawie: bezwzględne liczby przypadków nowotworów wieku dziecięcego w Austrii z rozbiem na poszczególne grupy nowotworów. Wykluczeniem tych spośród nich, które nie podlegają leczeniu promieniowaniem lub leczenie polega na napromienianiu całego ciała lub całego mózgowia. Założenia, że wszystkie pozostałe nowotwory – w odsetku, w jakim wg publikacji opartych na danych SEER wymagają leczenia radioterapią (od 4 do 63%) – odnoszą korzyść dozymetryczną z protonoterapii i kwalifikują się do niej.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> 110/rok. Liczba faktycznie przeleczonych chorych w MedAustron z nowotworami regionu głowy i szyi kierowanych z powodu nacieku podstawy czaszki i nerwów czaszkowych, z wyłączeniem: powtórnej RT, nowotworów nosa i zatok, raka torbielowato-gruczolowego</li> </ul>




Ekspert kliniczny	Kryteria kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego świadczenia	Warunki realizacji świadczenia (organizacyjne i wymagania techniczne)	Szacunkowa liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się do terapii protonowej
	<p>przypadki określone we wskazaniu kwalifikują się do protonoterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 7:</b> Przewidywana korzyść dozymetryczna u wszystkich pacjentów objętych wskazaniem z wyjątkiem tych, u których radioterapia obejmowałaby obszar całego mózgowia (WBRT).</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Wiek poniżej 18 lat (redukcja ryzyka nowotworów wtórnych). Dorośli: stan po leczeniu antracyklinami lub inne czynniki ryzyka powłkań ze strony serca, brak możliwości uzyskania optymalnego pokrycia obszaru tarczowego za pomocą optymalnego planu VMAT i jednoczesnego zachowania dawki na serce /LAD wiążącej się z niskim ryzykiem późnych powłkań kardiologicznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Dobry stan ogólny (KPS 80–100%) - Brak przerzutów odległych lub choroba oligometastatyczna gdzie wszystkie zmiany odległe mogą być leczone z intencją radykalną - Wszystkie przypadki określone we wskazaniu odnoszą korzyść z protonoterapii, w szczególności: - Nowotwory o znanym lub potwierdzonym neurotropizmie (Pn1), wymagające napromieniania nerwów czaszkowych - Przypadki w których optymalny plan VMAT nie daje możliwości jednoczesnego optymalnego pokrycia guza oraz akceptowalnie niskiego ryzyka ciężkich powłkań (obustronna głuchota, ślepota, uszkodzenie pnia mózgu).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 9:</b> Wskazanie stosunkowo trudne do precyzyjnego oszacowania liczby chorych ze względu na duży zakres kodów ICD-10 i nakładanie się wskazań (rak torbielowato-gruczolowy + nowotwory zatok): prognoza może być obciążona istotnym błędem. ~110 chorych/rok Na podstawie: liczba faktycznie przeleczonych chorych w MedAustron z nowotworami regionu głowy i szyi kierowanych z powodu nacieku podstawy czaszki i nerwów czaszkowych, z wyłączeniem: powtórnej RT, nowotworów nosa i zatok, raka torbielowato-gruczolowego.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wskazanie 1:</b> Najtrudniejsze przypadki i brak możliwości zastosowania innej technologii/techniki medycznej.</li> <li>• <b>Wskazanie 2-6:</b> Brak możliwości zastosowania innej technologii/techniki medycznej.</li> <li>• <b>Wskazanie 7,9:</b> Brak możliwości zastosowania innej technologii/techniki medycznej niedającej ochrony narządów krytycznych.</li> <li>• <b>Wskazanie 8:</b> Brak możliwości zastosowania innej technologii/techniki medycznej niedającej ochrony narządów śródpiersia, szczególności sercowo-naczyniowych.</li> </ul>	Brak.	Brak aktualnych, szczegółowych danych do wskazania szacunkowej liczby pacjentów.


Tabela 7. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje

Ekspert kliniczny	W jakich innych wskazaniach świadczenie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane	W jakich krajach technologia wnioskowana jest stosowana i/lub finansowana
[REDACTED]	<p>W populacji pediatrycznej protonoterapia powinna być finansowana we wszystkich nowotworach ośrodkowego układu nerwowego oraz nowotworach w lokalizacji osiowej (mięśniaki rejonu głowy i szyi, kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych oraz miednicy) kwalifikowanych do radykalnego leczenia z prognozowanym czasem przeżycia co najmniej 3 lat. Dotyczy to szczególnie młodszych pacjentów (przed ukończeniem wzrastania/dojrzewania) oraz tych, u których guz zlokalizowany jest w bezpośrednim sąsiedztwie struktury krytycznej istotnej dla wysokości zastosowanej dawki terapeutycznej. W innych rozpoznaniach nowotworów wieku dziecięcego (np. neuroblastoma), gdy zastosowanie promieniowania protonowego w opinii specjalisty radioterapii pozwoliłoby na podanie skutecznej dawki terapeutycznej przy ograniczeniu toksyczności istotnej dla dalszego rozwoju dziecka zastosowanie powinno mieć wskazanie nr 7.</p>	–
[REDACTED]	<p>W przedstawionych do opinii wskazaniach brak nowotworów złośliwych OUN, które powinny znaleźć się na tej liście a także innych nowotworów dziecięcych.</p> <p>W przypadku dziecięcych nowotworów uważam, że każde świadczenie, o które wnioskuje radioterapeuta doświadczony w leczeniu dzieci powinno być finansowane ze środków publicznych. Dotyczyć to powinno dzieci rokujących wyleczenie, z nowotworami zlokalizowanymi w sąsiedztwie krytycznych organów. Decyzja o zastosowaniu protonoterapii powinna być zawsze podejmowana przez radioterapeutę z doświadczeniem w leczeniu dzieci wspólnie z onkologiem dziecięcym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Holandia: nowotwory dziecięce</li> <li>• Francja: rdzeniak płodowy, wyściółczak, glejak, czaszokgardlak, mięśniaki głowy i szyi, neuroblastoma, inne case by case</li> <li>• Szwecja: podobnie jak we Francji</li> </ul>
[REDACTED]	<p>„W Polsce, zakres wskazań powinien zostać rozważony, tak aby optymalnie wykorzystać dostępną technologię. Obecnie w Rozporządzeniu zwraca uwagę pozycja „Pozostałe wymagania”. Wydaje się, iż wymienienie wprost wskazań (co również wynika z pewnych doświadczeń w tym zakresie) może ograniczać możliwość dostępu do techniki pacjentów z chorobami nowotworowymi, przy których radioterapia protonowa mogłaby być optymalna oraz postawić polskich specjalistów w światowej czołówce. Ocenie mogłaby podlegać możliwość pokrycia tzw. obszaru tarczowego (który powinien zostać poddany radioterapii przy jak największej ochronie organów krytycznych - co zostało obecnie zaproponowane w przypadku punktu 7- dotyczy dzieci, co jest w mojej ocenie słusznym kierunkiem).</p> <p>Kwestie do dyskusji dotyczą EBM, co niewątpliwie leży w zakresie lekarzy klinicystów, specjalistów w zakresie radioterapii. Ocena późnych skutków radioterapii i funkcjonowania jest głównym wyznacznikiem – stąd nowotwory zlokalizowane w głowie – w pobliżu wielu struktur krytycznych, jak również w pobliżu rdzenia kręgowego – powinny mieć priorytet w kierowaniu do radioterapii protonowej. Dotychczas wprowadzanie nowych technik radioterapeutycznych (np. IMRT, VMAT, IGRT i inne) nie było oparte na wskazaniach, lecz na poprawie rozkładów dawek. Warto również rozważyć możliwość większego zastosowania terapii protonowej jako zagadnienia badawczo-rozwojowego, co umożliwiłoby postawienie polskich specjalistów w światowej czołówce. Ośrodek CCB (wraz z możliwością napromieniania za pomocą ołówkowej wiązki skanującej) nadal należy do jednych z najlepiej wyposażonych w tej dziedzinie. Jako przykład wynikający bezpośrednio z dotychczasowej współpracy (CCB IFJ PAN i NIO Kraków), doświadczeń i prac klinicznych można podać, iż niektóre doniesienia literaturowe wskazywały na możliwość zwiększenia martwic mózgu w pobliżu nowotworu po radioterapii protonowej. (...) Ołówkowa wiązka skanująca znacząco zmniejsza dawkę przed obszarem tarczowym w porównaniu z pasywnymi systemami dostarczania protonów. To dodatkowo zmniejsza (ale nie eliminuje) ryzyko wystąpienia normalnych skutków ubocznych w tkankach. CCB było jednym z pierwszych ośrodków na świecie dokonano (CCB we współpracy z NIO Kraków) analizy klinicznego statusu grupy 45 pacjentów poddanych radioterapii protonowej w CCB. Wykazano, iż napromieniania przeprowadzone przy zastosowaniu techniki ołówkowej wiązki skanującej znacząco</p>	<p>Dokładny przegląd wskazań (stan na grudzień 2019) został wykonany na potrzeby opracowania „Raportu zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” przez AOTMiT (pan Jacek Siwiec): „Przegląd dowodów naukowych w zakresie zasadności stosowania terapii protonowej w nowotworach (rapid review) - opracowanie analityczne AOTMiT” (...) Warto tutaj zaznaczyć, iż są kraje, w których pomimo braku dostępności na miejscu terapia była finansowana poza granicami: m.in. wcześniejszy szeroki zakres refundacji w Belgii dla dzieci (osób poniżej 20. roku życia).</p> <p>Dodatkowo warto zaznaczyć, iż w niektórych krajach np. Francja, guzy pediatryczne są wskazaniem do radioterapii protonowej niezależnie od rozpoznania.</p> <p>Radioterapia jonowa jest stale rozwijana w szeregu krajów oraz jej zakres jest poszerzany. Aktualne liczby leczonych pacjentów, stan dostępności, jak również liczba ośrodków znajduje się na stronie PTCOG (ang. <i>Proton Therapy Cooperative Group</i> - <a href="https://www.ptcog.ch">https://www.ptcog.ch</a>).</p>



Ekspert kliniczny	W jakich innych wskazaniach świadczenie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane	W jakich krajach technologia wnioskowana jest stosowana i/lub finansowana
	<p>zmniejszają dawkę przed obszarem tarczowym w porównaniu z pasywnymi systemami dostarczania protonów oraz ryzyko wystąpienia komplikacji w postaci martwic. (M. Garbacz et al. Study of relationship between dose, LET and the risk of brain necrosis after proton therapy for skull base tumors, Radiotherapy and Oncology (2021))</p> <p>Dodatkowo oprócz leczenia szpitalnego należy rozważyć większą możliwość leczenia ambulatoryjnego. W większości pacjenci poddawani radioterapii są pacjentami samodzielnymi. Rozszerzenie zakresu korzystania w trybie ambulatoryjnym umożliwi obniżenie kosztów i zwiększenie efektywności leczenia.</p> <p>Inną kwestią pozostaje możliwość wspomnianego już łączenia technik fotonowej i protonowej. W doniesieniach konferencyjnych i naukowych wspomina się o dostarczeniu wysokiej dawki bezpośrednio w obszar guza (tzw. boost) za pomocą protonów oraz napromienienie większego obszaru – z mniejszą możliwością odcięcia dawki za pomocą fotonów. (...)"</p>	
<b>Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski</b>	<p>Szczegółowo uzasadnienie zostało zawarte w „Raporcie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” MZ 2021.</p>	<p>–</p>
	<p>Nowotwory Głowy i Szyi. Poza wymienionymi wcześniej wskazaniami z tego zakresu, najpewniej zostanie udowodniony zysk dla większości pacjentów leczonych radykalnie. Przesłanką jest choćby perspektywne badanie zespołu z Mayo Clinic zaprezentowane na kongresie ASTRO 62 wskazujące na zdecydowaną poprawę jakości życia, szczególnie w zakresie połykania, odżywiania i utrzymania masy ciała chorych przy nie gorszej kontroli miejscowej i regionalnej u chorych z rakiem gardła środkowego po pooperacyjnej radioterapii protonowej w porównaniu do pooperacyjnej terapii fotonowej IMRT. To badanie pokazuje, że oszczędzanie śluzówki dają mierzalną korzyść kliniczną, szczególnie u pacjentów z dobrym rokowaniem i długim oczekiwanym przeżyciem. Dobrym przykładem jest tu rosnąca grupa pacjentów z nowotworem gardła środkowego HPV+. Tym samym daje to potencjał na kolejnych kilkuset pacjentów kwalifikujących się do radioterapii protonowej w niedalekiej przyszłości. (dane z raportu Komisji ds. rozwoju protonoterapii Konsultanta Krajowego, której byłam członkiem).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Australia</li> <li>• Wielka Brytania</li> <li>• USA,</li> <li>• Niemcy</li> <li>• Francja</li> <li>• Niderlandy</li> </ul> <p>Szczegółowe dane zawarto w „Raporcie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” Ministerstwo Zdrowia 2021.</p>
	<p>Szczegółowe dane zawarto w „Raporcie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce”.</p> <p>W Czechach kilka wskazań dla dzieci jak i dla dorosłych jest finansowanych przez ubezpieczalnie. W Czechach finansowe jest leczenie raka wątrobowokomórkowego dla dorosłych (HCC) jeśli niemożliwa jest ochrona zdrowych tkanek w napromienieniu fotonowym - wskazanie to nie jest przewidziane do finansowania w Polsce. Inną możliwością finansowania danego przypadku radioterapii protonowej w Czechach jest sytuacja, gdy przy pomocy nowoczesnych technik fotonowych (IMRT, radioterapia stereotaktyczna, radiochirurgia) nie da się utrzymać limitów dawki w narządach krytycznych. Wtedy decyzję dotyczącą dopuszczenia pacjenta do leczenia techniką protonową podejmuje multidyscyplinarny zespół w ośrodku onkologicznym, a następnie zatwierdza dyrektor tego ośrodka i szef radioterapeutów. Decyzja ta jest podejmowana m.in. w oparciu o wykonane porównawcze plany leczenia protonowy i fotonowy. Decyzja ta musi zostać na koniec zaakceptowana przez firmę ubezpieczeniową. (Steering Group on Health Promotion, Oisease Prevention and Management of Non-communicable Diseases Subgroup on Proton Therapy (2018) ev_20181022_co03_en.pdf).</p> <p>W Polsce w uzasadnionych przypadkach Konsultant Krajowy w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej wyraża zgodę na przeprowadzenie zabiegów radioterapii protonowej poza ustalonymi wskazaniami.</p>	<p>Szczegółowy status (aktualizowany każdego roku) o wykorzystywaniu radioterapii protonowej w poszczególnych krajach można znaleźć na stronie internetowej Proton Therapy Cooperative Group (PTCOG) <a href="https://www.ptcoq.ch/index.php/facilities-in-operation">https://www.ptcoq.ch/index.php/facilities-in-operation</a>. Dane te są powtórzone w przygotowywanym „Raporcie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce”. Uzupełnieniem tego zestawienia jest informacja o wskazaniach, które są finansowane przez ubezpieczycieli publicznych w Czechach (General Health Insurance Company - Všeobecná zdravotní pojišťovna, Military Insurance Company- Vojenská zdravotní pojišťovna).</p>




Ekspert kliniczny	W jakich innych wskazaniach świadczenie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane	W jakich krajach technologia wnioskowana jest stosowana i/lub finansowana
	Przewidywane rozpowszechnienie metody protonowej w Polsce może skłaniać w przyszłości do decentralizacji tego modelu i wykorzystania wzorców z innych krajów.	
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Składowski	Szczegółowe dane zawarto w „Raportie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” Ministerstwo Zdrowia 2021	
prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Istniejące i proponowane wskazania zabezpieczają potrzebne wskazania u dzieci.	Szczegóły przedstawione są w „Raportie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce” (MZ, 2021).
	Wskazania do protonoterapii na obszar śródpiersia powinny obejmować oprócz chłoniaków wszystkie pierwotne nowotwory w tej lokalizacji, w tym w szczególności nowotwory grasicy (C37); z wyjątkiem raka płuca ze zmianami węzłowymi w śródpiersiu (C34.8) i międzybłoniaka opłucnej (C38.4).	<p><b>Austria</b></p> <p>W systemie austriackim każdy nowotwór może być leczony terapią protonową lub jonową, ale w każdym przypadku wymagane jest skierowanie na nią przez wielodyscyplinarne konsylium onkologiczne (w praktyce nie ma szans na taką rekomendację dla nowotworów, gdzie zastosowanie protonoterapii byłoby ewidentnie niecelowe). Wskazania zebrane obejmują grupy nowotworów najczęściej kierowanych (~97%) i te, przy których w praktyce kasy chorych zawsze pokrywają koszty leczenia: Wszystkie nowotwory wieku dziecięcego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oponiaki</li> <li>• Gruczolaki przysadki</li> <li>• Nerwiaki nerwu słuchowego</li> <li>• Glejaki niskiego stopnia złośliwości WHO I-II lub WHO III o korzystnym rokowniczo profilu molekularnym</li> <li>• Struniaki i chrząstniakomięsaki podstawy czaszki</li> <li>• Mięsaki</li> <li>• Rak gruczołów ślinowych</li> <li>• Rak jamy nosa i zatok przynosowych</li> <li>• Czerniak błon śluzowych</li> <li>• Nieopreacyjny lub potencjalnie operacyjny rak trzustki • Powtórne napromienianie wznów miejscowych po radioterapii</li> <li>• Rak prostaty z przeciwwskazaniami anatomicznymi do napromieniania fotonami i brachyterapii</li> <li>• Rak wątrobowokomórkowy</li> </ul> <p><b>Szwajcaria</b></p> <p>Istnieje lista wskazań, która nie wymaga decyzji konsylium, a koszt leczenia jest pokrywany przez kasę chorych na podstawie samego kodu ICD-10. Dla wszystkich pozostałych które ośrodek podejmuje się leczyć niezbędna jest zgoda od kasy chorych na</p>

Ekspert kliniczny	W jakich innych wskazaniach świadczenie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane	W jakich krajach technologia wnioskowana jest stosowana i/lub finansowana
		<p>podstawie indywidualnego wniosku z uzasadnieniem (w praktyce stosowane rzadko, max. 5 przypadków rok).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oponiaki</li> <li>• Glejaki WHO I i II</li> <li>• Nowotwory regionu podstawy czaszki oraz głowy i szyi (najczęściej kierowane są nowotwory ślinianek i inne z naciekiem podstawy czaszki, które nie są możliwe do optymalnego leczenia konwencjonalną RT fotonową).</li> <li>• Wszystkie nowotwory wieku dziecięcego</li> <li>• Nowotwory gałki ocznej i oczodołu</li> </ul>
	<p>Według informacji przekazanych do AOTMiT w styczniu 2015 r. przez Instytut Onkologii Oddział w Krakowie – lista wskazań wynosiła 48 nowotworów złośliwych wieku dziecięcego oraz dorosłych do objęcia radioterapią protonową finansowaną ze środków NFZ. Główne kierunki badań i rozwoju metody protonoterapii wskazują na leczenie raka prostaty, raka przełyku i raka płuca.</p>	<p>USA, Japonia, Niemcy, Wielka Brytania, Rosja, Francja, Holandia, Włochy, Chiny, Hiszpania, Korea Pd., Tajwan, Australia, Belgia, Czechy, Dania, Indie, Polska, Szwajcaria, Szwecja (ogółem 86 ośrodków). Dane ze strony PTCOG.</p> <p>W 17 krajach na świecie buduje się lub planuje budowę 31 ośrodków protonoterapii i projektuje powstanie kolejnych 28. W większości krajów posiadających ośrodki protonoterapii, leczenie tą metodą jest finansowane ze środków, pochodzących z ubezpieczeń zdrowotnych.</p>

**Tabela 8. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje**

Ekspert kliniczny	Inne kluczowe uwagi
	<p>Proponuję zweryfikować uwzględnioną w opracowaniu klasyfikację ICD 10 dla poszczególnych wskazań np. czaszkogardlak jest najczęściej klasyfikowany jako nowotwór łagodny D44.4 lub D33, chłoniak śródpiersia w zależności od typu jest w grupie C81-85, gruczolak przysadki to też nowotwór niezłośliwy więc D35.2/D44.3.</p>
	<p>Proponowane jest utworzenie rejestru, do którego włączany byłby każdy pacjent pediatryczny w celu prowadzenia długofalowej obserwacji.</p>
	<p>Pewnym obszarem do dalszej dyskusji w ramach prac zespołów zajmujących kwestiami radioterapii protonowej w Polsce jest omówienie zasad dotyczących zagadnień związanych z ustawodawstwem. Stanowiska gantry oraz terapii oka stanowią niezależne stanowiska terapeutyczne z jednym źródłem promieniowania w postaci cyklotronu. Warunki określone w Prawie Atomowym nie przewidziały takiego rozwiązania.</p> <p>W ustawodawstwie polskim (w Rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego) istnieje obecnie podział na: „terapię nowotworów oka” i „poza narządem wzroku” – sformułowania te nie oddają postępu jaki dokonuje się w ramach radioterapii protonowej – tutaj powinno znaleźć się rozróżnienie na wiązkę pasywną i skanującą. Spowodowałoby to również lepsze zrozumienie i rozróżnianie technik protonowych wśród fizyków medycznych i lekarzy.</p> <p>Wnoszę o rozpatrzenie wykreślenia zapisu uszczegółwiającego rozpoznanie „dotyczy (...) czerniaka błony naczyniowej” przy terapii protonowej nowotworów oka. Uzasadnienie: w przypadku świadczenia „Terapia protonowa nowotworów oka 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów.” znajduje się wprost zapis „Świadczenie dotyczy pacjentów z rozpoznaniem czerniaka błony naczyniowej (C 69.3 Nowotwór złośliwy oka – naczyniówka), tymczasem w przypadku nowotworów oka istnieją nieliczne przypadki, gdzie można byłoby zastosować radioterapię poza wskazanie czerniaka. W przypadku guzów oka nie wykonuje się również biopsji i nie ma</p>

Ekspert kliniczny	Inne kluczowe uwagi
	możliwości potwierdzenia badaniem histopatologicznym typu nowotworu. Ponadto zapis wskazań poza granicami dotyczy jedynie „guzów oka” i protony są sporadycznie stosowane poza czerniaki. Szacuję, iż zapis zasadniczo nie zmieni liczby pacjentów poddawanych obecnie napromienianiu na stanowisku oka.
<b>Dr n. med. Tomasz Maciej Filipowski</b>	Brak.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W niektórych sytuacjach klinicznych radioterapia wiązką protonową umożliwia podanie dawki terapeutycznej, czyli wpływa na zwiększenie możliwości wyleczenia.</li> <li>• U dzieci ogranicza skutki uboczne i zmniejsza ryzyko drugih nowotworów.</li> <li>• U dorosłych w sytuacji klinicznej położenia nacieku blisko ważnych struktur dla życia zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań, a tym samym umożliwia prowadzenie normalnej aktywności zawodowej i życiowej po leczeniu onkologicznym. Powinniśmy brać pod uwagę tzn. koszt efektywność późna zastosowanej procedury protonoterapii – umożliwienie aktywności zawodowej bez konieczności leczenia późnych powikłań i brania zwolnień lekarskich oraz przechodzenia na rentę ze względu na pojawienie się nasilonych późnych powikłań popromiennych uniemożliwiających wykonywanie pracy.</li> <li>• Ograniczenie późnych powikłań popromiennych wpływa na komfort życia chorych.</li> <li>• W przypadku dzieci generalnie nie jest dyskutowana zasadność zastosowania radioterapii protonowej. Jednak drugą grupą chorych ze względu na wiek u której coraz więcej krajów podejmuje decyzje lub w przyszłości bierze pod uwagę włączenie do tej formy terapii jest grupa chorych młodych dorosłych, czyli w wieku od 18. roku życia do 25. roku życia. W tej podgrupie chorych wyn ki leczenia nowotworów złośliwych z udziałem radioterapii charakteryzuje wysoki procent wyleczeń i długie spodziewane czasy przeżycia oraz znaczne ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów popromiennych w przypadku zastosowania terapii fotonowej. Dlatego też w niektórych krajach powyższa grupa wiekowa kwalifikowana, podobnie jak dzieci, do terapii protonowej. (dane z raportu Komisji ds. rozwoju protonoterapii, której byłam członkiem.</li> </ul>
	Brak.
<b>Prof. Krzysztof Składowski</b>	Brak.
<b>prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński</b>	Protonoterapia nie wykazuje większej skuteczności niż klasyczna radioterapia fotonowa, jednak daje szansę na zmniejszenie późnych objawów ubocznych. Z tego powodu powinna mieć priorytet, zwłaszcza u małych dzieci.
	Zaproponowana lista rozszerzająca wskazania do PBT poza narządem wzroku w wielu aspektach odpowiada europejskim i światowym standardom, gwarantującym chorym optymalną lub zmierzającą w kierunku optymalnej dostępność do tej nowoczesnej formy leczenia. Jeżeli w wyn ku jej wprowadzenia pojawi się liczba chorych niemożliwa do przeleczenia przez jedyny aktualnie działający ośrodek w Polsce, nie będzie to wyrazem zbyt szerokich wskazań, ale zapotrzebowania na kolejne tego typu ośrodki. Ustawodawca i jego organy (Konsultant Krajowy i Wojewódzcy) winni podjąć działania na rzecz zwiększania świadomości lekarzy w ośrodkach onkologicznych co do wskazań i uzasadnienia kierowania chorych do protonoterapii. Szczególnie krytyczne znaczenie ma to dla populacji pediatrycznej, gdzie odsetek chorych aktualnie otrzymujących to leczenie jest z powodów pozamedycznych dalece niesatysfakcjonujący. W celu zapewnienia jeszcze lepszego dostępu chorych na rzadkie, promieniooporne nowotwory, w których nawet protonoterapia nie daje satysfakcjonujących wyników leczenia miejscowego zasadne wydaje się podjęcie pilnych prac na rzecz włączenia do koszyka świadczeń gwarantowanych terapii jonami węgla (12C, CIRT) i określenie wskazań do takiego leczenia.
	Protonoterapia daje możliwość niszczenia nowotworów w lokalizacjach niedostępnych dla innych metod leczenia. W przypadku leczenia nowotworów u dzieci zastosowanie protonoterapii chroni przed uszkodzeniem zdrowych tkanek i narządów zapewniając prawidłowy rozwój po leczeniu. Podsumowując stanowisko w imieniu pacjentów leczonych radioterapią, cytuję opinię ekspertów zawartą w Strategii Rozwoju Radioterapii w Polsce , pionierskim opracowaniu w 2017 r., uaktualnionym w 2018 .- rozdział Streszczenie — Protonoterapia — wskazania do leczenia : „ Protonoterapię stosuje się do leczenia nowotworów u dzieci, guzów mózgowia, podstawy czaszki, nowotworów głowy i szyi, okolicy przykręgosłupowej oraz innych lokalizacji, w których okolica napromieniana jest położona bardzo blisko narządów krytycznych — jak np. w wybranych przypadkach raka i innych nowotworach klatki piersiowej czy miednicy. Dzięki zastosowaniu protonoterapii mamy szansę na prowadzenie bezpieczniejszej terapii oraz zmniejszenie powikłań popromiennych.” Poszerzenie listy wskazań umożliwi dostęp do protonoterapii dla większej liczby pacjentów. Korzyści społeczno-ekonomiczne poszerzenia listy wskazań do leczenia protonoterapią: mniej powikłań skraca okres leczenia, wpływa na zmniejszenie nakładów na świadczenia socjalne z tytułu zasiłków chorobowych i rehabilitacyjnych oraz rent i zasiłków socjalnych.

## 6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 6.1. Przegląd rekomendacji klinicznych

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie aktualnych zaleceń i rekomendacji dotyczących stosowania terapii protonowej w nowotworach poza narządem wzroku – 9 wskazań analizowanych w niniejszym zleceniu.

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania terapii protonowej w nowotworach poza narządem wzroku w dniach 19.07.2021–27.07.2021 przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, wybranych organizacji i instytucji zajmujących się EBM i HTA oraz w innych dostępnych źródłach.

Podczas wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *proton therapy, proton beam therapy, proton radiation therapy, proton beam radiation therapy, proton radiotherapy, proton beam radiotherapy* oraz słowa określające wskazania medyczne objęte analizą.

W opracowaniu ujęto łącznie 28 dokumentów opublikowanych w latach 2016–2021. Podsumowanie najważniejszych odnalezionych informacji zawartych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<b>AHS 2019<sup>301</sup></b> <b>Alberta Health Services</b> <b>(Kanada)</b>	<p>Wytyczne obejmują zestawienie rekomendacji dla protonoterapii w leczeniu nowotworów oraz przedstawiają stojące za nimi dowody naukowe.</p> <p><b>Kluczowe rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• W ocenie, czy radioterapia wiązką protonów przyniesie pacjentowi znaczącą przewagę nad dostępnymi terapiami fotonowymi, takimi jak IMRT, radioterapia stereotaktyczna i brachyterapia, należy wziąć pod uwagę czynniki inne niż rozpoznanie.</li><li>• Wskazania do terapii protonowej (ang. <i>Proton Beam Therapy</i>, PBT) u dzieci i młodzieży obejmują:<ul style="list-style-type: none"><li>o schorzenia wymagające napromieniania obszaru czaszkowo-rdzeniowego,</li><li>o guzy lub zmiany w OUN: malformacje tętniczo-żylne, wyściółczaki, czaszkogardlaki, guzy zarodkowe OUN, pierwotne guzy neuroektodermalne i glejaki o niskim stopniu złośliwości,</li><li>o nowotwory poza OUN: struniaki, chrzęstniakomięsaki, mięsaki miednicy mniejszej, mięśniakomięsaki prążkowane, mięsaka Ewinga, guzy przysadki i szyszynki (z wyłączeniem szyszyniaka zarodkowego) oraz chłoniaki śródpiersia.</li></ul></li><li>• Wskazania do PBT w populacji dorosłych poniżej 40. r.ż. obejmują:<ul style="list-style-type: none"><li>o nowotwory OUN lub inne zmiany: malformacje tętniczo-żylne, oponiaki łagodne, nerwiaki, czaszkogardlaki, guzy zarodkowe OUN i glejaki o niskim stopniu złośliwości,</li><li>o nowotwory poza OUN: mięsaki, w tym struniaki i chrzęstniakomięsaki, chłoniaki u pacjentów poniżej 30. r.ż., nowotwory zatok przynosowych i jamy nosowej oraz czerniaki wewnątrzgałkowe nienadające się do brachyterapii.</li><li>o W przypadku pozostałych wskazań onkologicznych (w tym pozostałych nowotworów głowy i szyi) PBT nie jest rekomendowana z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.</li><li>o We wszystkich przypadkach skierowanie na PBT powinno być wystawione przez radioonkologa, który ocenił stan pacjenta. Przed wystawieniem skierowania powinno odbyć się spotkanie</li></ul></li></ul>	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9

<sup>301</sup> AHS. (2019). *Proton Beam Radiation Therapy*. Pozyskano z: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf>, dostęp z 28.07.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<p>multidyscyplinarnego zespołu, podczas którego mogą się wypowiedzieć wszyscy jego członkowie, w tym radioonkolog.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowe zasady: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leczenie powinno być prowadzone z intencją wyleczenia,</li> <li>o pacjent powinien być w dobrym stanie,</li> <li>o przewidywane przeżycie pacjenta powinno być dłuższe niż 5 lat.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pozostałe istotne informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBT wiąże się ze zmniejszeniem ostrej i długoterminowej toksyczności, a także niższym odsetkiem wtórnych nowotworów wywołanych promieniowaniem i potencjalnie niższym poziomem ostrych i późnych uszkodzeń rozwijających się narządów u dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową, dlatego korzyści z radioterapii wiązką protonów są potencjalnie największe w tej populacji. Opublikowane doniesienia, chociaż ograniczone, o pacjentach pediatrycznych i młodocianych leczonych PBT dotyczyły głównie nowotworów powstających w strukturach krytycznych lub w ich pobliżu, a także guzów, w których droga wyjścia wiązki radioterapii fotonowej stwarza znaczne ryzyko wtórnego nowotworu złośliwego lub upośledzenia rozwoju i funkcji. Wskazania te obejmują: rdzeniaki, glejaki, wyściółczaki, siatkówczaki, mięśniakomięsaki prążkowane i mięsaki miednicy.</li> <li>• Młodzież i młodzi dorośli (w wieku 19–40 lat) mogą być szczególnie narażeni na powikłania radioterapii. Wraz ze wzrostem przeżycia, późne powikłania leczenia mogą mieć duży wpływ na wzrost, płodność i stan emocjonalny. U tych pacjentów należy szczególnie zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko wtórnego nowotworu wywołanego promieniowaniem (wytyczne wskazują na szereg badań retrospektywnych świadczących o znacząco większym ryzyku pojawienia się nowotworów wtórnych w wyniku radioterapii fotonowej w porównaniu do PBT).</li> <li>• Podobnie jak u pacjentów pediatrycznych z korzystnym rokowaniem, dorośli pacjenci z łagodnymi zmianami i nowotworami złośliwymi o powolnym przebiegu w obszarze OUN również odnoszą korzyści z radioterapii wiązką protonów ze względu na zmniejszone ryzyko późnej neurotoksyczności.</li> </ul> <p><b>Wytyczne specyficzne dla wybranych nowotworów:</b></p> <p><b>Oponiaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawową formą terapii oponiaków jest leczenie operacyjne. RT zapewnia odpowiedni poziom kontroli choroby pacjentom, którzy nie kwalifikują się do operacji, pacjentom, u których lokalizacja lub kształt guza wyklucza operację (np. w przypadku oponiaków zatoki jamistej), pacjentom z objawową chorobą resztkową lub w leczeniu nawrotów.</li> </ul> <p><b>Nowotwory jamy nosowej i zatok przynosowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optymalne leczenie obejmuje resekcję chirurgiczną i pooperacyjną RT. Chemioterapia, w tym w połączeniu z RT i/lub zabiegiem chirurgicznym, jest również opcją dla pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu lub dla pacjentów z guzami nieoperacyjnymi. Dla pacjentów z nowotworami zatok przynosowych i jamy nosowej kwalifikującymi się do RT, protonoterapia jest idealną jej formą ze względu na częsty nieregularny kształt guzów, względną radiooporność wymagającą wysokich dawek promieniowania, wysokie ryzyko nawrotu oraz bliskość narządów krytycznych – gałek ocznych, nerwów wzrokowych i mózgu.</li> </ul> <p><b>Chłoniak Hodgkina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźniki wyleczeń wczesnego stadium chłoniaka Hodgkina są wysokie, coraz większe znaczenie ma przy tym unikanie późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Uważa się przy tym, że protonoterapia może wykazywać w tym aspekcie przewagę nad konwencjonalnymi metodami radioterapii.</li> </ul> <p><b>Jakość badań naukowych:</b></p> <p>Do momentu wydania wytycznych nie opublikowano wyników badań porównawczych z grupą kontrolną opisujących wyniki pacjentów leczonych radioterapią wiązką protonów w porównaniu z innymi terapiami. Stąd przewaga PBT nad konwencjonalną terapią fotonową w przypadku guzów znajdujących się w bezpośredniej bliskości struktur krytycznych opiera się na badaniach dozymetrycznych. Większość opublikowanych badań ma postać prospektywnych lub retrospektywnych serii przypadków i badań kohortowych; istnieje również znacząca zmienność rodzajów i stadiów raka, w przypadku których opisano leczenie radioterapią wiązką protonów, jak również raportowanych dawek i schematów frakcjonowania. Opublikowane raporty koncentrują się głównie na</p>	

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	toksyczności i obejmują pacjentów w różnym wieku leczonych wiązką protonów w nowotworach oka, struniakach kręgosłupa lub podstawy czaszki, chrzęstniakomięsakach, mięsakach kręgosłupa i kości przykręgosłupowych oraz tkanek miękkich, nowotworach głowy i szyi oraz mózgu.	
<p><b>AIM 2021<sup>302</sup></b></p> <p><b>AIM Specjalty Health</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne obejmują rekomendacje w zakresie optymalnego stosowania terapii protonowej we wskazaniach onkologicznych.</p> <p><b>Kluczowe rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia wiązką protonów może być odpowiednia w przypadkach, w których radioterapia IMRT lub stereotaktyczna mogłyby potencjalnie uszkodzić krytyczne struktury, szczególnie u pacjentów po wcześniejszym napromienianiu. PBT jest również odpowiednia dla pacjentów pediatrycznych, ponieważ nawet niskie dawki rozproszonego promieniowania w tej populacji mogą mieć negatywny wpływ na wzrost i rozwój oraz zwiększać ryzyko wtórnych nowotworów złośliwych w przyszłości.</li> <li>• PBT jest przedmiotem badań w innych scenariuszach klinicznych, a jej rola w szeregu wskazań wciąż pozostaje niejasna. <b>W sytuacjach, w których brakuje wysokiej jakości dowodów porównujących wyniki terapii protonowej z terapiami fotonowymi, wytyczne uznają PBT za niewskazaną z medycznego punktu widzenia.</b></li> <li>• <b>W sytuacjach, w których protonoterapia jest wskazana należy ją stosować w monoterapii.</b></li> </ul> <p><b>Wytyczne specyficzne dla wybranych nowotworów:</b></p> <p><b>Nowotwory OUN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protonoterapia jest wskazana w terapii nowotworów OUN w przypadku łącznego spełnienia poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ guz zlokalizowany w sąsiedztwie struktur krytycznych, takich jak nerw wzrokowy, pień mózgu lub rdzeń kręgowy,</li> <li>○ kiedy inne standardowe techniki napromieniania, takie jak IMRT lub standardowa radioterapia stereotaktyczna, niewystarczająco zmniejszają ryzyko uszkodzenia struktur krytycznych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nowotwory jamy nosowej i zatok przynosowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protonoterapia jest wskazana do leczenia miejscowo zaawansowanego raka jamy nosowej i zatok przynosowych w przypadku, gdy guz obejmuje podstawę czaszki, a PBT jest konieczna, aby oszczędzić struktury krytyczne: oczodół, nerw wzrokowy, skrzyżowanie nerwu wzrokowego lub pień mózgu.</li> </ul> <p><b>Malformacje mózgowych naczyń krwionośnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protonoterapia jest wskazana w przypadku spełnienia któregoś z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lokalizacja zmian w naczyniach śródczaszkowych z przeciwwskazaniami do wycięcia chirurgicznego lub innych konwencjonalnych form leczenia,</li> <li>○ malformacje przylegają do struktur krytycznych takich jak: nerw wzrokowy, pień mózgu lub rdzeń kręgowy.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wszystkie guzy pediatryczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protonoterapia jest wskazana w leczeniu wszystkich guzów pediatrycznych, w których wymagane jest zastosowanie radioterapii.</li> </ul> <p><b>Ponowne napromienianie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protonoterapia jest wskazana w przypadku konieczności powtórnego napromieniania wcześniej leczonych obszarów, gdy tolerancja dawki okolicznych zdrowych tkanek zostałaby przekroczona przy użyciu technik radioterapii konformalnej lub IMRT.</li> </ul> <p><b>Wskazania, dla których protonoterapia nie jest rekomendowana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory głowy i szyi (z wyjątkiem wskazanych powyżej oraz struniaków i chrzęstniakomięsaków),</li> <li>• Chłoniaki (Hodgkina i pozostałe).</li> </ul>	<p>7, 9 + wszystkie nowotwory pediatryczne</p>

<sup>302</sup> AIM. (2021). Clinical appropriateness guidelines. Radiation Oncology. Appropriate Use Criteria: Proton Beam Therapy. Pozyskano z: [https://aimspecialtyhealth.com/wp-content/uploads/2021/01/AIM\\_Guidelines\\_ProtonBeam.pdf](https://aimspecialtyhealth.com/wp-content/uploads/2021/01/AIM_Guidelines_ProtonBeam.pdf), dostęp z 29.07.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<p><b>NAPT 2018<sup>303</sup></b></p> <p><b>The National Association for Proton Therapy (USA)</b></p>	<p>Publikacja zawiera rekomendacje w zakresie zastosowania protonoterapii we wskazaniach onkologicznych. Jest oparta na wytycznych NCCN.</p> <p><b>Wytyczne specyficzne dla wybranych nowotworów:</b></p> <p><b>Nowotwory głowy i szyi, w tym nowotwory zatok przynosowych (szczękowej i sitowej):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMRT lub inne techniki konformalne (konformalna radioterapia 3D, tomoterapia helikalna, VMAT) i PBT) mogą być stosowane w zależności od stadium, lokalizacji guza, doświadczenia i wiedzy lekarza i dostępnego wyposażenia.</li> <li>• Zaawansowane techniki radioterapii, takie jak IMRT, RT sterowana obrazem (ang. <i>Image-Guided Radiation Therapy</i>, IGRT) i PBT, mogą oferować klinicznie istotne korzyści w zakresie zmniejszenia negatywnego oddziaływania na ważne narządy, takie jak: mózg, pień mózgu, ślimak, kanały półkoliste, nerwy wzrokowe i ich skrzyżowanie, inne nerwy czaszkowe, siatkówka, gruczoły łzowe, rogówka, rdzeń kręgowy, spłot ramienny, błona śluzowa, gruczoły ślinowe, kości (podstawa czaszki i żuchwa), zwieracze gardła, krtań i przełyk. Techniki te mogą zmniejszyć ryzyko późnych działań niepożądanych zdrowych tkanek przy jednoczesnym osiągnięciu głównego celu, jakim jest miejscowa kontrola nowotworu.</li> <li>• Osiągnięcie wysoce konformalnego rozkładu dawki jest szczególnie ważne dla pacjentów, których guzy pierwotne są zlokalizowane w okolicy oczu i/lub naciekają oczodół, podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą; rozciągają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległą inwazję okołonerwową. Istotna jest także możliwość zastosowania terapii z zamiarem wyleczenia oraz przewidywana znaczna długość życia po terapii. Nierandomizowane jednoośrodkowe badania kliniczne i przeglądy systematyczne wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność PBT we wskazaniach opisanych powyżej. Terapię protonową można rozważyć w przypadku braku możliwości spełnienia ograniczeń związanych z napromienianiem zdrowych tkanek przy użyciu radioterapii fotonowej.</li> <li>• PBT w USA była dotychczas stosowana w leczeniu raka jamy ustnej i gardła, nowotworów zatok, nowotworów gruczołowo-torbielowych i szpiczaka mnogiego. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazały, że u pacjentów z nowotworami jamy nosowej i zatok przynosowych poddanych protonoterapii uzyskano korzystniejsze wyniki niż w przypadku pacjentów leczonych radioterapią fotonową.</li> </ul> <p><b>Chłoniaki (w tym Hodgkina i inne – chłoniaki z komórek B):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia wykorzystująca fotony, elektrony lub protony może być odpowiednia, w zależności od obrazu klinicznego.</li> <li>• Zaawansowane technologie radioterapii, takie jak IMRT, technika wstrzymywania oddechu (ang. „<i>breath hold</i>”) lub bramkowania oddechowego, IGRT lub PBT, mogą w określonych przypadkach oferować znaczące i klinicznie istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, takich jak serce (w tym tętnice wieńcowe, zastawki i lewa komora), płuca, nerki, rdzeń kręgowy, przełyk, tętnica szyjna, szpik kostny, piersi, żołądek, mięśnie/tkanki miękkie i gruczoły ślinowe oraz zmniejszają ryzyko późnych działań niepożądanych w tkankach zdrowych z równoczesnym osiągnięciem podstawowego celu lokalnej kontroli nowotworu.</li> </ul> <p><b>Mięsaki tkanek miękkich (w tym głowy i szyi):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiation therapy</i>, EBRT, w tym: IMRT, tomoterapia i/lub PBT) w celu poprawy efektu terapeutycznego można zastosować zaawansowane planowanie leczenia.</li> <li>• Nowsze techniki RT, takie jak IMRT i konformalna RT 3D z użyciem protonów lub fotonów, mogą umożliwić napromienienie docelowego guza i akceptowalne wyniki kliniczne przy zachowaniu limitów dawki dla okalających tkanek i narządów krytycznych.</li> </ul>	<p>2, 3, 7, 8, 9</p>

<sup>303</sup> NAPT. (2018). *The National Association of Proton Therapy. NCCN Guidelines on Proton Therapy*. Pozyskano z: <http://m.incsq.com/shenjingwaikezhiliao/more6.pdf>, dostęp z 29.07.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<p><b>NHS 2019<sup>304</sup></b></p> <p><b>National Health Service</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą rekomendacji opartych na dowodach naukowych uzasadniających rutynowe zastosowanie protonoterapii w leczeniu nowotworów głowy i szyi (nosogardzieli, części ustnej gardła, krtani, części krtaniowej gardła i gruczołów ślinowych).</p> <p><b>Kluczowe rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na podstawie dokonanego przeglądu danych naukowych dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi u dorosłych za pomocą PBT stwierdzono <b>brak wystarczających dowodów uzasadniających jej rutynowe wykorzystanie w tych wskazaniach</b>. Wyklucza to wszelkie rutynowo zalecane wskazania, o których mowa w dokumencie „<i>Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment</i>”<sup>305</sup>.</li> <li>• W ramach dokumentu dokonano analizy dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PBT w nowotworach głowy i szyi. Panel ekspertów stwierdził, że dowody świadczące o wyższości terapii wiązką protonów nad obecnym standardowym leczeniem (IMRT) są niewystarczające i nie uzasadniają rutynowej rekomendacji protonoterapii dla tego wskazania.</li> <li>• Terapia wiązką protonów, dzięki ich fizycznym właściwościom, może skutkować odkładaniem się znacznie zmniejszonej, w porównaniu do promieniowania rentgenowskiego, dawki w prawidłowej tkance poza nowotworem. Może to skutkować pewnymi przewagami w porównaniu z RT konwencjonalną w niektórych grupach pacjentów, takich jak dzieci lub w przypadku guzów zlokalizowanych blisko krytycznych obszarów ciała (np. rdzenia kręgowego).</li> <li>• RT jest rutynowo stosowana w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Może to jednak skutkować znacznymi skutkami ubocznymi. PBT może potencjalnie powodować mniejsze uszkodzenia tkanek otaczających guza, a tym samym skutkować mniejszymi działaniami niepożądanymi (ostrymi i późnymi), przy jednoczesnym utrzymaniu wskaźników wyleczeń. Jednak obecne dowody są niewystarczające do jej rekomendowania jako świadczenia rutynowego w przypadku nowotworów głowy i szyi.</li> </ul>	<p>7 oraz guzy w populacji pediatrycznej</p>
<p><b>NHS 2020<sup>306</sup></b></p> <p><b>National Health Service</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą wskazań do zastosowania protonoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych i łagodnych u dzieci, nastolatków i młodych dorosłych.</p> <p><b>Rekomendacje w zakresie protonoterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBT jest potencjalną alternatywą dla RT konwencjonalnej. Wykorzystuje wiązki protonów zamiast promieni rentgenowskich. Fizyczne właściwości protonów powodują, że, w przeciwieństwie do terapii fotonowej, zdrowa tkanka poza guzem otrzymuje znacznie zmniejszoną dawkę promieniowania.</li> <li>• Główne zalety PBT to: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmniejszenie objętości normalnej tkanki napromieniowanej podczas leczenia nowotworów u dzieci, nastolatków i młodych dorosłych może prowadzić do poprawy jakości życia i przeżywalności poprzez zmniejszenie późnych skutków ubocznych leczenia;</li> <li>○ PBT może być stosowana w leczeniu nowotworów sąsiadujących ze zdrową tkanką, dla której promieniowanie w trakcie RT fotonowej byłoby zbyt wysokie. W takich przypadkach terapia wiązką protonów będzie w stanie dostarczyć skuteczną dawkę promieniowania do guza i uniknąć nadmiernego napromieniania otaczającej normalnej tkanki, co może prowadzić do zwiększenia odsetka wyleczeń. Jest to szczególnie korzystne w przypadku guzów opornych na</li> </ul> </li> </ul>	<p>1, 7, 9</p>

<sup>304</sup> NHS England. (2019). National Health Service. Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Head and Neck Cancer in Adults. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf>, dostęp z 30.07.2021.

<sup>305</sup> NHS England. (2015). National Health Service. Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment – NHS Overseas Programme (Adult). Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf>, dostęp z 30.07.2021.

<sup>306</sup> NHS England. (2020). National Health Service. Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Children, Teenagers and Young Adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf>, dostęp z 30.07.2021.



Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<p>promieniowanie, gdzie wymagane są wyższe dawki w celu optymalizacji szans na wyleczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedna trzecia osób, które przeżyły raka w dzieciństwie, zgłasza poważne lub zagrażające życiu powikłania do 30 lat po rozpoznaniu raka. RT jest jednym z istotnych czynników zwiększających ryzyko. PBT, w porównaniu do konwencjonalnej RT, wykazuje przewagę w dozymetrii, co w wielu przypadkach prowadzi do zmniejszenia napromieniowania zdrowej tkanki.</li> <li>• NHS England rekomenduje rutynowe zastosowanie PBT w następujących wskazaniach: rdzeniak, wyściółczak, czaszkogardlak, nowotwory ślinianek, siatkówczak.</li> <li>• W większości przypadków PBT daje taką samą szansę wyleczenia jak RT konwencjonalna przy teoretycznym zmniejszeniu późnych działań niepożądanych. Ponadto, w niektórych przypadkach (na przykład guzach podstawy czaszki i kręgosłupa), PBT daje możliwość zwiększenia dawki i potencjalnej poprawy w zakresie odsetków wyleczeń, szczególnie w przypadku guzów radioopornych.</li> <li>• Liczne źródła wskazują na zalety dozymetryczne PBT w porównaniu z konwencjonalną RT, prowadzące do mniejszego napromieniania zdrowej tkanki otaczającej zmiany poddawane RT. Stanowi to istotną korzyść zwłaszcza u młodych pacjentów, u których istnieje największe ryzyko wystąpienia późnych działań niepożądanych. Stąd PBT w przypadku młodych pacjentów jest uważane na całym świecie za leczenie z wyboru. Należy przy tym uwzględnić niepewność dotyczącą potencjalnych długoterminowych korzyści klinicznych (z powodu braku danych z długoterminowej obserwacji pochodzących z badań z randomizacją – ang. <i>randomized controlled trial</i>, RCT).</li> <li>• PBT jest rekomendowana do rutynowego stosowania w przypadku pacjentów spełniających następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wyraźne wskazanie do RT i możliwość wyleczenia (stan prowadzący, w przypadku wyleczenia, do normalnej lub prawie normalnej oczekiwanej długości życia) wraz z uzasadnionym przewidywanym 5-letnim przeżyciem dla danej choroby i brakiem chorób współistniejących, które mogą ograniczać przewidywaną długość życia do mniej niż 5 lat.</li> <li>○ Potwierdzenie przez ośrodek prowadzący terapię danego pacjenta, że PBT jest opcją terapeutyczną.</li> <li>○ Wiek od urodzenia do ok. 25. r.ż.</li> <li>○ Brak jakichkolwiek dowodów na obecność przerzutów odległych, z wyjątkiem niektórych nowotworów, które pozostają w tej fazie uleczalne, np. przerzutowego wewnątrzczaszkowego rozrodczaka, mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego i guzów Ewinga z przerzutami o ograniczonej objętości do płuc, które wykazały dobrą częściową odpowiedź w ponownej ocenie radiologicznej po chemioterapii.</li> <li>○ Odpowiedni stan pacjenta umożliwiający poddanie się PBT bez zwłoki, która mogłaby doprowadzić do zwiększonego ryzyka nawrotu lub zmniejszenia szans na wyleczenie.</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci wymagający RT we wskazaniach, w których PBT nie wykazuje przewagi dozymetrycznej nad radioterapią fotonową nie będą kwalifikowani do PBT (np. napromienianie całego ciała, radioterapia całego mózgu, mięsaki kończyn).</li> </ul> <p><b>Pozostałe istotne informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Późne efekty RT związane są z wieloma czynnikami, w tym wiekiem dziecka, całkowitą dawką promieniowania, objętością leczonej tkanki oraz krytycznymi strukturami w polu napromieniania. Późne skutki RT mogą obejmować wpływ na inteligencję, uczenie się i pamięć, dysfunkcję przysadki mózgowej wymagającą zastosowania terapii hormonalnej przez resztę życia, ryzyko następstw naczyniowych takich jak udar, nieplodność, przedwczesną menopauzę, ryzyko toksyczności sercowej, nerkowej i płucnej oraz wtórnej choroby nowotworowej wywołanej promieniowaniem. Zagrożenia te są szczególnie wysokie w populacji dziecięcej ze względu na wrażliwość rosnących tkanek w porównaniu z dojrzałymi osobami dorosłymi.</li> </ul>	

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<p><b>United Healthcare (UH) 2021<sup>307</sup></b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w zakresie protonoterapii dla populacji od 19. r.ż.</p> <p><b>Wytyczne specyficzne dla wybranych nowotworów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne zalecają stosowanie PBT w określonych wskazaniach nie objętych przedmiotem analizy.</li> </ul> <p><b>Guzy mózgu i rdzenia kręgowego – oponiak:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak udowodnionej skuteczności PBT – dane w oparciu o analizę retrospektywną 17 pacjentów z oponiakami. Brak zaleceń w związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami.</li> </ul> <p><b>Chłoniaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody naukowe o niskiej jakości dotyczące leczenia chłoniaków z wykorzystaniem PBT (skoncentrowane na ocenie późnej toksyczności promieniowania). Wczesne wyniki są zadowolające, jednak niezbędne są większe badania prospektywne w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności.</li> <li>Wytyczne NCCN (2020–2021) dotyczące chłoniaków Hodgkina, B-komórkowych i T-komórkowych wskazują, że PBT może być odpowiednia w zależności od okoliczności klinicznych. Stwierdzono również, że jej zastosowanie może przyczynić się do osiągnięcia znaczących i klinicznie istotnych korzyści w określonych przypadkach.</li> </ul>	<p>3, 4, 8</p>
<p><b>Royal College of Radiologists (RCR); Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG); Society and College of Radiographers (SCoR); Institute of Physics and Engineering in Medicine (IPEM) (2018)<sup>308</sup></b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące m.in. zastosowania radioterapii w tym protonoterapii w leczeniu dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych.</p> <p>Wytyczne odnoszą się do wytycznych NHS 2020.</p>	<p>-</p>
<p><b>NHS 2021<sup>309</sup></b></p> <p><b>National Health Service</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne obejmują rekomendacje i kryteria wymagane do kwalifikacji dorosłych do protonoterapii w zakresie napromieniania obszaru czaszkowo-kręgosłupowego (ang. <i>craniospinal irradiation</i>, CSI).</p> <p>CSI określane jest jako napromienianie całego mózgu i rdzenia kręgowego stosowane w celu wyleczenia niektórych pierwotnych guzów mózgu lub rdzenia kręgowego. Obejmuje leczenie nowotworów dominujących w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych, także rzadko występujących u osób starszych (&gt;25 lat). CSI jest najczęściej stosowane w połączeniu z chemioterapią i po operacji chirurgicznej. W przypadku nowotworów wymagających CSI istnieją dowody na poprawę wyników leczenia, takich jak zmniejszenie ostrych skutków ubocznych, w tym deformacji kręgosłupa, bezpłodności i kardiotoxyczności w przypadku zastosowania PBT.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do protonoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wyraźne wskazanie do CSI i możliwość wyleczenia (stan prowadzący, w przypadku wyleczenia, do normalnej lub prawie normalnej oczekiwanej</li> </ul>	<p>Brak precyzyjnego odniesienia, potencjalnie: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</p>

<sup>307</sup> UnitedHealthcare West. (2021). UnitedHealthcare West Medical Management Guideline. Proton Beam Radiation Therapy. Guideline Number: MMG113.O.

<sup>308</sup> The Royal College of Radiologists, the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), the Society and College of Radiographers (SCoR) and the Institute of Physics and Engineering in Medicine (IPEM) (2018) Good practice guide for paediatric radiotherapy, second edition. Pozyskano z: [Good practice guide for paediatric radiotherapy, second edition | The Royal College of Radiologists \(rcr.ac.uk\)](https://www.rcr.ac.uk) dostęp z 02.08.2021

<sup>309</sup> NHS. (2021). National Health Service. Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Craniospinal Irradiation in Adults. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf>, dostęp z 3.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<p>długości życia) wraz z uzasadnionym przewidywanym 5-letnim przeżyciem dla danej choroby i brakiem chorób współistniejących, które mogą ograniczać przewidywaną długość życia do mniej niż 5 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania dla których istnieją dowody naukowe potwierdzające zasadność zastosowania PBT: rdzeniak, rozrodczak wewnątrzczaszkowy, bardzo rzadko występujące nowotwory OUN, w przypadku których CSI jest wskazane i spełnia opisane w powyższym punkcie kryteria prognostyczne (wytyczne nie precyzują tych wskazań).</li> </ul>	
<p><b>NHS 2019a<sup>310</sup></b></p> <p><b>National Health Service</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne obejmują analizę dowodów naukowych dotyczących zasadności zastosowania protonoterapii w leczeniu chłoniaków u pacjentów dorosłych. Dokument nie przedstawia przy tym szczegółowych wytycznych dla różnych typów chłoniaków.</p> <p><b>Rekomendacje w zakresie zastosowania protonoterapii w leczeniu chłoniaków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Po analizie dowodów naukowych w zakresie terapii chłoniaków w populacji pacjentów dorosłych NHS England stwierdziło, że dowody naukowe uzasadniają rutynowe zastosowanie PBT w tych wskazaniach są niewystarczające (należy przy tym zauważyć, że są ograniczone jedynie do badań obserwacyjnych).</li> <li>PBT wykazuje pewne zalety w porównaniu z konwencjonalną RT u niektórych grup pacjentów, takich jak dzieci lub w przypadku nowotworu zlokalizowanego blisko krytycznej części ciała (np. rdzenia kręgowego). Jednak w przypadku wielu grup pacjentów lub typów nowotworu, w tym osób dorosłych (&gt;25 lat) z chłoniakiem, u których wymagane są mniejsze dawki promieniowania, jak dotąd nie ma wystarczających dowodów na poprawę wyników leczenia (lepszej kontroli choroby lub zmniejszenia działań niepożądanych) w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii fotonowej.</li> <li>Jedną z najważniejszych potencjalnych zalet PBT jest redukcja późnych działań niepożądanych, jednak jej wykazanie wymaga badań o długim okresie obserwacji. Stąd kontynuacja badań w długim okresie jest istotna dla wykazania ewentualnej wyższości PBT nad innymi opcjami terapeutycznymi.</li> <li>Istnieją doniesienia o możliwych korzyściach dozymetrycznych z zastosowania radioterapii chłoniaków przy użyciu PBT. Jednak u dorosłych pacjentów (&gt;25 lat) udowodnione niższe względne ryzyko późnej toksyczności w wyn ku RT (na dawkę jednostkową) w połączeniu z teoretyczną niepewnością dotyczącą zastosowania PBT w przypadku guzów klatki piersiowej oraz rozwojem konwencjonalnej RT fotonowej, oznaczają, że dowody na zasadność rutynowego stosowania PBT w leczeniu chłoniaka u dorosłych są ograniczone.</li> </ul>	<p>3, 8</p>
<p><b>MF 2020<sup>311</sup></b></p> <p><b>Melanoma Focus</b></p> <p><b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą kompleksowego postępowania w przypadku czerniaka błon śluzowych obszaru głowy i szyi, w szczególności czerniaka błony śluzowej jamy nosowej, zatok przynosowych, jamy ustnej, krtani i gardła. Nie dotyczy leczenia pacjentów z czerniakiem błon śluzowych okolicy odbytu, układu moczowo-płciowego oraz czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p><b>Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RT uzupełniająca można rozważyć u pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem wznowy miejscowej występującym w przypadkach: nowotworów części zatokowo-nosowej w stadium T4, niewielkich i pozytywnych marginesów zmian chorobowych i wieloogniskowych zmian pierwotnych.</li> <li>Standardem postępowania w przypadku RT pooperacyjnej powinna być radioterapia fotonowa IMRT przeprowadzana z lub bez kontroli obrazowej.</li> <li>PBT i radioterapia jonami węgla powinny być stosowane wyłącznie w ramach protokołów badawczych.</li> <li>W razie potrzeby schematy frakcjonowania dawki należy zmodyfikować, aby uniknąć przekroczenia normy dawki w zdrowych tkankach, nawet jeśli prowadzi to do względnego zaniżania dawki w obrębie nowotworu.</li> </ul> <p><b>Pozostałe wytyczne dla radioterapii:</b></p>	<p>9</p>

<sup>310</sup> NHS. (2019). National Health Service. Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Adult Lymphoma. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-cc-policy-statement-proton-beam-therapy-for-adult-lymphoma.pdf>, dostęp z 3.08.2021.

<sup>311</sup> Melanoma Focus. (2020). Head and Neck Mucosal Melanoma. Full Guideline. Pozyskano z: <https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2020/04/AA-HN-Full-Guideline.pdf>, dostęp z 10.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku nieoperacyjnego czerniaka błony śluzowej głowy i szyi RT radykalna jest rekomendowana rzadko.</li> <li>RT jako podstawowa metoda leczenia wznowy miejscowej i lokoregionalnej jest rekomendowana rzadko.</li> </ul>	
<p><b>ESMO-EURACAN 2020</b><sup>312</sup></p> <p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO), EURACAN</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu raka zlokalizowanego w obszarze głowy i szyi, tzn.: raka jamy nosowo-gardłowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne wskazują, że radioterapia stanowi podstawę leczenia nowotworów głowy i szyi. Radioterapia IMRT stanowi przełom w leczeniu ww. nowotworów zapewniając lepsze wyniki oraz mniej nasilone późne negatywne działania niepożądane w porównaniu z innymi technikami radioterapii (2D i 3D).</li> <li>IMRT stanowi obiecującą terapię szczególnie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem głowy i szyi. Dostępne są pojedyncze dowody naukowe z krótkim okresem obserwacji wykazujące korzyści kliniczne z zastosowania terapii protonowej jako dawka przypominająca w przypadku miejscowo zaawansowanego raka jamy nosowo-gardłowej.</li> <li>Terapia nawrotów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wstępne wyniki wskazują na skuteczność i ograniczoną toksyczność protonoterapii w leczeniu miejscowego nawrotu jamy nosowo-gardłowej.</li> </ul> </li> </ul>	9
<p><b>EHNS-ESMO-ESTRO 2020</b><sup>313</sup></p> <p><b>European Head and Neck Society (EHNS), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy &amp; Oncology (ESTRO)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi: jamy ustnej, krtani, ustnej i dolnej części gardła.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne rekomendują zastosowanie u wszystkich pacjentów IMRT lub VMAT.</li> <li>Dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność zastosowania PBT, przy czym brak jest dostępnych badań z randomizacją, które wskazywałyby na zasadność rutynowego stosowania terapii protonowej z modulacją intensywności (ang. <i>Intensity Modulated Proton Therapy, IMPT</i>).</li> </ul>	9
<p><b>CSCO-ASCO 2021</b><sup>314</sup></p> <p><b>Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), American Society of Clinical Oncology (ASCO)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania chemioterapii skojarzonej z radioterapią w leczeniu nowotworów jamy nosowo-gardłowej (ang. <i>nasopharyngeal carcinoma, NPC</i>) w stadiach II–IVA.</p> <p><b>Wytyczne w zakresie radioterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U wszystkich pacjentów z NPC rekomendowane jest zastosowanie IMRT z codzienną obrazową oceną terapii. W przypadku braku dostępu do IMRT pacjentów należy przenieść do instytucji stosującej tę technikę RT (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</li> <li>Wytyczne nie odnoszą się do PBT.</li> </ul>	9

<sup>312</sup> Bossi, P., Chan, A. T., Licitra, L., Trama, A., Orlandi, E., Hui, E. P., Halámková, J., Mattheis, S., Baujat, B., Hardillo, J., Smeele, L., van Herpen, C., Castro, A., Machiels, J. P., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org), & EURACAN (2021). Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(4), 452–465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.

<sup>313</sup> Machiels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., Gregoire, V., (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.

<sup>314</sup> Chen, Y. P., Ismaila, N., Chua, M., Colevas, A. D., Haddad, R., Huang, S. H., Wee, J., Whitley, A. C., Yi, J. L., Yom, S. S., Chan, A., Hu, C. S., Lang, J. Y., Le, Q. T., Lee, A., Lee, N., Lin, J. C., Ma, B., Morgan, T. J., Shah, J., ... Ma, J. (2021). Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(7), 840–859. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03237>.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
(Chiny, USA)		
ASCO 2021 <sup>315</sup>  American Society of Clinical Oncology  (USA)	Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu nowotworów ślinianek. <b>Wytyczne w zakresie radioterapii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zasadne jest zastosowanie terapii cząsteczkowej, w tym terapii protonowej, neutronowej i jonami węgla. Rekomendacja oparta jest na dowodach naukowych o niskiej jakości. Siła zaleceń została oceniona jako słaba.</li> <li>Brak dostępnych prospektywnych badań, które wskazują na przewagę jednej z metod (terapia protonowa, neutronowa, jonami węgla) względem siebie w przypadku chorych z nieoperacyjnym nowotworem.</li> </ul>	9
NCI 2019 <sup>316</sup>  National Cancer Institute  (USA)	Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów gruczołów ślinowych wieku dziecięcego. Obejmują rekomendacje w zakresie leczenia chirurgicznego, radioterapii i terapii celowanej. <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku guzów ślinianek radykalne usunięcie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru wraz z dodatkowym zastosowaniem RT w przypadku guzów o wysokim stopniu złośliwości lub guzów o cechach inwazyjnych, tj.: z przerzutami do węzłów chłonnych, pozytywnych marginesach chirurgicznych, rozszerzeniem zewnątrztorbowym lub okołonerwowym (Poziom wiarygodności: 3iiiA: opis serii przypadków z punktem końcowym w postaci umieralności).</li> <li>PBT w porównaniu z konwencjonalną RT ma korzystny profil: ostrej toksyczności i dozymetryczny (Poziom wiarygodności: 3iiDi: Opis serii przypadków z przeżyciem wolnym od zdarzeń jako punkt końcowy).</li> </ul>	9
NCI 2021 <sup>317</sup>  National Cancer Institute  (USA)	Wytyczne obejmują rekomendacje dotyczące terapii czaszokgardlaków (w tym radioterapię) w populacji pediatrycznej. <b>Miejsce RT w terapii czaszokgardlaków:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie istnieje konsensus w zakresie optymalnego leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowanym czaszokgardlakiem, częściowo ze względu na brak prospektywnych RCT porównujących różne opcje leczenia. W każdym przypadku podejmowane są zindywidualizowane decyzje terapeutyczne na podstawie rozmiaru i umiejscowienia guza, jego rozwoju oraz potencjalnej toksyczności krótkoterminowej i późnej.</li> <li>Całkowita resekcja jest często technicznie trudna z uwagi na lokalizację guza w pobliżu ważnych struktur, w tym nerwów wzrokowych i ich skrzyżowania, tętnicy szyjnej i jej odgałęzień, podwzgórza i trzeciego nerwu czaszkowego.</li> <li>Standardowe podejście do radioterapii obejmuje frakcjonowaną wiązką zewnętrzną z zalecaną dawką od 50 Gy do 54 Gy, we frakcjach 1,8 Gy, ograniczając dawkę w rejonie skrzyżowania nerwów wzrokowych do 54 Gy. (Poziom dowodów: 3iDiv: opis serii przypadków z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi nowotworu na leczenie).</li> <li>W przypadku nowo zdiagnozowanego czaszokgardlaka możliwe są następujące opcje terapeutyczne wykorzystujące RT: całkowita resekcja guza z/bez RT, częściowa resekcja z RT, drenaż torbieli pierwotnej z/bez RT. W nawrotowym czaszokgardlaku wytyczne przewidują również wykorzystanie RT (w tym radiochirurgii) jako wyłącznej formy leczenia.</li> </ul> <b>Wytyczne w zakresie protonoterapii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nowsze technologie RT, takie jak IMRT i PBT mogą zmniejszyć dawkę promieniowania obszarów mózgu nieobjętych guzem i oszczędzić zdrową tkankę. W przypadku zastosowania ww. technik RT zwykle wykonuje się doraźne badania obrazowe w celu wykrycia zmian objętości torbieli, a plany leczenia są odpowiednio modyfikowane. Wytyczne wskazują przy</li> </ul>	1

<sup>315</sup> Geiger, J. L., Ismaila, N., Beadle, B., Caudell, J. J., Chau, N., Deschler, D., Glastonbury, C., Kaufman, M., Lamarre, E., Lau, H. Y., Licitra, L., Moore, M. G., Rodriguez, C., Roshal, A., Seethala, R., Swiecicki, P., & Ha, P. (2021). Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(17), 1909–1941. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00449>.

<sup>316</sup> National Cancer Institute. (2019). *Childhood Salivary Gland Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version* <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/child/salivary-gland-treatment-pdq>, dostęp z 17.08.2021.

<sup>317</sup> National Cancer Institute. (2021). *Childhood Craniopharyngioma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cranio-treatment-pdq#link/1843>, dostęp z 17.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	tym, że nie jest jasne czy zastosowanie IMRT i PBT prowadzi do redukcji późnych skutków promieniowania.	
<p><b>NCI 2021a</b><sup>318</sup></p> <p><b>National Cancer Institute</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Dokument prezentuje wytyczne w zakresie leczenia chłoniaka Hodgkina (HL) w populacji dorosłych.</p> <p><b>Miejsce RT w terapii chłoniaka Hodgkina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwe są następujące opcje terapeutyczne wykorzystujące RT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku wczesnego stadium, niezależnie od rokowania: chemioterapia z/bez RT,</li> <li>○ w nawrotowym HL: radioterapia z/bez chemioterapii,</li> <li>○ w postaci guzkowej z przewagą limfocytów: RT w monoterapii,</li> <li>○ HL u kobiet w ciąży: RT w monoterapii.</li> </ul> </li> <li>• RT w monoterapii prawie nigdy nie jest stosowana w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym wczesnym, klasycznym HL o korzystnym rokowaniu. Właściwa dawka promieniowania wynosi 20–30 Gy w miejscach niezajętych klinicznie i 30–36 Gy w obszarach z wczesną fazą zajęcia węzłów chłonnych. W przypadku konieczności naświetlania śródpiersia obejmującego lewą stronę serca lub w przypadku zwiększenia ryzyka raka piersi u młodych kobiet, należy rozważyć terapię protonową w celu zmniejszenia dawki promieniowania w narządach zagrożonych.</li> <li>• Późna umieralność z powodu guzów litych (zwłaszcza płuc, piersi, przewodu pokarmowego i tkanki łącznej) oraz chorób układu krążenia sprawia, że RT jest mniej atrakcyjną opcją dla pacjentów z korzystnym rokowaniem, którzy mają największe prawdopodobieństwo wyleczenia i długotrwałego przeżycia.</li> <li>• W przypadku niewielkiej podgrupy pacjentów z ograniczonym nawrotem stwierdzonym w węzłach chłonnych po początkowej chemioterapii RT z dodatkową chemioterapią lub bez niej może zapewnić długoterminowe przeżycie ok. 50% pacjentów w tej populacji.</li> </ul>	8
<p><b>NCI 2021b</b><sup>319</sup></p> <p><b>National Cancer Institute</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Współczesne podejście do leczenia chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej obejmuje m.in. radioterapię. W przypadku terapii protonowej w wytycznych wskazano oczekiwane rezultaty prowadzonych badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Radioterapia oszczędzająca pierś z zastosowaniem terapii protonowej jest obecnie w fazie badań. Mają one na celu ustalenie czy jest możliwe zmniejszenie dawki promieniowania dla narządów krytycznych tj.: serca i płuc. Obecnie oczekiwane są długoterminowe wyniki badań.</li> <li>○ PBT jest obecnie w fazie badań i może przyczynić się do zmniejszenia średniej dawki dla otaczającej normalnej tkanki w porównaniu z zastosowaniem IMRT lub konwencjonalnej RT 3D bez zwiększania objętości prawidłowej tkanki otrzymującej niższe dawki promieniowania.</li> </ul> </li> </ul>	8
<p><b>NCI 2021c</b><sup>320</sup></p> <p><b>National Cancer Institute</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków nieziarniczych (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>. NHL) w populacji pacjentów dorosłych.</p> <p><b>W przypadku chłoniaków nieziarniczych o charakterze agresywnym – pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W sytuacjach, w których napromienianie śródpiersia obejmowałoby lewą stronę serca lub zwiększałoby ryzyko raka piersi u młodych kobiet, należy rozważyć zastosowanie PBT w celu zmniejszenia dawki promieniowania na narządy narażone na wskazane ryzyko.</li> </ul> <p><b>Chłoniaki nieziarnicze w stadium indolentnym (powolny przebieg) stopnia I oraz stopnia II z zajęciem narządów pozawęzłowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Długotrwałą kontrolę choroby w obrębie pól napromieniania można osiągnąć u znacznej liczby pacjentów z indolentnym NHL w stadium I lub</li> </ul>	8

<sup>318</sup> National Cancer Institute. (2021). *Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq>, dostęp z 17.08.2021.

<sup>319</sup> National Cancer Institute. (2021). *Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq>, dostęp z 18.08.2021.

<sup>320</sup> National Cancer Institute. (2021). *Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Pozyskano z: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>, dostęp z 18.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<p>II, przy zastosowaniu dawki promieniowania w zakresie 25–40 Gy w przypadku zajętych miejsc lub w przypadku rozszerzonych pól obejmujących sąsiednie węzły.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia bardzo niską dawką 4 Gy (2 Gy × 2 frakcje) może skutkować 50% odsetkiem remisji u pacjentów, którzy nie tolerują wyższych dawek.</li> <li>• W sytuacjach, w których promieniowanie śródpiersia obejmowałoby lewą stronę serca lub zwiększałoby ryzyko raka piersi u młodych kobiet, można rozważyć PBT w celu zmniejszenia dawki promieniowania w narządach zagrożonych.</li> </ul>	
<p><b>NCI 2021d<sup>321</sup></b> <b>National Cancer Institute</b> <b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do terapii w przypadku mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych w populacji pediatrycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego zaleca się zastosowanie technik, które dostarczają promieniowanie specyficznie do guza przy jednoczesnym oszczędzaniu prawidłowej tkanki (np. radioterapia konformalna, IMRT, VMAT, PBT).</li> <li>• PBT w porównaniu do IMRT może przyczynić się do zaoszczędzenia większej ilości normalnej tkanki sąsiadującej z docelową objętością.</li> <li>• W przypadku bardzo małych dzieci (≤36 miesięcy) z uwagi na zwiększone ryzyko zachorowalności związanej z leczeniem, techniki napromieniania powinny obejmować podejścia konformalne, często z modulacją intensywności lub protonami.</li> <li>• Podstawą leczenia pierwotnego w przypadku pacjentów z nieoperacyjnymi pierwotnymi guzami głowy i szyi jest chemioterapia i RT z oszczędzaniem narządów krytycznych. Wstępne badania wskazują, że uzyskano miejscową kontrolę w wyniku zastosowania IMRT, frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej lub terapii protonowej i chemioterapii. Niezbędne są dalsze badania, jednak zastosowanie IMRT i chemioterapii u pacjentów z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym głowy i szyi może skutkować mniej poważnymi późnymi efektami (Poziom dowodów: 3iiiA: opis serii przypadków z punktem końcowym w postaci umieralności).</li> </ul>	2, 6
<p><b>NCI 2021e<sup>322</sup></b> <b>National Cancer Institute</b> <b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do postępowania u dorosłych chorych z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p><b>Wytyczne w zakresie poszczególnych wskazań:</b> Leczenie pierwotnych guzów OUN obejmuje m.in. radioterapię.</p> <p><b>Guzy o wysokim stopniu złośliwości:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów z glejakami o wysokim stopniu złośliwości. RT wiązką zewnętrzną z zastosowaniem trójwymiarowej radioterapii konformalnej RT 3D lub IMRT uważana jest za technikę akceptowalną. Obecnie w miejsce brachyterapii stosuje się konformalną RT 3D.</li> </ul> <p><b>Guzy o niskim stopniu złośliwości:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Możliwości leczenia chorych z glejakami o niskim stopniu złośliwości (tj. gwiaździakami o niskim stopniu złośliwości, skąpodrzewiakami i skąpodrzewiakami mieszanymi) nie są tak jasne, jak w przypadku guzów o wysokim stopniu złośliwości i obejmują obserwację, RT pooperacyjną i chemioterapię temozolomidem.</li> </ul> <p><b>Progresja choroby, kolejne nowotwory lub nawroty:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostępnych RCT wskazujących na rolę ponownego naświetlania w wyniku progresji choroby lub rozwoju nowotworów wywołanych promieniowaniem.</li> <li>• Decyzję o powtórzeniu napromieniania należy podejmować z ostrożnością ze względu na ryzyko deficytów neuropoznawczych i martwicy popromiennej. Jedną z zalet radiochirurgii jest możliwość dostarczania dawek terapeutycznych do guzów nawrotowych, które mogą wymagać ponownego napromieniania wcześniej napromienianej tkanki mózgowej poza tolerowane limity dawek.</li> </ul>	7

<sup>321</sup> National Cancer Institute. (2021). *Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version* <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/rhabdomyosarcoma-treatment-pdq> "V" \_1, dostęp z 18.08.2021.

<sup>322</sup> National Cancer Institute. (2021). *Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version* <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq> "V" \_1, dostęp z 18.08.2021.



Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<p><b>Radioterapia zalecana jest w przypadku następujących nowotworów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guzy astrocytowe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glejaki (w tym pnia mózgu)</li> <li>○ Guzy astrocytów szyszynki</li> <li>○ Gwiaździki pilocytowe</li> <li>○ Gwiaździki rozlane (II stopień wg WHO)</li> <li>○ Gwiaździki anaplastyczne (stopień III wg WHO)</li> </ul> </li> <li>• Guzy oligodendrogleju</li> <li>• Glejaki mieszane</li> <li>• Guzy wyściółkowe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guzy wyściółki stopnia I i II</li> <li>○ Wyściółczak anaplastyczny</li> </ul> </li> <li>• Nowotwory z komórek zarodkowych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rdzeniaki zarodkowe</li> </ul> </li> <li>• Guzy mięszu szyszynki</li> <li>• Guzy opon mózgowo-rdzeniowych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oponiaki stopnia I</li> <li>○ Oponiaki II i III stopnia oraz naczyniaki krwionośne naskórka</li> </ul> </li> <li>• Guzy zarodkowe</li> <li>• Guz okolicy siodła tureckiego.</li> </ul>	
<p><b>NCI 2021f</b><sup>323</sup></p> <p><b>National Cancer Institute</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku leczenia nowotworów nosogardzieli u dzieci.</p> <p><b>Wytyczne w zakresie radioterapii skojarzonej z RT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie RT z wykorzystaniem wysokich dawek odgrywa kluczową rolę w leczeniu raka nosogardzieli. Dostępne badania w populacji pediatrycznej i dorosłej wskazują, że terapia skojarzona z chemioterapią i RT jest najskuteczniejszym sposobem leczenia.</li> <li>• Rak nosogardzieli jest nowotworem bardzo wrażliwym na chemioterapię, jednak do optymalnej kontroli lokoregionalnej wymagane są wysokie dawki promieniowania skierowane na nosogardziel i szyję.</li> <li>• Terapia skojarzona oparta na chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny oraz wysokich dawek napromieniania nosogardzieli i szyi wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem utraty słuchu, niedoczynności tarczycy i niedoczynności przysadki, szczękocścisku, suchości jamy ustnej, problemów z zębami oraz przewlekłego zapalenia zatok lub zapalenia ucha (Poziom dowodów: 3iiiA: opis serii przypadków z punktem końcowym w postaci umieralności). <b>Zastosowanie radioterapii protonowej może przyczynić się do zmniejszenia toksyczności dla mózgu, podstawy czaszki bez negatywnego wpływu na kontrolę przebiegu choroby.</b></li> </ul>	<p>9</p>
<p><b>NCCN 2021a</b><sup>324</sup></p> <p><b>NCCN 2021b</b><sup>325</sup></p> <p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku leczenia nowotworów głowy i szyi.</p> <p><b>Ogólne wytyczne w zakresie RT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W terapii nowotworów głowy i szyi, w zależności od ich zaawansowania, lokalizacji, kształta/cena/doświadczenia lekarza i dostępnego wsparcia fizycznego rekomendowane są następujące techniki RT: IMRT lub inne techniki konformalne (konformalna radioterapia 3D, tomoterapia helikalna, VMAT i PBT).</li> <li>• Dowody naukowe dla PBT pochodzą głównie z nierandomizowanych badań i niewielkiej liczby przeglądów systematycznych. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazały, że dla pacjentów z nowotworami jamy nosowej i zatok przynosowych poddanych PBT uzyskano lepsze wyniki niż w przypadku RT fotonowej.</li> </ul>	<p>1-9</p>

<sup>323</sup> National Cancer Institute. (2021). *Childhood Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/child/nasopharyngeal-treatment-pdq>, dostęp z 18.08.2021.

<sup>324</sup> National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Head and Neck Cancers, ver. 3.2021*. Pozyskano z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>, dostęp z 18.08.2021.

<sup>325</sup> National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Head and Neck Cancers. NCCN Evidence Blocks, ver. 3.2021*. Pozyskano z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>, dostęp z 18.08.2021.



Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniach publikowanych przez poszczególne instytucje wyniki wskazywały, że PBT charakteryzowała się dobrą kontrolą lokoregionalną, brakiem przerzutów odległych i dopuszczalną toksycznością. Wytoczne wskazują, że PBT może wiązać się z większym poziomem oszczędzenia normalnej tkanki bez poświęcenia pokrycia tkanki nowotworowej, co może wiązać się ze zmniejszoną toksycznością w porównaniu z IMRT.</li> <li>• Bez wysokiej jakości prospektywnych danych porównawczych przedwczesne jest stwierdzenie, że terapia protonowa jest korzystniejsza od innych nowoczesnych technik RT, takich jak IMRT, szczególnie w odniesieniu do kontroli nowotworu. Biorąc pod uwagę wyjątkowe możliwości PBT w leczeniu trudniejszych nowotworów, RCT w niektórych scenariuszach mogą nie być możliwe. W takich przypadkach alternatywnym podejściem może być prowadzenie prospektywnych baz danych.</li> <li>• W przypadku raka jamy ustnej i gardła, raka nadgłośni krtani, zatok przynosowych i gruczołów ślinowych, a także szpiczaka mnogiego i nowotworów głowy i szyi o nieznanej lokalizacji guza pierwotnego, PBT można rozważyć w przypadkach, w których RT fotonowa nie może być zastosowana z uwagi na ograniczenia tkanek zdrowych.</li> <li>• U pacjentów z guzami okołogławkowymi i/lub naciekającymi oczodół, podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą i/lub guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległe nacieki okołonerwowe, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. U takich pacjentów PBT może zapewnić pewne unikalne korzyści. U pacjentów z tego typu nowotworami, którzy są leczeni z zamiarem wyleczenia i/lub mają długą oczekiwaną długość życia, PBT może oferować możliwość zmniejszenia późnej toksyczności.</li> </ul> <p><b>Wytoczne w zakresie protonoterapii (PBT):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie PBT jest dominującą terapią cząsteczkową w trakcie aktywnych badań klinicznych w USA. Jest stosowana w leczeniu raka jamy ustnej i gardła, nowotworów zatok, nowotworów gruczołowo-torbielowych i szpiczaka mnogiego. Terapia protonowa była zwykle stosowana w leczeniu pacjentów z najtrudniejszymi konfiguracjami choroby, w przypadku których inne opcje RT nie były uważane za bezpieczne lub przynoszące jakiegokolwiek korzyści.</li> </ul> <p><b>Wytoczne w zakresie rekomendowanych technik RT w poszczególnych wskazaniach</b> (niezależnie od tego czy RT jest terapią podstawową, towarzyszącą (np. chemioterapii) czy pooperacyjną):</p> <p><b>Nowotwory ustnej i nosowej części gardła, części nadgłośniowej krtani, ślinianek, czerniaki błony śluzowej oraz nowotwory o nieznanej lokalizacji guza pierwotnego, w których nasświetlana jest oś gardła:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się IMRT (preferowana) lub konformalną radioterapię 3D w celu zminimalizowania dawki dla struktur krytycznych. Zastosowanie terapii protonowej jest obszarem aktywnych badań. Można ją rozważyć, gdy ograniczenia związane ze zdrowymi tkankami nie mogą być spełnione przez RT fotonową.</li> </ul> <p><b>Nowotwory zatoki sitowej, szczękowej, przynosowej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowana jest terapia IMRT lub PBT w celu zminimalizowania dawki dla struktur krytycznych.</li> </ul> <p><b>Nowotwory części krtaniowej gardła, głośni krtani oraz nowotwory głowy i szyi w bardzo zaawansowanym stadium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana jest IMRT lub konformalna radioterapia 3D.</li> </ul> <p><b>Nowotwory jamy nosowo-gardłowej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się IMRT w celu zminimalizowania dawki dla struktur krytycznych. PBT można ją rozważyć, gdy ograniczenia związane ze zdrowymi tkankami nie mogą być spełnione przez RT fotonową.</li> </ul> <p>W wybranych przypadkach nowotworów jamy ustnej zalecane jest także zastosowanie brachyterapii.</p>	
NCCN 2021c <sup>326</sup>	Wytoczne odnoszą się do postępowania u chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (w tym chłoniaki OUN, pierwotne guzy rdzenia kręgowego, glejaki, wyściółczaki, rdzeniaki, oponiaki, guzy przerzutowe zlokalizowane w mózgu, oponach	4, 7, 9

<sup>326</sup> National Comprehensive Cancer Network. (2021). Central Nervous System Cancers, ver. 1.2021. Pozyskano z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>, dostęp z 18.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p><b>(USA)</b></p>	<p>mózgowych i rdzeniu kręgowym – część z tych wskazań jest już objęta refundacją w Polsce).</p> <p><b>Ogólne wytyczne w zakresie RT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W każdym przypadku zastosowania RT należy podjąć próbę zmniejszenia dawki promieniowania na zewnątrz tkanki docelowej. Można to osiągnąć za pomocą trójwymiarowego planowania zabiegu lub dzięki zastosowaniu IMRT, z lepszym pokryciem celu i oszczędzeniem zdrowych obszarów mózgu/struktur krytycznych, często uzyskiwanych dzięki IMRT.</li> <li>Wstępne dane sugerują, że PBT może zmniejszyć dawkę promieniowania w rozwijającej się tkance mózgowej i potencjalnie zmniejszyć toksyczność bez pogorszenia parametrów w zakresie kontroli choroby.</li> </ul> <p><b>Wytyczne w zakresie rekomendowanych technik RT w poszczególnych wskazaniach</b></p> <p><b>Glejaki i gwiaździaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć PBT u pacjentów z dobrym rokowaniem długoterminowym (guzy 3 stopnia z mutacją IDH i guzy z kodecją 1p19q), w celu oszczędzenia niezajętej części mózgu i zachowania funkcji poznawczych.</li> </ul> <p><b>Wyściółczaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W celu zmniejszenia toksyczności napromieniania czaszkowo-rdzeniowego u dorosłych, należy rozważyć zastosowanie IMRT lub PBT (w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania płynu mózgowo-rdzeniowego lub rozpoznaną chorobą przerzutową).</li> <li>PBT można rozważyć w klinicznie uzasadnionych przypadkach i gdy problemem jest toksyczność. Radiochirurgia stereotaktyczna jest stosowana jako wzmocnienie działania EBRT lub w leczeniu nawrotów, brakuje przy tym wciąż danych na temat wyników długoterminowych.</li> </ul> <p><b>Rdzeniaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć naświetlanie mózgowo-rdzeniowe z zastosowaniem PBT z uwagi na prawdopodobną redukcję toksyczności RT</li> </ul> <p><b>Oponiaki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W razie potrzeby należy zastosować chirurgię stereotaktyczną (w tym frakcjonowaną).</li> <li>W celu oszczędzenia struktur krytycznych i zdrowych tkanek rekomendowane jest zastosowanie technik frakcjonowanej RT konformalnej (np. konformalna RT 3D, IMRT, VMAT, PBT).</li> <li>Terapia stereotaktyczna lub pod kontrolą obrazowania jest zalecana w przypadku stosowania wąskich marginesów operacyjnych lub w pobliżu struktur krytycznych.</li> </ul> <p><b>Guzy przerzutowe zlokalizowane w mózgu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku ograniczonych przerzutów preferowana jest radiochirurgia stereotaktyczna (frakcjonowana w przypadku guzów &gt;2 cm) nad RT całego mózgu.</li> </ul> <p><b>Guzy przerzutowe zlokalizowane w rdzeniu kręgowym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dawki RT powinny być uzależnione od stanu pacjenta, stabilności kręgosłupa, lokalizacji guza w stosunku do rdzenia kręgowego, pierwotnej histologii, obecności choroby zewnątrzoponowej i ogólnego celu leczenia (łagodzenie bólu, długoterminowa miejscowa kontrola lub wyleczenie).</li> <li>Techniki napromieniania stereotaktycznego mogą być preferowane w przypadku pacjentów z niewielką liczbą przerzutów, w których celem terapii jest ablacja guza oraz w guzach opornych na promieniowanie (np. nowotworach nerki, czerniakach, mięsakach, raku wątrobowokomórkowym, niektórych przypadkach raka jelita grubego i nie drobnokomórkowym raku płuca).</li> <li>Napromienianie stereotaktyczne może być również preferowane w przypadku nawrotu nowotworu po wcześniejszym RT jako strategia ograniczania dawki promieniowania do rdzenia kręgowego lub innych struktur krytycznych.</li> </ul>	
<p><b>NCCN 2021d<sup>327</sup></b></p>	<p>Wytyczne odnoszą się do terapii chłoniaków Hodgkina w populacji dorosłych.</p>	<p>8</p>

<sup>327</sup> National Comprehensive Cancer Network. (2021). *Hodgkin Lymphoma*, ver. 4.2021. Pozyskano z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>, dostęp z 18.08.2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
<p data-bbox="204 253 363 324"><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p data-bbox="252 360 316 387">(USA)</p>	<p data-bbox="392 253 847 280"><b>Ogólne wytyczne w zakresie RT, w tym PBT:</b></p> <ul data-bbox="488 284 1238 1447" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="488 284 1238 338">• W zależności od okoliczności klinicznych wskazane może być wykorzystanie RT z użyciem fotonów, elektronów lub protonów.</li> <li data-bbox="488 342 1238 660">• Zaawansowane technologie RT, takie jak: IMRT, VMAT, wstrzymywanie oddechu lub bramkowanie oddechu, IGRT lub PBT mogą oferować znaczące i klinicznie istotne korzyści w zakresie oszczędzania ważnych organów, takich jak serce (w tym tętnice wieńcowe, zastawki i lewa komora), płuca, nerki, rdzeń kręgowy, przełyk, tętnica szyjna, szpik kostny, piersi, żołądek, mięśnie/tkanka miękka oraz gruczoły ślinowe i zmniejszenia ryzyka późnego uszkodzenia normalnych tkanek, przy zachowaniu głównego celu terapii, którym jest miejscowa kontrola nowotworu. W celu optymalnego planowania leczenia w obszarze śródpiersia, narządy/tkanki, które mają być konturowane, powinny obejmować płuca, serce, tętnice wieńcowe i lewą komorę. Oprócz wykorzystania ww. technik RT kluczowe dla ograniczenia napromieniania struktur krytycznych jest zaawansowane planowanie RT.</li> <li data-bbox="488 665 1238 813">• Ograniczenie dawki dla ww. organów odzwierciedla najlepszą praktykę kliniczną, ponieważ zmniejsza ryzyko późnych powikłań spowodowanych uszkodzeniem zdrowych tkanek. Osiągnięcie wysoce konformalnego rozkładu dawki jest szczególnie ważne dla pacjentów, którzy są poddawani terapii z intencją wyleczenia lub którzy mają długą oczekiwaną długość życia po terapii.</li> <li data-bbox="488 817 1238 1014">• W chłoniaku Hodgkina zlokalizowanym w śródpiersiu niezbędne jest zastosowanie czterowymiarowej tomografii komputerowej (4D-TK) do celów symulacji i zastosowania strategii radzenia z ruchami oddechowymi i minimalizowania dawki struktur krytycznych, Szczególnie istotne techniki RT to: techniki głębokiego wdechu, wstrzymywania oddechu, bramkowania oddechu i RT sterowana obrazem. Wykazano, że techniki wstrzymywania oddechu zmniejszają ryzyko narażenia serca i płuc na przypadkową dawkę promieniowania.</li> <li data-bbox="488 1019 1238 1193">• Z uwagi na fakt, iż ww. techniki mają na celu zmniejszenie późnych efektów pojawiających się po ponad 10 latach jest mało prawdopodobne przeprowadzenie badań z randomizacją w celu przetestowania tych koncepcji. W świetle tego należy rozważyć zastosowanie technik terapeutycznych, które okazały się najlepiej zmniejszać narażenie struktur krytycznych na promieniowanie bez uszczerbku dla promieniowania narządów docelowych.</li> <li data-bbox="488 1198 1238 1301">• Plan leczenia można zaprojektować przy użyciu RT konwencjonalnej, konformalnej RT 3D, PBT lub IMRT z uwzględnieniem planowania leczenia klinicznego obejmującego pokrycie guza i unikanie napromieniania zdrowej tkanki.</li> <li data-bbox="488 1305 1238 1447">• Stosunkowo rzadkim, ale poważnym powikłaniem RT jest indukcja wtórnych nowotworów złośliwych. Większość badań wykazała, że zwiększenie dawki wiąże się ze wzrostem ryzyka bez bezpiecznej dawki progowej. Dlatego istotne jest ograniczenie dawki we wrażliwych organach w możliwie wysokim stopniu. Oprócz wtórnych nowotworów najbardziej niepokojące są powikłania sercowe i płucne po RT.</li> </ul>	
<p data-bbox="209 1462 359 1489"><b>NCCN 2021e<sup>328</sup></b></p> <p data-bbox="204 1525 363 1597"><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p data-bbox="252 1632 316 1659">(USA)</p>	<p data-bbox="392 1462 1158 1489">Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku leczenia chłoniaków z komórek B.</p> <p data-bbox="392 1525 724 1552"><b>Ogólne wytyczne w zakresie RT:</b></p> <ul data-bbox="488 1556 1238 1926" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="488 1556 1238 1632">• Wytyczne wskazują na zasadność zastosowania fotonów, protonów elektronów; wybór metody powinien zostać uzależniony od określonego scenariusza postępowania klinicznego.</li> <li data-bbox="488 1637 1238 1834">• Zaawansowane metody tj.: IMRT lub VMAT, PBT, wstrzymywanie oddechu lub bramkowanie oddechowe i/lub IGRT, mogą w określonych przypadkach prowadzić do istotnego klinicznie oszczędzania zagrożonych/wrażliwych narządów: serca, tętnic i zastawek, płuc, nerek, wątroby, rdzenia kręgowego, przełyku, szpiku kostnego, piersi, żołądka, mięśni/tkanek miękkich i gruczołów ślinowych; oraz zmniejszenia ryzyka późnej toksyczności tkanek, przy jednoczesnym osiągnięciu głównego celu leczenia jakim jest kontrola guza.</li> <li data-bbox="488 1839 1238 1926">• W przypadku chłoniaka śródpiersia i jamy brzusznej korzystne mogą być techniki RT kontrolujące ruchy oddechowe, takie jak bramkowanie lub techniki wstrzymywania oddechu. Wykazano, że techniki wstrzymywania oddechu zmniejszają przypadkową dawkę skierowaną do serca i płuc.</li> </ul>	8

<sup>328</sup> National Comprehensive Cancer Network. (2021). B-Cell Lymphomas. Version 4.2021–May 5, 2021.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia	Nr wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kliniczny plan leczenia powinien uwzględniać m.in. pokrycie celu i oszczędzenie zdrowych obszarów/tkanek przy zastosowaniu konwencjonalnych trójwymiarowych technik konformalnych, IMRT/VMAT lub PBT.</li> </ul>	
<b>ILROG 2018<sup>329</sup></b>  <b>International Lymphoma Radiation Oncology Group</b>  <b>(USA)</b>	<p>Wytyczne obejmują zalecenia dotyczące protonoterapii w leczeniu chłoniaków śródpiersia.</p> <p>Pacjenci z chłoniakiem, którzy mogą odnieść szczególnie duże korzyści z PBT obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów z chłoniakiem śródpiersia, który obejmuje obszar poniżej początku głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej i znajduje się przed, z tyłu lub po lewej stronie serca,</li> <li>młode kobiety, u których terapia protonowa może zmniejszyć dawkę promieniowania w piersi i ryzyko wtórnego raka piersi,</li> <li>pacjentów poddanych ciężkiemu leczeniu, którzy są bardziej narażeni na toksyczność związaną z promieniowaniem w odniesieniu do szpku kostnego, serca i płuc.</li> </ul> <p>Stosując PBT, lekarze prowadzący powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykazać na podstawie obliczeń, że zapewni ona większą korzyść pacjentowi w porównaniu z optymalnie zaplanowaną terapią fotonową,</li> <li>udokumentować medyczne uzasadnienie wyboru PBT, w tym rozważenie długoterminowego wpływu terapii w przypadku długiego życia pacjentów i ryzyka późnych działań niepożądanych będących efektem napromieniania,</li> <li>rozumieć złożoność planowania PBT chłoniaka, w tym potrzebę zarządzania niepewnościami i rozwojowy charakter PBT,</li> <li>zastosować technikę wstrzymywanego oddechu na głębokim wdechu (ang. <i>deep inspiration breath hold</i>, DIBH), która zmniejsza napromienianie struktur krytycznych, równocześnie mając świadomość większej złożoności stosowania DIBH z PBT w porównaniu z radioterapią fotonową.</li> </ul>	8

Podsumowanie najważniejszych odnalezionych informacji zawartych w wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono poniżej.

### Wnioski ogólne:

Zdecydowana większość zidentyfikowanych wytycznych wskazuje, że protonoterapia posiada kilka istotnych zalet w porównaniu do innych technik radioterapii. Są one związane z fizycznymi właściwościami wiązki promieniowania protonowego – niską energią promieniowania na poziomie skóry, występowaniem jego maksymalnej dawki na pewnej, precyzyjnie określonej głębokości oraz szybkim spadkiem do zera energii oddziałującej na tkanki w głębszych obszarach ciała. Dzięki temu protonoterapia wyróżnia się niższymi, potencjalnie mającymi duże znaczenie kliniczne, zaletami:

- możliwością dostarczenia terapeutycznej dawki promieniowania do guza przy jednoczesnym oszczędzeniu prawidłowej tkanki, w tym narządów krytycznych;
- możliwością zmniejszenia marginesu podczas napromieniania co prowadzi do zwiększenia docelowej objętości tkanki poddawanej napromienianiu z równoczesnym oszczędzeniem zdrowej tkanki – umożliwia to poddanie radioterapii tkanki nowotworowej zlokalizowanej w bezpośredniej bliskości narządów krytycznych;
- zmniejszeniem dawki oddziałującej na zdrowe tkanki skutkującej zmniejszeniem toksyczności (szczególnie późnej, powodującej m.in. wystąpienie wtórnych nowotworów będących skutkiem promieniowania), bez pogorszenia parametrów w zakresie kontroli choroby;

<sup>329</sup> Dabaja, B. S., Hoppe, B. S., Plataras, J. P., Newhauser, W., Rosolova, K., Flampouri, S., Mohan, R., Mikhaeel, N. G., Kirova, Y., Specht, L., & Yahalom, J. (2018). Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood*, 132(16), 1635–1646.

- możliwością zwiększenia dawki promieniowania bez wzrostu ryzyka dla zdrowych tkanek, co ma szczególne znaczenie w przypadku nowotworów opornych na radioterapię i potencjalnie może zwiększyć odsetki wyleczeń.

Większość wytycznych wskazuje, że największe potencjalne korzyści z protonoterapii mogą być osiągnięte w populacji pediatrycznej i młodych dorosłych.

**Należy przy tym podkreślić, że wnioskowanie dotyczące zalet protonoterapii oparte jest na dowodach naukowych o stosunkowo niskiej jakości** (badania dozymetryczne, badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w tym opisy przypadków lub ich serii). Zostało to podkreślone w kilku zidentyfikowanych wytycznych (m.in. AHS 2019, NHS 2019, EHNS-ESMO-ESTRO 2020) wskazujących na istotne ograniczenia związane z:

- brakiem RCT porównujących protonoterapię z innymi opcjami leczenia nowotworów;
- stosowaniem protonoterapii w szeregu wskazań jedynie w ramach badań klinicznych.

### Ogólne kryteria włączenia do protonoterapii

Część wytycznych (m.in. AHS 2019, NAPT 2018, NHS 2020, NHS 2021) wymienia najważniejsze kryteria włączenia do protonoterapii, niezależnie od wskazania. Obejmują one:

- leczenie prowadzone z intencją wyleczenia;
- dobry stan ogólny pacjenta;
- przewidywane przeżycie pacjenta dłuższe niż 5 lat;
- wiek pacjenta do ok. 25. r.ż.;
- brak jakichkolwiek dowodów na obecność przerzutów odległych, z wyjątkiem niektórych nowotworów, które pozostają w tej fazie uleczalne.

### Wnioski w zakresie poszczególnych wskazań objętych analizą:

W poniższej tabeli wskazano wytyczne rekomendujące protonoterapię w poszczególnych wskazaniach. Wymieniono również wytyczne niezalecające zastosowania PBT w danym wskazaniu z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych.

**Tabela 10. Wytyczne rekomendujące lub nie zalecające protonoterapii w poszczególnych wskazaniach ujętych w analizie.**

Nazwa wskazania	Wytyczne rekomendujące PBT	Wytyczne nie rekomendujące PBT z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych	Podsumowanie wniosków
1. Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2)	AHS 2019, NHS 2020, NCI 2021	NHS 2019****	PBT zalecana u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. Brak informacji w odnalezionych źródłach o złośliwości nowotworu. Decyzje o leczeniu podejmowane są indywidualnie. Całkowita resekcja jest często technicznie trudna z uwagi na lokalizację guza w pobliżu ważnych struktur. Brak dowodów wysokiej jakości.
2. Mięsak oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6)	AHS 2019*, NAPT 2018***, NCI 2021e, NCCN 2021a, NCCN 2021b****	NHS 2019****	Wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodoł (bez względu na typ histologiczny nowotworu). PBT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w przypadku mięsaków OUN (brak zawężenia do oczodołu). W przypadku mięsaków zlokalizowanych poza OUN wytyczne nie są jednoznaczne – część rekomenduje PBT, część nie. Brak dowodów wysokiej jakości.

Nazwa wskazania	Wytyczne rekomendujące PBT	Wytyczne nie rekomendujące PBT z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych	Podsumowanie wniosków
3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6)	NAPT 2018***, UH 2021, NCI 2021c, NCCN 2021a, NCCN 2021b***,	NHS 2019****, NHS 2019a (odniesienie wyłącznie do populacji dorosłych)	Wysoce konformalny rozkład dawek jest szczególnie istotny u pacjentów z guzami okołogałkowymi i/lub naciekającymi oczodoł (bez względu na rodzaj nowotworu). PBT jest jedną z form RT do rozważenia u dorosłych poniżej 30. r.ż. (brak zawężenia do oczodołu). Zaawansowane formy RT (w tym PBT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Część wytycznych nie rekomenduje PBT w terapii chłoniaków (brak zawężenia do oczodołów). Brak dowodów wysokiej jakości, na co wskazują szczególnie wytyczne NHS.
4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C 70.9)	AHS 2019, NCCN 2021c	NHS 2019****, UH 2021	U pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PBT zalecana u dorosłych poniżej 40. r.ż. (AHS 2019). Wskazania do radioterapii: pacjenci, u których lokalizacja lub kształt guza wyklucza operację, pacjenci z objawową chorobą resztkową lub w leczeniu nawrotów. Brak dowodów wysokiej jakości, dlatego też PBT nie jest zalecana przez UH 2021.
5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1)	AHS 2019 (guzy przysadki i szyszynki)	NHS 2019****	U pacjentów z guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. PBT zalecana u dzieci i młodzieży (AHS 2019).
6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1)	AHS 2019, NCI 2021e	NHS 2019****	W zakresie nowotworów ucha wytyczne nie precyzują szczegółowo roli PBT. Rekomendacje ograniczone są do ogólnych wskazań dla nowotworów głowy i szyi. W przypadku mięsaków ucha zalecenia analogiczne do wskazania 2.
7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne)	AHS 2019, AIM 2021**, NAPT 2018, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c	NHS 2019****	Wytyczne wskazują na kluczowe znaczenie ochrony narządów krytycznych u dzieci poddawanych RT. W takich przypadkach PBT może oferować unikalne korzyści – oszczędzenie narządów krytycznych, unikanie późnych powikłań i wtórnych nowotworów. Brak szczegółowych wytycznych.

Nazwa wskazania	Wytyczne rekomendujące PBT	Wytyczne nie rekomendujące PBT z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych	Podsumowanie wniosków
8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39)	AHS 2019, NAPT 2018, UH 2021, NCI 2021a, NCI 2021b, NCI 2021c****, NCCN 2021d, NCCN 2021e, ILROG 2018	AIM 2021, NHS 2019****, NHS 2019a	PBT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 30. r.ż. w przypadku chłoniaków śródpiersia. Zaawansowane formy RT (w tym PBT) w określonych przypadkach mogą oferować istotne korzyści w zakresie oszczędzania zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów. PBT należy rozważyć szczególnie w sytuacjach, w których napromienianie śródpiersia obejmowałoby lewą stronę serca lub zwiększałyby ryzyko raka piersi u młodych kobiet. Część wytycznych nie rekomenduje PBT w terapii chłoniaków. Brak dowodów wysokiej jakości.
9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne)	AHS 2019 (nowotwory zatok przynosowych i jamy nosowej), ASCO 2021, NCI 2019, NHS 2020 (nowotwory ślinianek), NAPT 2018, EHNS-ESMO-ESTRO 2020****, NCI 2021f, NCCN 2021a, NCCN 2021b, NCCN 2021c	NHS 2019****	PBT można rozważyć w przypadkach, w których RT fotonowa nie może być zastosowana z uwagi na ograniczenia tkanek zdrowych. U pacjentów z guzami naciekającymi podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą i/lub guzami, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległe nacieki okołonerwowe, wysoce konformalny rozkład dawek ma kluczowe znaczenie. U takich pacjentów PBT może zapewnić pewne unikalne korzyści. PBT jest jedną z form RT do rozważenia u dzieci i młodzieży oraz dorosłych poniżej 40. r.ż. w celu oszczędzenia zagrożonych narządów krytycznych, unikania późnych powikłań i wtórnych nowotworów.

\* Wytyczne wymieniają mięsaki, mięśniakomięsaki prążkowane, mięsaka Ewinga.

\*\* Protonoterapia jest wskazana w leczeniu wszystkich guzów pediatrycznych, w których wymagane jest zastosowanie radioterapii.

\*\*\* Osiągnięcie wysoce konformalnego rozkładu dawki jest szczególnie ważne dla pacjentów, których guzy pierwotne są zlokalizowane w okolicy oczu i/lub naciekają oczodół, podstawę czaszki i/lub zatokę jamistą; rozciągają się wewnątrzczaszkowo lub wykazują rozległą inwazję okołonerwową.

\*\*\*\* Wytyczne stwierdzają brak wystarczających dowodów uzasadniających **rutynowe** wykorzystanie PBT w terapii nowotworów głowy i szyi

\*\*\*\*\* W przypadku konieczności naświetlania śródpiersia obejmującego lewą stronę serca lub napromieniania zwiększającego ryzyko raka piersi u młodych kobiet należy rozważyć terapię protonową w celu zmniejszenia dawki promieniowania w narządach zagrożonych.

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie wytycznych klinicznych opisanych powyżej.]

## 6.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniach 22–28.07.2021 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *proton beam therapy, proton radiation therapy, proton beam radiation therapy, proton therapy.*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarce google.pl oraz tripdatabase.com. o refundacji terapii protonowej w analizowanych wskazaniach w innych krajach. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>; <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>; <https://www.england.nhs.uk/>);
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>; <https://www.nss.nhs.scot/>);
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>); <https://www.hiqa.ie/>);
- USA (<https://www.ahrq.gov/>);

- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>);
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>);
- Holandia (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>);
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>; <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>; <https://www.iqwig.de/>);
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>);
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>);
- Szwecja (<http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>);
- Australia (<http://www.health.gov.au>; <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>);
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>);
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>);
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>);
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>).

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd wskazań do radioterapii protonowej w ww. krajach.

**Tabela 11. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach**

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
<b>Kanada, 2021</b> Ontario Health <sup>330</sup>	<b>Aktualnie terapia wiązką protonów nie jest dostępna w Ontario ani w żadnej innej prowincji Kanady</b> – pacjenci po pozytywnej weryfikacji dot. wskazań mogą skorzystać z przedmiotowego leczenia na terenie Stanów Zjednoczonych poprzez <i>Ontario's Out-of-Contry Prior Approval Program</i> . Ogólna rekomendacja <i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i> : „zaleca się refundację terapii protonowej u dzieci oraz u wybranej grupy dorosłych”. Komisja wskazała jednocześnie, że w związku z tym, że wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących m. in. długotrwałych skutków ubocznych leczenia wiązką protonów mogą być dostępne za kilka lat, to należy zapewnić dostępność do radioterapii fotonowej, w sytuacji braku dostępu do terapii protonowej. Ponadto Komisja popiera priorytetyzację wskazań do protonoterapii na podstawie dostarczanych dowodów wysokiej jakości.
<b>Kanada, 2019</b> Alberta Health Services <sup>331</sup>	<b>Zaleca się rozważenie terapii wiązką protonów w grupie dzieci, młodzieży i dorosłych poza krajem</b> , którzy objęci są ubezpieczeniem <i>Alberta Health Care Insurance Plan</i> i spełniają poniższe kryteria. <u>Dzieci i młodzież:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>Występowanie nowotworów lub innych zmian chorobowych zlokalizowanych w OUN tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany tętniczo-żylne;</li> <li>• wyściółczak;</li> <li>• czaszkogardlak;</li> <li>• guzy z komórek zarodkowych OUN;</li> <li>• prymitywne nowotwory neuroektodermalne i glejaki o niskim stopniu złośliwości.</li> </ul> </li> <li>Inne nowotwory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• struniak;</li> <li>• chrząstniakomięsak;</li> <li>• mięsaki okolicy miednicy;</li> <li>• mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy;</li> <li>• mięsak Ewinga;</li> <li>• guzy przysadki i szyszyniaki (z wyłączeniem szyszyniaka zarodkowego);</li> <li>• chłoniak śródpiersia.</li> </ul> </li> <li>Wymagające napromieniowania czaszkowo-rdzeniowego.</li> </ol> <u>Osoby dorosłe:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>Występowanie nowotworów lub innych zmian chorobowych zlokalizowanych w OUN u pacjentów poniżej 40. r.ż. tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany tętniczo-żylne;</li> </ul> </li> </ol>

<sup>330</sup> Ontario Health. (2021). *Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: Resommendation*. Pozyskano z: <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults-en.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>331</sup> Alberta Health Services. (2019). *Proton Beam Radiation Therapy. Clinical Practice Guideline Rt-002 Version 2*. Pozyskano z: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf>, dostęp z 26.07.2021.



Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodne oponiaki;</li> <li>• nerwiak;</li> <li>• czaszko gardlak;</li> <li>• guzy z komórek zarodkowych OUN.</li> </ul> <p>b) Inne nowotwory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsaki z włączeniem struniaka, chrzęstniakomięsaka;</li> <li>• chłoniaki (u pacjentów poniżej 30. r.ż.);</li> <li>• guzy zatok przynosowych i jamy nosowej;</li> <li>• czerniaki wewnątrzgałkowe (w przypadku, gdy zastosowanie brachyterapii płytkowej nie jest wskazane).</li> </ul> <p>Nie zaleca się zastosowania terapii wiązką protonów u pacjentów z następującymi nowotworami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory obszaru głowy i szyi;</li> <li>• rak piersi;</li> <li>• rak płuc;</li> <li>• nowotwory przewodu pokarmowego;</li> <li>• nowotwory okolicy miednicy (w tym rak gruczołu krokowego).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie powinno być prowadzone z zamiarem wyleczenia;</li> <li>• pacjent powinien być w dobrym stanie sprawności (0–2);</li> <li>• przewidywane przeżycie pacjenta powinno być większe niż 5 lat;</li> <li>• pacjent musi wyrazić chęć oraz możliwość transportu do ośrodka.</li> </ul> </li> </ul>
Wielka Brytania	<p><b>Leczenie nowotworów z zastosowaniem terapii wiązką protonową realizowane jest przez The Christie NHS Foundation Trust.</b> Fundacja posiada 2 ośrodki protonoterapii: największe w Europie centrum protonoterapii w Manchesterze<sup>332</sup> oraz otwarty w 2021 r. oddział w Londynie (<i>University College London Hospitals</i><sup>333</sup>).</p> <p>W ramach <i>Proton Overseas Programme</i> istnieje możliwość terapii wiązką protonową w innych krajach dla pacjentów NHS<sup>334</sup>.</p> <p>Radioterapia wiązką protonową w leczeniu guzów złośliwych i niezłośliwych u dzieci, nastolatków i młodych dorosłych (2020)<sup>335</sup></p> <p>Rutynowo zaleca się zastosowanie terapii protonowej w przypadku spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoznaczne wskazania do radioterapii, choroba uleczalna z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia, brak współistniejących chorób, które mogłyby obniżyć średnią długość życia do &lt;5 lat;</li> <li>• potwierdzenie przez ośrodek centralny (ang. <i>Children's Principal Treatment Center, PTC</i>) lub zespół multidyscyplinarny wskazań do protonoterapii;</li> <li>• wiek: nie więcej niż 25 lat;</li> <li>• brak odległych przerzutów (wyjątek stanowią uleczalne guzy o typie przerzutowym tj. rozrodczak wewnątrzczaszkowy, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsaki Ewinga z ograniczoną liczbą przerzutów do płuc, które wykazały dobrą odpowiedź na chemioterapię w ponownej ocenie radiologicznej);</li> <li>• wskazania, w których wyniki badań dozymetrycznych potwierdzają przewagę zastosowania wiązki protonów w porównaniu z radioterapią fotonową.</li> </ul> <p>Rekomenduje się leczenie wiązką protonów w następujących (wybranych) nowotworach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rdzeniak zarodkowy;</li> <li>• wyściółczak;</li> <li>• czaszko gardlak;</li> <li>• guz ślinianki;</li> <li>• siatkówczak;</li> </ul>

<sup>332</sup> NHS. (2020). *The Christie NHS Foundation Trust. Annual Review 2019/20.* Pozyskano z: <https://thechristie.cld.bz/AnnualReview-2019-20/22/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>333</sup> National Health Service England. (2021). *Proton Beam Therapy (PBT).* Pozyskano z: <https://www.uclh.nhs.uk/our-services/find-service/cancer-services/proton-beam-therapy-pbt>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>334</sup> NHS. (2017). *Proton Beam Therapy Service (Adults and Children).* Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/proton-beam-therapy-service.pdf>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>335</sup> NHS. (2020). *Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Children, Teenagers and Young Adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours.* NHS England Reference: 200808P. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsak Ewinga, kostniakomięsak, mięsaki typu dorosłych oraz włókniakowatość (wyjątek stanowią guzy pierwotne zlokalizowane w obrębie dystalnych części kończyn);</li> <li>• wybrane glejaki i inne guzy o niskim stopniu złośliwości.</li> </ul> <p>Radioterapia wysokoenergetyczną wiązką protonową w leczeniu guzów podstawy czaszki (2015)<sup>336</sup> Zaleca się rutynowe zastosowanie terapii protonowej w leczeniu guzów podstawy czaszki w przypadku spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek powyżej 16. r.ż.;</li> <li>• pozytywna opinia <i>National Proton Clinical Reference Panel</i>;</li> <li>• jednoznaczne wskazanie do radioterapii; choroba uleczalna z minimum 40% prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia; brak współistniejących chorób, które mogłyby obniżyć średnią długość życia do &lt;5 lat; ogólna kondycja psychofizyczna określona na podstawie <i>WHO Performance Status</i>: 0–1; brak odległych przerzutów.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria:</p> <p>a) Nowotwory podstawy czaszki (pacjenci po resekcji zmiany):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• struniak;</li> <li>• chrzęstniakomięsak;</li> <li>• rak gruczołowotorbielowaty z naciekiem okołonerwowym;</li> <li>• nerwiak węchowy zarodkowy.</li> </ul> <p>b) Nowotwory rdzenia kręgowego i okołordzeniowe (pacjenci po udanej całościowej resekcji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsak kości i tkanek miękkich rdzenia kręgowego i okolicy okołordzeniowej;</li> <li>• struniak okolicy kręgosłupa.</li> </ul> <p>Radioterapia wiązką protonową w napromienianiu czaszkowo-rdzeniowym (CSI) u dorosłych (2020)<sup>337</sup> Zaleca się zastosowanie terapii protonowej w przypadku spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoznaczne wskazania do CSI, choroba uleczalna z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia, brak współistniejących chorób, które mogłyby obniżyć średnią długość życia do &lt;5 lat;</li> <li>• rdzeniak zarodkowy w grupie standardowego ryzyka, potwierdzony histologicznie (klasyczny, desmoplastyczny, guzkowy z wyłączeniem typu anaplastycznego, z dużych komórek), brak przerzutów potwierdzony RM mózgu i kręgosłupa, pooperacyjna choroba resztkowa;</li> <li>• rozrodczak wewnątrzczaszkowy;</li> <li>• bardzo rzadkie wybrane wskazania do CSI (inne, rzadko występujące nowotwory OUN, w przypadku których CSI jest wskazane i spełnia wyżej opisane kryteria prognostyczne).</li> </ul> <p>Brak rutynowej refundacji terapii wiązką protonową z uwagi na brak wystarczających dowodów w następujących wskazaniach<sup>338, 339, 340, 341, 342, 343, 344</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak gruczołu krokowego;</li> </ul>

<sup>336</sup> NHS. (2015). *Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment – NHS Overseas Programme (Adult)*. Pozyskano z <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>337</sup> NHS. (2020). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Craniospinal Irradiation in Adults*. NHS England Reference: 201003P. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>338</sup> NHS. (2016). *Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Cancer of the Prostate*. Reference: NHS England: 16020/P. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-therapy-for-cancer-of-the-prostate.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>339</sup> NHS. (2019). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Adult Lymphoma (URN: 1852)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-Policy-Statement.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>340</sup> NHS. (2019). *Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Head and Neck Cancer in Adults (URN: 1873)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>341</sup> NHS. (2019). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma (1842)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1842-Policy-Statement.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>342</sup> NHS. (2019). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Oesophageal Cancer in Adults (1874)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1874-Policy-Statement.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>343</sup> NHS. (2021). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Breast Cancer (all ages) (1787)*. Pozyskano z: [https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/06/1787-Policy\\_Updated-policy.pdf](https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/06/1787-Policy_Updated-policy.pdf), dostęp z 26.07.2021.

<sup>344</sup> NHS. (2021). *Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Lung Cancer (adults) (1923)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/1923-pbt-for-lung-cancer-policy-statement.pdf>, dostęp z 26.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chłoniak (osoby dorosłe);</li> <li>• nowotwory obszaru głowy i szyi (osoby dorosłe). Wyjątek stanowią wskazania w ramach Programu radioterapii wysokoenergetyczną wiązką protonową w leczeniu guzów podstawy czaszki (ang. <i>Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment</i><sup>345</sup>);</li> <li>• rak wątrobowokomórkowy;</li> <li>• rak przełyku (osoby dorosłe);</li> <li>• rak piersi;</li> <li>• rak płuc (osoby dorosłe).</li> </ul>
<b>Szkocja</b>	<p><b>Aktualnie terapia wiązką protonów nie jest dostępna w Szkocji.</b> Pacjenci NHS Scotland po pozytywnej weryfikacji dot. wskazań mogą skorzystać z przedmiotowego leczenia na terenie innych krajów w ramach Proton Overseas Programme. Refundacja protonoterapii odbywa się na podstawie wskazań ustalonych przez NHS. Wstępna kwalifikacja pacjenta do protonoterapii jest przeprowadzana przez lokalny wielodyscyplinarny zespół lekarzy. W UK następuje ostateczna kwalifikacja pacjenta do PBT<sup>346</sup>.</p>
<b>Irlandia</b>	<p>Brak dostępności terapii protonowej na terenie Irlandii. Obywatele Irlandii Północnej i Walii, należący do NHS, mogą korzystać z jednego z centrum protonoterapii znajdującego się na terenie UK lub innego kraju (m. in. Szwajcaria oraz USA) w ramach <i>Proton Overseas Programme</i>. <b>Refundacja protonoterapii odbywa się na podstawie wskazań ustalonych przez NHS</b><sup>347</sup>.</p>
<b>USA</b>	<p><b>Stany Zjednoczone posiadają wiele ośrodków realizujących program leczenia wiązką protonów.</b> Jednym z nich jest Proton Beam Therapy Program zarządzany przez <i>Mayo Clinic Cancer Center</i>. Jest to jedyne w kraju kompleksowe centrum onkologiczne, które działa pod patronatem <i>National Cancer Institute</i> (ośrodki w Arizonie, Minesocie i na Florydzie)<sup>348</sup>.</p> <p>Innym przykładem jest Program realizowany przez <i>Mass General for Children</i> (ośrodek m. in. w Bostonie), w którym mogą wziąć udział dzieci z następującymi wskazaniami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Nowotwory OUN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rdzeniak zarodkowy i prymitywny guz neuroektodermalny (PNET);</li> <li>• wyściółczak;</li> <li>• czaszokogardlak;</li> <li>• glejaki o wysokim lub niskim stopniu złośliwości (w tym m. in. gwiazdziak włosowatokomórkowy);</li> <li>• guzy z komórek zarodkowych OUN;</li> <li>• inne, rzadsze guzy mózgu.</li> </ul> </li> <li>b) Inne nowotwory poza regionem OUN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy;</li> <li>• mięsaki kości;</li> <li>• mięsak Ewinga;</li> <li>• kostniakomięsak;</li> <li>• nerwiak zarodkowy;</li> <li>• siatkówczak;</li> <li>• chłoniak Hodgkina i inne chłoniaki;</li> <li>• inne rzadsze nowotwory, w leczeniu których zastosowanie terapii protonowej może być korzystne<sup>349</sup>.</li> </ul> </li> </ol>
<b>USA, 2019</b>	<p><i>National Association for Proton Therapy</i> zaleca refundację terapii wiązką protonową w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory oka z włączeniem czerniaka wewnątrzgałkowego oraz nowotwory przydatków oka tj. guz gruczołu łzowego;</li> <li>• złośliwe lub łagodne zmiany nowotworowe tj. struniaki, chrzęstniakomięsaki i kostniakomięsaki;</li> </ul>

<sup>345</sup> NHS. (2015). *Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment – NHS Overseas Programme (Adult)*. Pozyskano z: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>346</sup> National Services Scotland. (2021). *Proton beam therapy*. Pozyskano z: <https://www.nss.nhs.scot/specialist-healthcare/specialist-services/proton-beam-therapy/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>347</sup> The British Institute of Radiology. (2016). *Proton Therapy. Position statement*. Pozyskano z: <https://www.bir.org.uk/media-centre/position-statements-and-responses/proton-therapy/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>348</sup> Mayo Clinic. (2019). Pozyskano z: <https://www.mayoclinic.org/departments-centers/proton-beam-therapy-program/sections/about-mayo-clinics-program/qnc-20187660>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>349</sup> Massachusetts General Hospital. (2021). Pozyskano z: <https://www.massgeneral.org/children/proton-therapy/>, dostęp z 26.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
<p><b>Model Policy: Coverage of Proton Therapy</b><sup>350</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złośliwe lub łagodne nowotwory OUN;</li> <li>• złośliwe lub łagodne nowotwory rdzenia kręgowego lub okolicy okołordzeniowej (w obszarze rdzenia kręgowego, gdzie występuje tolerancja na promieniowanie lub zastosowano wcześniej napromienianie);</li> <li>• rak wątrobowokomórkowy i rak dróg żółciowych;</li> <li>• złośliwe lub łagodne guzy lite (u dzieci w wieku do 18. r.ż.);</li> <li>• złośliwe nowotwory obszaru głowy i szyi z włączeniem nowotworów nosogardła, części ustnej gardła, zatok przynosowych i jamy nosowej oraz nowotworów obszaru głowy i szyi u pacjentów o przewidywanym długim przeżyciu (tj. guzy kłębka);</li> <li>• nowotwory przewodu pokarmowego z włączeniem guzów trzustki, odbytnicy i odbytu;</li> <li>• mięsaki tkanek miękkich w przestrzeni zaotrzewnowej;</li> <li>• rak gruczołu krokowego (bez przerzutów);</li> <li>• rak piersi;</li> <li>• nowotwory klatki piersiowej z włączeniem raka płuc, raka przełyku, chłoniaków śródpiersia, grasiczaków, mięsaków i międzybłoniaków;</li> <li>• chłoniak Hodgkina;</li> <li>• chłoniak z komórek B;</li> <li>• ponowne napromieniowanie wcześniej leczonych obszarów, w których optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych.</li> </ul> <p>Ograniczenia zastosowania terapii protonowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• duży stopień rozszania choroby nowotworowej;</li> <li>• w przypadku nowotworowych zmian pierwotnych terapia protonowa powinna być stosowana celem wyleczenia; akceptowalna jest długoterminowa, stała kontrola miejscowa;</li> <li>• w przypadku nawrotu choroby nowotworowej optymalnym efektem leczenia powinna być przewidywana długość życia wynosząca więcej niż 12 miesięcy.</li> </ul>
<p><b>Francja</b></p>	<p>We Francji funkcjonują obecnie 3 ośrodki terapii protonowej: <i>Proton Therapy Center Institut Curie</i> (Orsay); <i>Mediterranean Institute of Proton Therapy</i> (Nice) oraz <i>Normandy Center of Proton Therapy</i> (Caen). Działalność ww. ośrodków jest koordynowana za pośrednictwem portalu <i>Proton Share</i> we współpracy z Francuskim Stowarzyszeniem Radioterapii Onkologicznej (fr. <i>Société Française Radiation Oncology</i>). Wszystkie ośrodki prowadzą badania kliniczne<sup>351</sup>.</p> <p>Kwalifikacja pacjenta do protonoterapii rozpoczyna się od konsultacji danego przypadku na spotkaniu multidyscyplinarnym na poziomie regionalnym. Ostateczna decyzja o zastosowaniu protonoterapii u osoby chorej na nowotwór odbywa się podczas ogólnokrajowego spotkania ds. radioterapii<sup>352</sup>.</p> <p>Nowotwory leczone w <b>Proton Therapy Center Institut Curie</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czerniaki oka<sup>353</sup>,</li> <li>• struniaki<sup>354</sup>,</li> <li>• chrzęstniakomięsaki<sup>355</sup>,</li> <li>• nowotwory wieku dziecięcego: rdzeniaki zarodkowy, glejaki, czaszkogardlak, mięśniakomięsak prażkowanokomórkowy, wyściółczak, nerwiak zarodkowy<sup>356</sup>.</li> </ul> <p>Nowotwory leczone w <b>Mediterranean Institute of Proton Therapy</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory okolicy rdzenia kręgowego tj. struniak, chrzęstniakomięsak, mięsaki;</li> <li>• nowotwory oka tj. czerniak;</li> </ul>

<sup>350</sup> The National Association for Proton Therapy. (2019). Model Policy: Coverage of Proton Therapy. Pozyskano z: <https://www.proton-therapy.org/wp-content/uploads/2019/03/2019-NAPT-Model-Policy-for-Coverage-of-Proton-Therapy-FINAL.pdf>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>351</sup> Dendale, R., Thariat, J., Doyen, J., Balosso, J., Stefan, D., Bolle, S., Feuvret, L., Poortmans, P., Hannoun-Lévi, J. M., Bondiau, P. Y., Micaud, M., Alapetite, C., Calugaru, V., Habrand, J. L., & Mahé, M. A. (2019). État des lieux de la protonthérapie en France en 2019 [Proton therapy in France in 2019]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 23(6-7), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.129> Vh.

<sup>352</sup> Institut Méditerranéen De Protonthérapie. (2021). Antoine Lacassagne Centre de Lutte Contre Le Cancer. Useful info. Pozyskano z: [https://www.protontherapie.fr/en/useful-info/#parcours\\_adulte](https://www.protontherapie.fr/en/useful-info/#parcours_adulte), dostęp z 28.07.2021.

<sup>353</sup> Institut Curie. (2017). Cancer treated: melanoma of the eye. Pozyskano z: <https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-melanoma-eye>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>354</sup> Institut Curie. (2017). The cancers treated are chordoma and chondrosarcoma. Pozyskano z: <https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-are-chordoma-and-chondrosarcoma>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>355</sup> Ibidem.

<sup>356</sup> Institut Curie. (2017). Cancers treated: childhood cancers. Pozyskano z: <https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-childhood-cancers>, dostęp z 28.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory regionu głowy i szyi tj. nowotwory podstawy czaszki, nowotwory zatok przynosowych i jam nosa;</li> <li>• nowotwory wieku dziecięcego<sup>357</sup>.</li> </ul> <p>Nowotwory oraz wskazania do protonoterapii w <b>Normandy Center of Proton Therapy</b>:</p> <p>a) Osoby dorosłe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• struniaki;</li> <li>• nowotwory okolicy głowy i szyi/laryngologiczne (ang. <i>Ear, Nose, Throat, ENT</i>);</li> <li>• nowotwory okolicy okołordzeniowej;</li> <li>• ponowne napromieniowanie wcześniej leczonych obszarów.</li> </ul> <p>b) Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rdzeniaki zarodkowe;</li> <li>• glejaki;</li> <li>• wyściółczaki;</li> <li>• czaszkogardlaki;</li> <li>• mięsakomięsak prążkowanokomórkowy i inne mięsaki;</li> <li>• nerwiak zarodkowy;</li> <li>• inne: nowotwory o dobrym rokowaniu z przewidywanym 5-letnim przeżyciem (prawdopodobieństwo <math>\geq 90\%</math>)<sup>358</sup>.</li> </ul> <p>Główne wskazania/leczone populacje we Francji przedstawione przez Ministerstwo Spraw Społecznych i Zdrowia Francji (ang. <i>French Ministry of Solidarities &amp; Health</i>) oraz Dyрекcję Generalną ds. Zdrowia (ang. <i>Directorate General for Health</i>):</p> <p>a) Wskazania do refundacji protonoterapii u osób dorosłych obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prymitywne guzy oka (czerniak wewnątrzgałkowy);</li> <li>• struniaki;</li> <li>• chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki i kręgosłupa.</li> </ul> <p>b) Wskazania (u osób dorosłych) wymagające większej liczby wysokiej jakości badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>priorytetowe</u>: mięsaki, inne nowotwory układu nerwowego, nowotwory obszaru głowy i szyi, chłoniaki Hodgkina;</li> <li>• <u>niepriorytetowe</u>: rak płuc, rak piersi, nowotwory żeńskich narządów płciowych, rak gruczołu krokowego, nowotwory przewodu pokarmowego.</li> </ul> <p>c) Kryteria kwalifikacyjne do terapii wiązką protonów u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy mózgu (z wyłączeniem źle rokujących pacjentów);</li> <li>• mięsaki w tym mięsak Ewinga, kostniakomięsak, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy;</li> <li>• nowotwory oka;</li> <li>• nerwiak zarodkowy;</li> <li>• chłoniak Hodgkina<sup>359</sup>.</li> </ul>
Holandia	<p>Obecnie w Holandii funkcjonują trzy ośrodki protonoterapii: w Groningen, Delft oraz w Maastricht, a protonoterapia dostępna jest w kraju od 2018 r. <b>Zgodnie ze stanowiskiem Zorginstituut (organizacja doradcza i wdrożeniowa w dziedzinie ochrony zdrowia), terapia protonowa jest częścią podstawowego pakietu obligatoryjnego ubezpieczenia zdrowotnego (jest w pełni refundowana) w wielu obszarach wskazań<sup>360</sup>.</b> Przed 2018 r. zgodnie ze stanowiskiem Zorginstituut zapewniony był poza granicami kraju. Pacjenci kwalifikują się do terapii protonowej ty ko wtedy, gdy leczenie ma na celu wyleczenie.</p> <p>a) Tzw. „wskazania standardowe” – w zasadzie wszyscy pacjenci ze wskazaniami wymienionymi poniżej mogą być bezpośrednio skierowani na terapię protonową a terapia protonowa jest refundowana przez ubezpieczycieli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy wewnątrzgałkowe;</li> <li>• struniaki/chrzęstniakomięsaki;</li> <li>• nowotwory dziecięce.</li> </ul>

<sup>357</sup> Institut Méditerranéen De Protonthérapie. (2021). Antoine Lacassagne Centre de Lutte Contre Le Cancer. Tumors treatment. Pozyskano z: <https://www.protontherapie.fr/en/>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>358</sup> Centre de Protontherapie de Normandie. (2021). Cancers treated. Pozyskano z: <https://normandie-protontherapie.com/cancers-treated/>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>359</sup> French Ministry of Solidarities & Health. (2018). Clinical relevance and cost-effectiveness of proton therapy 2018: situation in France and perspectives. Pozyskano z: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non\\_communicable\\_diseases/docs/ev\\_20181022\\_co08\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/ev_20181022_co08_en.pdf), dostęp z 27.07.2021.

<sup>360</sup> Zorginstituut. (2020). Protontherapie (Zvw). Pozyskano z: <https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/protontherapie-zvw>, dostęp z 28.07.2021.



Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<p>b) Tzw. „wskazania oparte na modelu” – w przypadku tych nowotworów stosuje się porównanie planu leczenia (głównie protonowe vs fotonowe) w celu ustalenia, czy terapia protonowa jest korzystna i wyraźnie przewyższa ryzyko powikłań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory głowy i szyi;</li> <li>• raki piersi;</li> <li>• raki płuc;</li> <li>• raki prostaty.</li> </ul> <p>c) Guzy neuroonkologiczne<sup>361, 362</sup>.</p> <p><b>Centrum Terapii Protonowej w Uniwersyteckim Centrum Medycznym Groningen</b> (nl. <i>Universitair Medisch Centrum Groningen</i>) oferuje protonoterapię w następujących wskazaniach:</p> <p>a) Tzw. „wskazania standardowe”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy pediatryczne;</li> <li>• guzy podstawy czaszki;</li> <li>• nowotwory mózgu z korzystnym rokowaniem bez możliwości naświetlania o wysokiej precyzji (radioterapia stereotaktyczna) (ok. 5–10% kwalifikuje się do leczenia protonami);</li> <li>• guzy mózgu, w których należy napromieniować mózg i cały rdzeń kręgowy (Centrum Terapii Protonowej jest jedynym ośrodkiem w Holandii, w którym można leczyć oś czaszkowo-rdzeniową terapią protonową).</li> </ul> <p>b) Tzw. „wskazania oparte na modelu”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory głowy i szyi (ok. 35% kwalifikuje się do leczenia protonami);</li> <li>• nowotwory piersi (ok. 5% kwalifikuje się do leczenia protonami);</li> <li>• nowotwory płuc i guzy nowotworowe w płucach i w pobliżu (ok. 20% kwalifikuje się do leczenia protonami);</li> <li>• raki przełyku;</li> <li>• chłoniaki w klatce piersiowej (chłoniaki śródpiersia)<sup>363</sup>.</li> </ul> <p>Tak zwane „wskazania modelowe” nie kwalifikują się automatycznie do leczenia protonowego. Skierowanie na terapię protonową (indywidualnie dla pacjenta), odbywa się poprzez porównanie planowanych opcji terapeutycznych i czy zastosowanie terapii protonowej pozwala na znaczne zmniejszenie dawki promieniowania na zdrowe tkanki, co skutkuje klinicznie istotnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa powikłań związanych z leczeniem. Porównanie planowanego leczenia dla wskazań opartych na modelu polega na porównaniu planu leczenia fotonowego przygotowanego przez instytut kierujący pacjenta z przygotowanym przez Centrum Terapii Protonowej planem terapii protonowej. Pacjent kwalifikuje się do terapii protonowej, jeśli jego profil wyniku (prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań związanych z leczeniem dla obu technik leczenia) spełnia kryteria ogólnokrajowego protokołu wskazań terapii protonowej. Jeśli wynik porównania planowania jest pozytywny (tzn. widoczne jest klinicznie istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań związanych z leczeniem), pacjent może zostać skierowany do Centrum na leczenie protonowe. W takim przypadku koszty leczenia zostaną pokryte przez holenderskie ubezpieczenie zdrowotne<sup>364</sup>.</p> <p><b>Centrum Terapii Protonowej Holland w Delft</b> (nl. <i>Holland Protonen Therapie Centrum</i>) oferuje terapię wiązką protonową w następujących wskazaniach:</p> <p>a) Tzw. „wskazania standardowe”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złośliwe nowotwory dziecięce;</li> <li>• czerniaki w oku;</li> <li>• niektóre guzy w kościach w podstawie czaszki;</li> <li>• niektóre guzy kręgosłupa (struniaki/chrząstniakomięsaki).</li> </ul> <p>b) Tzw. „wskazania oparte na modelu”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory w okolicy głowy i szyi;</li> <li>• rak płuc;</li> <li>• rak piersi;</li> <li>• rak prostaty<sup>365</sup>.</li> </ul>

<sup>361</sup> *Ibidem*.

<sup>362</sup> Zorginstituut. (2020). *Definitief advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet*. Pozyskano z: <https://www.kpzv.nl/pdf-open/a5df5b0d-a6f1-4fc5-b968-e0f59af961ba>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>363</sup> *Universitair Medisch Centrum Groningen*. (2021). *Voor Wie is Protontherapie?* Pozyskano z: <https://umcgprotontherapiecentrum.nl/protontherapie/voor-wie-is-protontherapie/>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>364</sup> *Universitair Medisch Centrum Groningen*. (2021). *Voor Wie is Protontherapie?* Pozyskano z: <https://umcgprotontherapiecentrum.nl/protontherapie/voor-wie-is-protontherapie/>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>365</sup> *Holland Protonen Therapie Centrum*. (2018). *Meest gestelde vragen. Protonen. Welke soorten kanker kunnen met protontherapie behandeld worden?* Pozyskano z: <https://www.hollandptc.nl/faqs/>, dostęp z 28.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<p><b>Centrum radioterapii Maastrto w Maastricht</b> oferuje technikę napromieniania protonami w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotworów głowy i szyi;</li> <li>• raka piersi<sup>366</sup>.</li> </ul> <p>Pozostałe obszary będą wprowadzane etapami w najbliższej przyszłości. Celem Centrum jest, aby ostatecznie móc zaoferować terapię protonową w następujących wskazaniach:</p> <p>a) Tzw. „standardowe wskazania”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory wieku dziecięcego;</li> <li>• nowotwory oka;</li> <li>• nowotwory podstawy czaszki.</li> </ul> <p>b) Tzw. „wskazania oparte na modelu”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczególnie przypadki raka piersi;</li> <li>• nowotwory głowy i szyi, w przypadku których istnieje ryzyko dla okolicznych narządów, takich jak nerw wzrokowy lub obszary pamięci;</li> <li>• nowotwory płuc.</li> </ul> <p>c) Zapobieganie nowotworom wtórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku poniżej 50 lat, z guzem o stosunkowo dobrym rokowaniu, przykładowo rak piersi we wczesnym stadium lub choroba Hodgkina<sup>367</sup>.</li> </ul>
<p><b>Niemcy</b></p>	<p>Obecnie w Niemczech istnieje pięć ośrodków terapii protonowej: w Essen, Heidelbergu, Dreźnie, Gießen/Marburg i Berlinie. Z końcem 2019 roku działalność zakończyło centrum protonowe w Monachium<sup>368</sup>.</p> <p>Zasadniczo dla każdego pacjenta tworzony jest indywidualny kosztorys. Opiera się na raportach chorobowych i diagnostycznych oraz związanym z nimi przewidywanym czasie trwania leczenia. Musi on być następnie złożony przez pacjenta do odpowiedniej kasy chorych. Sama umowa na leczenie zawierana jest z pacjentem. Często centrum protonowe (jak np. Zachodnioniemieckie Centrum Terapii Protonowej) oferuje pomoc w uzyskaniu zwrotu kosztów terapii protonowej u ubezpieczyciela/kasy chorych, z którym mają podpisaną umowę (m.in. AOK Bayern, AOK, Niedersachsen, czy Barmer) lub w utworzeniu wniosku do ubezpieczyciela zdrowotnego bez zatwierdzonej umowy. Możliwy jest również zwrot kosztów terapii protonowej pacjenta z prywatnym niemieckim ubezpieczeniem zdrowotnym lub pacjenta spoza Niemiec, będącego obywatelem UE<sup>369,370</sup>.</p> <p>Zachodnioniemieckie Centrum Terapii Protonowej (niem. <i>Westdeutschen Protonentherapiezentrum</i>) w Essen, stanowi jedną z wiodących placówek radioterapii protonami w Niemczech i jednocześnie największą placówkę w szpitalu uniwersyteckim. Leczenie dzieci jest szczególnym przedmiotem zainteresowania Centrum, w którym mieści się największy w Europie program radioterapii dzieci<sup>371</sup>.</p> <p>Wskazane przez <b>Zachodnioniemieckie Centrum Terapii Protonowej w Essen</b> jednostki chorobowe obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory u dzieci (OUN, głowy i szyi, kręgosłupa, miednicy);</li> <li>• glejaki (stopień II i III);</li> <li>• glejaki niedojrzałe;</li> <li>• oponiaki;</li> <li>• czaszkołakowate;</li> <li>• gruczolaki przysadki;</li> <li>• wyściółczaki, rdzeniaki zarodkowe, PNET nadnamiotowy, rozrodczaki (również leczenie czaszkowo-rdzeniowe);</li> <li>• struniaki/chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki, kręgosłupa i miednicy;</li> <li>• kłębczaki;</li> <li>• kostniakomięsaki i mięsaki tkanek miękkich podstawy czaszki, kręgosłupa i miednicy;</li> <li>• raki nosogardła (jako dawka uzupełniająca tzw. boost lub drenaż limfatyczny);</li> <li>• raki zatok przynosowych;</li> </ul>

<sup>366</sup> Maastrto. (2021). Voor wie is protonentherapie? Pozyskano z: <https://maastro.nl/protonentherapie-2/voor-wie-is-protonentherapie/>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>367</sup> Ibidem.

<sup>368</sup> Rinecker Proton Therapy Center. (2019). Das Protonen Krebs-Therapie-Zentrum München musste den klinischen betrieb einstellen. <https://www.rptc.de/de/home.html> V "nav-rptc", dostęp z 28.07.2021.

<sup>369</sup> Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Kosten der Protonentherapie. Pozyskano z: <https://www.wpe-uk.de/patienten/protonentherapie-kosten/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>370</sup> Primo Medico. (2021). Protonentherapie. Pozyskano z: <https://www.primomedico.com/de/behandlung/protonentherapie/#treatment-info>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>371</sup> Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Die Protonentherapie der Universitätsmedizin Essen. Pozyskano z: <https://www.wpe-uk.de/ueber-uns/>, dostęp z 27.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nerwiaki węchowe zarodkowe;</li> <li>• zaawansowane guzy w obrębie miednicy;</li> <li>• guzy typu śliniankowego i raki gruczołowo-torbielowate;</li> <li>• raki prostaty (szczególnie średnie/wysokie ryzyko);</li> <li>• złożone sytuacje nawrotów<sup>372</sup>.</li> </ul> <p><b>Centrum Terapii Wiązką Jonową Marburg</b> (niem. <i>Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum</i>) w Szpitalu Uniwersyteckim w Gießen i Marburg jest jednym z dwóch ośrodków w Niemczech, które oprócz napromieniania protonami oferują możliwość napromieniania ciężkimi jonami węgla (drugi to Centrum Terapii wiązkami jonowymi w Heidelbergu przedstawione poniżej). W następujących wskazaniach stosowana jest protonoterapia w ramach protokołów badań klinicznych:</p> <p>a) W obszarze głowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glejaki niedojrzałe, glejaki III stopnia wg. WHO, glejaki niskiego stopnia;</li> <li>• oponiaki;</li> <li>• gruczolaki przysadki;</li> <li>• czaszkogardlaki;</li> <li>• nerwiaki węchowe, nerwiaki słuchowe, schwannoma w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego, kłębczaki, wznowy;</li> <li>• malformacje tętniczo-żylne mózgu (AVM);</li> <li>• lokalizacje guzów w okolicy podstawy czaszki.</li> </ul> <p>b) W obszarze głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowane nowotwory w okolicy głowy i szyi, zwłaszcza raki zatok przynosowych i głównej jamy nosowej w celu zachowania narządów;</li> <li>• raki typu śliniankowego, zwłaszcza rak gruczołowato-torbielowaty;</li> <li>• rak nosogardła;</li> <li>• lokalne nawroty.</li> </ul> <p>c) W obszarze klatki piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowany rak płuc;</li> <li>• guzy Pancoasta (nowotwór płuca, zlokalizowany u szczytu narządu);</li> <li>• rak przełyku (zaawansowany);</li> <li>• chłoniak śródpiersia.</li> </ul> <p>d) W obszarze brzucha:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsaki zaotrzewnowe;</li> <li>• rak trzustki.</li> </ul> <p>e) W obszarze miednicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak prostaty;</li> <li>• nawroty na ścianie miednicy z powodu guzów ginekologicznych;</li> <li>• nawroty raka odbytnicy.</li> </ul> <p>f) Mięsaki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mięsaki/raki przykręgosłupowe;</li> <li>• struniaki;</li> <li>• chrzęstniakomięsaki;</li> <li>• kostniakomięsaki;</li> <li>• mięsaki tkanek miękkich.</li> </ul> <p>g) Nowotwory dziecięce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyściółczaki;</li> <li>• siatkówczaki;</li> <li>• rdzeniaki zarodkowe;</li> <li>• glejaki;</li> <li>• chłoniaki;</li> <li>• mięsaki;</li> <li>• nerwiaki zarodkowe;</li> <li>• guzy zarodkowe;</li> <li>• czaszkogardlaki (ang. <i>craniopharyngoma</i>);</li> </ul>

<sup>372</sup> Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Tumorbehandlung mit der Protonentherapie. Pozyskano z: <https://www.wpe-uk.de/protonentherapie/behandelbare-tumoren/>, dostęp z 27.07.2021.



Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie nowotwory jako część badań klinicznych Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (niem. <i>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</i>)<sup>373</sup>.</li> </ul> <p>Refundowane wskazania do protonoterapii w <b>Centrum Terapii wiązkami jonowymi w Heidelbergu</b> (niem. <i>Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum</i>) to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>struniaki i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki;</li> <li>raki typu śliniankowego (w tym raki gruczołowato-torbielowate);</li> <li>struniaki chrzęstniakomięsaki obszaru miednicy;</li> <li>nowotwory u dzieci;</li> <li>guzy neuroonkologiczne;</li> <li>malformacje tętniczo-żylne w mózgu;</li> <li>guzy Pancoasta (nowotwory, które zaczynają się w górnej części płuc);</li> <li>chłoniaki złośliwe śródpiersia;</li> <li>mięsaki w obrębie tylnej ściany jamy brzusznej;</li> <li>rak wątrobowokomórkowy;</li> <li>rak trzustki;</li> <li>nieoperacyjne nawroty raka odbytnicy;</li> <li>nieoperacyjne nawroty guzów ginekologicznych w obrębie miednicy;</li> <li>nieoperacyjne mięsaki kości;</li> <li>rak prostaty<sup>374</sup>.</li> </ul> <p>Refundowane wskazania do protonoterapii (badania kliniczne wykazały przewagę leczenia protonowego nad innymi formami leczenia danego nowotworu) w <b>Uniwersytecie Terapii Protonowej w Dreźnie</b> (niem. <i>Universitäts Protonen Therapie Dresden</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>guzy tkanek miękkich/kości: struniaki, chrzęstniakomięsaki;</li> <li>nowotwory pediatryczne, zwłaszcza w obrębie mózgu;</li> <li>guzy typu śliniankowego, zwłaszcza rak gruczołowato-torbielowaty;</li> <li>guzy znajdujące się bardzo blisko wrażliwych, zdrowych narządów, m.in. u podstawy czaszki lub rdzenia kręgowego;</li> <li>nowotwory oka<sup>375</sup>.</li> </ul> <p>Ponadto w <b>Uniwersytecie w Dreźnie</b> trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii protonowej w następujących nowotworach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nowotwory mózgu;</li> <li>rak prostaty;</li> <li>guzy w obszarze przed napromienianiem ze wskazaniem do ponownego napromieniania dużą dawką;</li> <li>mięsaki (guzy tkanek miękkich);</li> <li>guzy przełyku;</li> <li>nieoperacyjny rak płuc;</li> <li>nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy;</li> <li>rak trzustki;</li> <li>inne wskazania, jeśli wskazana jest terapia wysokodawkowa, ale dawki docelowej nie można osiągnąć za pomocą konwencjonalnej radioterapii fotonami<sup>376</sup>.</li> </ul> <p><b>Centrum Protonowe w Berlinie BerlinProtonen</b> – oferujące napromienianie protonami dzięki współpracy dwóch ośrodków, tj. <i>Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie</i> oraz <i>Charité – Universitätsmedizin Berlin</i><sup>377</sup>, zajmuje się terapią protonową nowotworów oka i guzów nowotworowych oka typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czerniak błony naczyniowej oka i ciała rzęskowego;</li> <li>czerniak tęczówki;</li> </ul>

<sup>373</sup> Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum. (2021). *Behandelbare Indikationen am MIT*. Pozyskano z: <https://www.mit-marburg.de/partikeltherapie/behandelbare-indikationen-am-mit.html>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>374</sup> Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. (2021). *Indikationen*. Pozyskano z: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/heidelberger-ionenstrahl-therapiezentrum-hit/fuer-aerzte/indikationen>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>375</sup> Universitäts Protonen Therapie Dresden. (2021). *Tumorarten für Protonen*. Pozyskano z: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/universitaets-protonen-therapie-dresden/tumorarten-fuer-protonen>, dostęp z 28.07.2021.

<sup>376</sup> *Ibidem*.

<sup>377</sup> BerlinProtonen. (2021). *BerlinProtonen: Protonentherapie von Augentumoren*. Pozyskano z: <https://www.berlinprotonen.de/>, dostęp z 28.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>naczyniaki krwionośne naczyniówki i siatkówki<sup>378</sup>.</li> </ul>
Belgia	<p>W Belgii są obecnie prowadzone dwa projekty ośrodków terapii protonowej (w Louvain i Charleroi). Natomiast <b>belgijscy pacjenci, najczęściej dzieci, dotknięci rzadkimi nowotworami, wysyłani są do wyspecjalizowanych ośrodków za granicą a ich leczenie jest w pełni refundowane przez obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne</b> (be. <i>Institut national d'assurance maladie-invalidité</i>).</p> <p>Poniżej przedstawiono <b>listy wskazań do refundacji protonowej dorosłych i dzieci sporządzone przez Komitet Naukowy i Radę Porozumienia ds. terapii hadronowej</b> (ang. <i>Scientific Committee and the Agreement Council for hadron therapy</i>) a zatwierdzone przez Komitet Ubezpieczeń Zdrowotnych (ang. <i>Health Insurance Committee</i>)<sup>379</sup>.</p> <p>Refundowane wskazania dla dorosłych do terapii wiązką protonową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czerniak oka, jeśli brachyterapia nie jest możliwa;</li> <li>struniak podstawy czaszki przykręgosłupowy lub krzyżowy;</li> <li>chrzęstniakomięsak/mięsak podstawy czaszki przykręgosłupowy lub krzyżowy;</li> <li>oponiak, w przypadku którego nie jest możliwe inne leczenie (chirurgia, chemioterapia, fotonoterapia itp.);</li> <li>malformacje tętniczo-żylne mózgu (ang. <i>arteriovenous malformations, AVM</i>), dla których operacja, embolizacja (stereotaktyczna) i radioterapia fotonowa są niemożliwe lub zostały już przeprowadzone bez powodzenia;</li> <li>rdzeniak zarodkowy<sup>380</sup>;</li> <li>pierwotne nowotwory OUN wymagające napromieniania czaszkowo-rdzeniowego z zamiarem wyleczenia<sup>381</sup>.</li> </ul> <p>Radioterapia protonowa dla dzieci (poniżej 20. r.ż.) jest refundowana w 17 następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chrzęstniakomięsak podstawy czaszki;</li> <li>struniak podstawy czaszki w okolicy przykręgosłupowej;</li> <li>czaszkogardlak;</li> <li>wyściółczak;</li> <li>nerwiak węchowy zarodkowy;</li> <li>mięsak Ewinga;</li> <li>wielogniskowy guz germinalny OUN;</li> <li>glejak o niskim stopniu złośliwości (włączając glejaki nerwu wzrokowego);</li> <li>rdzeniak zarodkowy/prymitywny guz neuroektodermalny (PNET);</li> <li>nieoperacyjny kostniakomięsak;</li> <li>mięsak miednicy;</li> <li>szyszyniak miąższowy (nie szyszyniak zarodkowy);</li> <li>siatkówczak;</li> <li>mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe;</li> <li>mięsak tkanek miękkich u osób dorosłych w okolicy przykręgosłupowej (ang. <i>(para)spinal 'adult type' soft tissue sarcoma</i>)<sup>382</sup>;</li> <li>atypowy guz teratoidny/rhabdoidny;</li> <li>pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego wymagające napromieniania czaszkowo-rdzeniowego z intencją wyleczenia<sup>383</sup>.</li> </ul>

<sup>378</sup> Helmholtz-Zentrum Berlin. (2021). Which kind of tumour can be treated with protons at the Helmholtz-Zentrum Berlin? Pozyskano z: [https://www.helmholtz-berlin.de/projects/pt/tumorenbehandlung\\_en.html](https://www.helmholtz-berlin.de/projects/pt/tumorenbehandlung_en.html), dostęp z 28.07.2021.

<sup>379</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). Cancer: referral of patients to centres for hadron therapy. Pozyskano z: <https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/soins/Pages/Hadron-english.aspx>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>380</sup> Vlayen, J., García Fernández L., Boterberg, T., San Miguel, L. (2019). Proton beam therapy in adults – a systematic review. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 307. D/2019/10.273/10. Pozyskano z: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_307\\_Proton\\_beam\\_therapy\\_adults\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_307_Proton_beam_therapy_adults_Report.pdf), dostęp z 27.07.2021

<sup>381</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). Indications and further criteria for hadron therapy. Pozyskano z: [https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie\\_indications\\_criteria.doc](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie_indications_criteria.doc), dostęp z 27.07.2021.

<sup>382</sup> Leroy, R., Benahmed, N., Hulstaert, F., Mambourg, F., Fairon, N., Van Eycken, L., De Ruysscher, D. (2015). Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers – Synthesis. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 235Cs. D/2015/10.273/03. Pozyskano z: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_235\\_Hadron%20Therapy\\_Report\\_1.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report_1.pdf), dostęp z 27.07.2021.

<sup>383</sup> Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). Indications and further criteria for hadron therapy. Pozyskano z: [https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie\\_indications\\_criteria.doc](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie_indications_criteria.doc), dostęp z 27.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
<p><b>Dania</b></p>	<p>Protonoterapia oferowana jest w <b>Duńskim Centrum Terapii Cząsteczkowej</b> (dun. <i>Dansk Center for Partikelterapi</i>) od stycznia 2019 r. i jest refundowana zgodnie z obowiązującymi zasadami rozliczeń i taryf Regionów Danii<sup>384, 385</sup>. Centrum mieści się w Szpitalu Uniwersyteckim Aarhus w Skejby i <b>oferuje radioterapię protonami wszystkim duńskim pacjentom chorym na raka<sup>386</sup>, spośród których około 80-85% uczestniczy w badaniach klinicznych</b> (ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych badania kliniczne mają w Centrum wysoki priorytet i większość pacjentów leczona jest w ich trybie – podkreśla się potrzebę udoskonalania techniki oraz przede wszystkim wypróbowanie terapii protonowej na nowych grupach pacjentów)<sup>387, 388</sup>.</p> <p>Terapia protonowa została zaoferowana pacjentom z następującymi wskazaniami medycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy mózgu lub w jego pobliżu;</li> <li>• nowotwory złośliwe głowy i szyi – w tym rak jamy ustnej i gardła;</li> <li>• nowotwory u dzieci;</li> <li>• mięsaki tkanek miękkich;</li> <li>• rak piersi<sup>389</sup>.</li> </ul> <p>Wkrótce (jeszcze w 2021 r.) leczenie zostanie poszerzone o kolejne obszary takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak przełyku;</li> <li>• rak wątroby;</li> <li>• rak prostaty;</li> <li>• rak odbytu;</li> <li>• chłoniak Hodgkina<sup>390</sup>.</li> </ul> <p>Wprowadzenie nowych obszarów leczenia w ośrodku wymaga zazwyczaj wielu przygotowań, przeglądu całego procesu i współpracy z ki koma różnymi grupami zawodowymi i onkologicznymi, przede wszystkim Duńskich Multidyscyplinarnych Grup Onkologicznych (dun. <i>Danske Multidisciplinære Cancer Grupper</i>)<sup>391</sup>.</p>
<p><b>Szwecja</b></p>	<p>Radioterapia protonowa przeciwko rakowi i innym guzom nowotworowym jest oferowana w Szwecji od 2015 roku w <b>Klinice Skandion w Uppsali</b>. Klinika jest pierwszą w Skandynawii i przyjmuje pacjentów z całej Szwecji, a także z innych krajów<sup>392</sup>.</p> <p><b>Za funkcjonowaniem Kliniki Skandion oraz finansowaniem protonoterapii dla szwedzkich pacjentów stoi siedem regionów Szwecji, w których znajdują się szpitale uniwersyteckie.</b> Razem prowadzą Stowarzyszenie Samorządów Zaawansowanych Radioterapii (szw. <i>Kommunalförbundet Avancerad Strålbehandling</i>), które ma dwa zadania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prowadzenie Kliniki Skandion, czyli tworzenie warunków do optymalnego leczenia promieniowaniem protonowym oraz rozwijanie i monitorowanie leczenie;</li> <li>• prowadzenie Hotelu von Kraemer, w którym pacjenci i krewni mogą przebywać w okresie leczenia<sup>393</sup>.</li> </ul> <p>W 2019 r. wydano raport <i>Terapia protonowa dziś i jutro</i> (szw. <i>Protonterapi i dag och i morgon</i>) dot. m.in. funkcjonowania Kliniki. Z danych wynika, że głównymi wskazaniami leczonymi w Klinice Skandion są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• struniak/chrzęstniakomięsak;</li> <li>• gwiazdziak + skąpodrzewiak;</li> </ul>

<sup>384</sup> Aarhus Universitetshospital. (2021). Om protonbehandling af unge. Pozyskano z: <https://www.auh.dk/afdelinger/dansk-center-for-partikelterapi/unge/protonbehandling-af-unge-om-behandlingen/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>385</sup> Sundhedsdatastyrelsen. (2020). Takstsystem 2020 Vejledning. Pozyskano z: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2020/takstvejledning-2020.pdf>, dostęp z 04.08.2021.

<sup>386</sup> Aarhus Universitetshospital. (2021). Om protonbehandling af unge. Pozyskano z: <https://www.auh.dk/afdelinger/dansk-center-for-partikelterapi/unge/protonbehandling-af-unge-om-behandlingen/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>387</sup> Ibidem.

<sup>388</sup> Kræftens Bekæmpelse. (2020). Flere kræftpatienter får adgang til strålebehandling med protoner. Pozyskano z: <https://www.cancer.dk/feature/partikelterapi-morten-hoyer/>, dostęp z 04.08.2021.

<sup>389</sup> Kræftens Bekæmpelse. (2019). Ny strålebehandling til danske kræftpatienter. Pozyskano z: <https://www.cancer.dk/nyheder/ny-straalebehandling-til-danske-kræftpatienter/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>390</sup> Dagens Medicin. (2021). Dansk Center for Partikelterapi udvider protonterapi med en række nye behandlingsområder. Pozyskano z: <https://dagensmedicin.dk/dansk-center-for-partikelterapi-udvider-protonterapi-med-en-raekke-nye-behandlingsomraader/>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>391</sup> Ibidem.

<sup>392</sup> Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. (2021). Protonstrålbehandling vid cancer hos barn och vuxna. Pozyskano z: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/protonstralbehandling-vid-cancer-hos-barn-och-vuxna/?pub=68691>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>393</sup> Skandionkliniken. (2021). Organisation. Pozyskano z: <https://skandionkliniken.sae/organisation/>, dostęp z 26.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• oponiak I–III stopnia;</li> <li>• malformacje tętniczo-żylne;</li> <li>• mięsak;</li> <li>• nowotwory głowy i szyi (w tym rak gruczołowo-torbielowaty),</li> <li>• wyściółczak;</li> <li>• schwannoma + przyzwojak;</li> <li>• rdzeniak zarodkowy + guzy typu PNET;</li> <li>• guz przysadki + czaszokogardlak<sup>394</sup>.</li> </ul> <p>Natomiast wśród przewidywanych (w 2005 roku przed rozpoczęciem działalności Kliniki) 10 najczęstszych wskazań do terapii protonowej wymieniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raka płuc;</li> <li>• raka piersi;</li> <li>• raka prostaty;</li> <li>• nowe napromienianie we wcześniej leczonym obszarze;</li> <li>• raka głowy i szyi;</li> <li>• raka odbytnicy;</li> <li>• raka przełyku;</li> <li>• raka dziecięcego;</li> <li>• raka wątroby;</li> <li>• złośliwe guzy mózgu (&gt; stopnia II)<sup>395</sup>.</li> </ul> <p>Jedyną grupą, która w dużym stopniu spełniła oczekiwania, są guzy pediatryczne, m.in. w przypadku rdzeniaka zarodkowego. Wskazano, że rozbieżność wynika głównie z braku (w 2005 r.) badań klinicznych, w których można by porównać wpływ różnych metod leczenia. Wskazano, że dowody kliniczne, które zwykle wymagane są przy wprowadzaniu nowych metod, były bardzo ubogie<sup>396</sup>.</p>
Australia	<p><b>Kwalifikujący się pacjenci mają obecnie dostęp do pomocy finansowej na terapię protonową w ramach Programu Leczenia Medycznego za Granicą (Medical Treatment Overseas Program).</b> Wnioski refundacyjne o radioterapię wiązką protonową należy składać przedstawiając porównanie planów terapii protonowej i fotonowej. W Australii dostępna jest wyłącznie terapia fotonowa, która również stanowi skuteczną metodą leczenia dla pacjentów wymagających radioterapii<sup>397</sup>.</p> <p>Wskazania uprawniające do dostępu do terapii wiązką protonową w ramach Programu Leczenia Medycznego za Granicą obejmują zdiagnozowanie jednego z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• struniak szkieletu osiowego (definiowanego jako czaszka, kręgosłup, kości miednicy);</li> <li>• mięsak szkieletu osiowego;</li> <li>• guz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci (ang. <i>pediatric central nervous system tumor</i>);</li> <li>• czerniak oka;</li> <li>• siatkówczak;</li> <li>• mięsak tkanek miękkich w bliskiej odległości od szkieletu osiowego (w tym mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy);</li> <li>• rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów łzowych lub ślinowych;</li> <li>• czaszokogardlak;</li> <li>• wewnątrzczaszkowe guzy zarodkowe;</li> <li>• nerwiak zarodkowy;</li> <li>• nerczak płodowy<sup>398, 399</sup>.</li> </ul>

<sup>394</sup> Skandionkliniken. (2019). Protonterapi i dag och i morgon. Kunskapsläget 15 år efter SPTC-rapporten. Pozyskano z: <https://skandionkliniken.se/content/uploads/2019/03/Evidensrapport.pdf>, dostęp z 27.07.2021.

<sup>395</sup> Ibidem.

<sup>396</sup> Ibidem.

<sup>397</sup> Australian Government Department of Health. (2020). Medical Treatment Overseas Program. Pozyskano z: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/strategicpolicyMTO.htm>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>398</sup> Australian Government Department of Health. (2017). Application 1455: Proton Beam Therapy (PBT). PICO Confirmation (to guide a new application to MSAC). Version 1.0. Pozyskano z: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/338D600D0E3E5CAACA2580D5000604E1/\\$File/1455%20PICO%20Confirmation20Jan2017.docx](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/338D600D0E3E5CAACA2580D5000604E1/$File/1455%20PICO%20Confirmation20Jan2017.docx), dostęp z 26.07.2021.

<sup>399</sup> Australian Government Department of Health. (2020). 1455 - Proton Beam Therapy for patients supported under the Medical Treatment Overseas Program. Pozyskano z: <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1455-public>, dostęp z 26.07.2021.

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	W czerwcu 2020 r. rozpoczęła się budowa Australijskiego Centrum Terapii i Badań Protonowych Bragga <sup>400</sup> ( <i>Australian Bragg Centre for Proton Therapy and Research</i> ), a praktyczne zakończenie przewidywane jest na koniec 2023 r. Gdy Centrum zostanie oddane do użytku klinicznego, finansowanie Programu Leczenia Medycznego za Granicą zostanie wstrzymane <sup>401</sup> .
<b>Nowa Zelandia</b>	Protonoterapia nie jest dostępna w Nowej Zelandii <sup>402</sup> , ale pacjenci mogą z niej skorzystać <b>za granicą za pośrednictwem prywatnych dostawców opieki zdrowotnej</b> <sup>403</sup> .
<b>Czechy</b>	Zgodnie ze <b>stanowiskiem Państwowego Urzędu Bezpieczeństwa Jądrowego</b> (cz. <i>Státní úřad pro jadernou bezpečnost</i> ) w sprawie optymalizacji w zakresie radioterapii, zwłaszcza w związku z warunkami wskazań do leczenia protonowego, terapia protonowa jest wskazana głównie w następujących diagnozach: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Radioterapia protonowa w nowotworach złośliwych wieku dziecięcego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• napromienianie osi czaszkowo-rdzeniowej (rdzeniak zarodkowy);</li> <li>• guzy mózgu i zatok przynosowych, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• guzy okolicy miednicy, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• mięsaki umiejscowione przykręgosłupowo i inne nowotwory, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• w wybranych przypadkach chłoniaki śródmięzszowe, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• guzy oka wskazane do radioterapii, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów.</li> </ul> </li> <li>b) Radioterapia protonowa u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybrane guzy OUN (zwłaszcza struniaki i guzy podstawy czaszki) oraz zatok przynosowych, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• nowotwory oka, np. czerniak błony naczyniowej, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony dróg optycznych oka obustronnie;</li> <li>• zlokalizowany rak wątrobowokomórkowy wskazany do leczniczej radioterapii, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów;</li> <li>• niemożność przestrzegania limitów dawek na zdrowe tkanki nawet w przypadku stosowania nowoczesnych technik radioterapii fotonowej (IMRT, radioterapia stereotaktyczna, radiochirurgia, tomoterapia)<sup>404</sup>.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ww. wskazania zostały w 2018 r. dodane go nowej wersji dekreту Ministra Zdrowia nr 134/1998 Dz. dot. wydania wykazu świadczeń medycznych wraz z wartościami punktowymi (wskazania są refundowane)</b><sup>405</sup>. Aktualna wersja dekreту (01.07.2021-31.12.2021) zawiera niezmienną formę ww. wskazań medycznych<sup>406</sup>.</p> <p><b>Protonoterapia jest zgodnie z prawem refundowana z publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.</b> Ubezpieczony w jednym z czeskich zakładów ubezpieczeń zdrowotnych może ją otrzymać w <b>Centrum Terapii Protonowej w Pradze</b>. Ponadto, Centrum Terapii Protonowej, w ramach opieki transgranicznej, oferuje leczenie protonowe obywatelom pozostałych krajów Unii Europejskiej oraz obywatelom Wielkiej Brytanii. W Centrum Terapii Protonowej stosuje się tzw. <i>Pencil Beam Scanning</i></p>

<sup>400</sup> Wyjątkowa właściwość dostarczania protonów jest znana jako Szczyt Bragga (ang. Bragg Peak); Szczyt Bragga został odkryty przez Sir Williama Henry'ego Bragga w 1904 roku podczas pracy na Uniwersytecie w Adelajdzie w Australii; nazwa budynku i obiektu odzwierciedla wkład tego wybitnego mieszkańca Adelajdy oraz jego syna, z którym wspólnie odebrali Nagrodę Nobla, Sir Williama Lawrence'a Bragga, w innowacje naukowe, a w szczególności w fizykę, stanowiącą podstawę radioterapii.

<sup>401</sup> Australian Bragg Centre. (2021). Australian Bragg Centre. Pozyskano z: <https://www.australianbraggcentre.com/>, dostęp z 26.07.2021.

<sup>402</sup> Ministry of Health in New Zealand. (2017). The National Radiation Oncology Plan 2017 to 2021. Pozyskano z: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/national-radiation-oncology-plan-may17.pdf>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>403</sup> Braintumoursupport. (2020). Radiotherapy. Fact sheet. Pozyskano z: <https://static1.squarespace.com/static/5c0062f3e17ba398a2a5aaf4/t/5f13f7631dfb8122b8412f6a/1595144076014/19096+BTS+Radiotherapy+Factsheet+Updates+Jun20+Proof+1.pdf>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>404</sup> Státní úřad pro jadernou bezpečnost. (2019). Stanovisko SÚJB k problematice optimalizace v oblasti radioterapie, a to zejména v souvislosti s podmínkami pro indikace protonové léčby, které jsou uvedeny ve vyhlášce č. 134/1998 Sb. Pozyskano z: <https://www.sujb.cz/aktualne/detail/stanovisko-sujb-k-problematice-optimalizace-v-oblasti-radioterapie-a-to-zejmena-v-souvislosti-s-podminkami-pro-indikace-protonove-lecby-ktere-jsou-vedeny-ve-vyhlasce-c-134-1998-sb>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>405</sup> Ibidem.

<sup>406</sup> Zákonyprolidi. (2021). Vyhláška č. 134/1998 Sb. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví, kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Pozyskano z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1998-134?text=sb>, dostęp z 23.07.2021.



Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
	<p>(PBS), czyli metodę ołówkowego skanowania, która pozwala na precyzyjne wycelowanie i rozmieszczenie dawki wiązki protonowej<sup>407</sup>.</p> <p>Wskazane przez Centrum Terapii Protonowej jednostki chorobowe obejmują m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raka prostaty;</li> <li>• raka piersi;</li> <li>• raka płuc;</li> <li>• nowotwory głowy i szyi;</li> <li>• nowotwory ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>• nowotwory płuc (niedrobnokomórkowe nowotwory płuc);</li> <li>• wybrane nowotwory przewodu pokarmowego (nowotwory przełyku, trzustki, odbytu);</li> <li>• chłoniaki złośliwe<sup>408</sup>;</li> <li>• nowotwory u dzieci (rdzeniak, czaszko gardlak, glejak w niskim stopniu złośliwości, wyściółczak, mięsaki tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak zarodkowy, siatkówczak)<sup>409</sup>.</li> </ul> <p>Protonoterapia nie jest wykonywana u pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca oraz w przypadku raka prostaty – u pacjentów z metalowymi endoprotezami biodra<sup>410</sup>.</p>
<b>Słowacja</b>	<p><b>Terapia protonowa jest refundowana z publicznego ubezpieczenia zdrowotnego, w ramach refundacji leczenia za granicą</b> (opieka transgraniczna) w Berlinie (Niemcy), Pradze (Czechy), Wiener Neustadte (Austria) czy w Villigen (Szwajcaria), zgodnie z obowiązującymi normami prawnymi. Prywatni ubezpieczyciele również oferują taką usługę<sup>411, 412</sup>.</p> <p>Słowacja nie posiada własnego centrum protonoterapii. Projekt budowy słowackiego centrum cyklotronowego, nie został zrealizowany ze względu na szereg problemów organizacyjno-prawnych oraz brak środków finansowych<sup>413, 414</sup>.</p>
<b>Węgry</b>	<p><b>Nie odnaleziono informacji na temat refundacji protonoterapii.</b></p> <p>Obecnie trwają prace nad budową pierwszego węgierskiego centrum protonoterapii w Recks<sup>415, 416</sup> oraz powstaniem instytutu terapii protonowej w Debreczynie<sup>417</sup>.</p>

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.]

## Podsumowanie

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje pochodzące z 15 krajów (USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia, Niemcy, Francja, Czechy, Słowacja, Wielka Brytania, Szkocja, Walia, Szwecja, Dania, Niderlandy, Irlandia). Nie odnaleziono informacji z Węgier. We wszystkich 15 krajach terapia protonowa jest finansowana dla obywateli, natomiast zakres i sposób organizacji jest zróżnicowany. W 4 krajach (Słowacji, Belgii, Nowej Zelandii, Australii – rozpoczęto budowę centrum protonoterapii) dostęp do terapii protonowej zapewniany jest poprzez leczenie poza

<sup>407</sup> Proton Therapy Center. (2021). Dlaczego Centrum Terapii Protonowej. Pozyskano z: <https://www.ptc.cz/pl/#dlaczego-centrum-terapii-protonowej>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>408</sup> Ibidem.

<sup>409</sup> Proton Therapy Center. (2021). Pediatriczne. Pozyskano z: <https://www.ptc.cz/pl/leczenie-raka/pediatryczny/>, dostęp z 29.07.2021.

<sup>410</sup> Proton Therapy Center. (2021). Dlaczego Centrum Terapii Protonowej. Pozyskano z: <https://www.ptc.cz/pl/#dlaczego-centrum-terapii-protonowej>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>411</sup> Všeobecná zdravotná poisťovňa. (2020). Protónová liečba pre našich poistencov. Pozyskano z: <https://www.vs-vszp.sk/protonova-liecba-nasich-poistencov.html>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>412</sup> Poistovne. (2019). Ošetrenie v zahraničí. Kedy naň máte nárok? Pozyskano z: <https://poistovne.sk/34604-sk/osetrenie-v-zahranici-kedy-nan-mate-narok/>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>413</sup> International Atomic Energy Agency. (2014). Etapy projektu Cyklotronového centra Slovenskej republiky (CC SR) na riadiacej úrovni. Pozyskano z: <https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/Public/44/128/44128781.pdf>, dostęp z 23.07.2021.

<sup>414</sup> Úrad Pre Normalizáciu, Metrológiu a Skúšobníctvo. (2015). Výročná správa 2015. Cyklotronové centrum Slovenskej republiky. Pozyskano z: [https://www.unms.sk/swift\\_data/source2016/vyroczna\\_sprava/VS\\_UNMS\\_2015.pdf](https://www.unms.sk/swift_data/source2016/vyroczna_sprava/VS_UNMS_2015.pdf), dostęp z 23.07.2021.

<sup>415</sup> Recks. (2018). Recksk Község Településrendezési Tervének Felülvizsgálatához Készített Környezeti Vizsgálat És Értékelés. 3. számú igény: Protonterápiás központ kialakítása a Búzás-völgyi tó keleti oldalán. Pozyskano z: <https://www.recsk.hu/?module=news&action=show&nid=274822>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>416</sup> Nepszava. (2017). Protonterápiás központ épül Recsken. Pozyskano z: <https://nepszava.hu/tag/protonterapia/>, dostęp z 22.07.2021.

<sup>417</sup> Civishir. (2018). Protonterápiás intézet jön létre Debreczenben. Pozyskano z: <https://civishir.hu/helyben-jaro/2018/08/protonterapias-intezet-jon-letre-debreczenben>, dostęp z 22.07.2021.

granicami kraju, w pozostałych istnieją centra/ośrodki oferujące radioterapię protonową dla pacjentów z nowotworami o różnej histologii i lokalizacji. Przegląd rekomendacji refundacyjnych wskazuje, że zakres wskazań do terapii protonowej jest szeroki i obejmuje zarówno nowotwory występujące w populacji pediatrycznej jak i u osób dorosłych.

Zidentyfikowano odmienne decyzje refundacyjne w zakresie finansowania radioterapii protonowej w następujących wskazaniach:

- rak piersi – nie zaleca refundacji: Kanada, Wielka Brytania; zaleca refundację: USA, Francja (wskazanie niepriorytetowe, konieczna większa liczba badań), Holandia, Niemcy, Dania, Czechy;
- rak płuc – nie zaleca refundacji: Kanada, Wielka Brytania; zaleca refundację: USA, Francja (wskazanie niepriorytetowe, konieczna większa liczba badań), Holandia, Niemcy, Czechy;
- nowotwory przewodu pokarmowego – nie zaleca refundacji: Kanada, Wielka Brytania; zaleca refundację: USA, Francja (wskazanie niepriorytetowe, konieczna większa liczba badań), Czechy;
- rak gruczołu krokowego – nie zaleca refundacji: Kanada, Wielka Brytania; zaleca refundację: USA (bez przerzutów), Francja (wskazanie niepriorytetowe, konieczna większa liczba badań);
- nowotwory obszaru głowy i szyi (osoby dorosłe) – nie zaleca refundacji: Kanada, Wielka Brytania, w pozostałych krajach analizowanych powyższe nowotwory są refundowane;
- rak wątrobowokomórkowy – zaleca refundację: Wielka Brytania, USA, Niemcy, Czechy;
- rak przełyku – zaleca refundację: Wielka Brytania, Holandia, USA, Niemcy, Czechy.

W odniesieniu do wskazań analizowanych w niniejszym opracowaniu<sup>418</sup>:

- **czaszkogardłaki dzieci i dorosłych** – są refundowane w populacji pediatrycznej w Kanadzie, Wielkiej Brytanii, USA, Francji. Nie odnaleziono bezpośredniej informacji wskazującej, aby rekomendowano finansowanie terapii protonowej u dorosłych pacjentów z czaszkogardlakami.
- **mięśaki oczodołu dzieci i dorosłych** – w populacji zarówno dzieci i dorosłych w Kanadzie, USA, Wielkiej Brytanii i Francji refundacją objęte są mięśniakomięśaki i/lub mięśaki u dorosłych, nie wskazano dokładnej lokalizacji.
- **chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych** – w Kanadzie i USA odnaleziono jedynie wskazania ogólne do chłoniaków, chłoniaków z komórek B i chłoniaków Hodgkina w populacji dzieci i osób poniżej 30. r.ż.
- **oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II** – w Kanadzie refundowana jest protonoterapia w łagodnych oponiakach u osób dorosłych, a także leczenie dla tych pacjentów jest zapewnione w Niemczech. Natomiast w USA i Holandii wskazane są złośliwe lub łagodne nowotwory OUN/złośliwe lub łagodne nowotwory rdzenia kręgowego i okolicy okołordzeniowej, nowotwory mózgu.
- **gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych** – jedynie w Niemczech jednoznacznie wskazano na refundację terapii protonowej w niniejszym wskazaniu. Natomiast w Kanadzie, USA i Francji rekomendowane jest finansowanie protonoterapii odpowiednio w guzach przysadki i szyszyniakach lub ogólnie w nowotworach OUN lub guzach mózgu.
- **nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych** – w Niemczech finansowanie jest leczenie nerwiaków słuchowych i schwannoma w obrębie nerwu przedsionkowo-ślimakowego. W innych krajach tj. USA,

<sup>418</sup> Wszystkie wymienione wskazania odnoszą się do stanu po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub braku możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, z wyjątkiem chłoniaków oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego i chłoniaków Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia.

Francji i Holandii odnaleziono tylko ogólnie wskazania odnoszące się do nowotworów głowy i szyi.

- **nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych** – pozytywne rekomendacje refundacyjne odnaleziono w Wielkiej Brytanii, USA, Holandii i Niemczech.
- **chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych** – są refundowane w Kanadzie, USA, Niemczech oraz we Francji w populacji dzieci oraz w Holandii w populacji dorosłych.
- **nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki** – są refundowane w populacji dorosłych w Kanadzie oraz bez wskazania populacji docelowej w USA, Francji, Niemczech i Danii.

Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych źródłach nie sprecyzowano szczegółowo populacji docelowej tj. przedstawiono wskazania (jednostki chorobowe), jednakże nie doprecyzowano na którym etapie lub stadium zaawansowania choroby rekomenduje się wdrożenie radioterapii protonowej. Wskazania analizowane w niniejszym raporcie w większości tj. wskazanie nr 1, 2, 4, 5 i 6 odnoszą się do pacjentów z określonymi typami nowotworów w stanie po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy.

Poniżej w tabeli szczegółowo przedstawiono w których krajach refundowane są poszczególne wnioskowane wskazania.

**Tabela 12. Podsumowanie przeglądu rekomendacji refundacyjnych**

Wskazanie	Kraj, w którym wskazanie jest refundowane
Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanada (dzieci i młodzież oraz osoby dorosłe poniżej 40. r.ż.: występowanie nowotworów lub innych zmian chorobowych zlokalizowanych w OUN tj. czaszkogardlak);</li> <li>• Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia (dzieci i młodzież oraz osoby dorosłe w wieku ≤25 lat: czaszkogardlak);</li> <li>• USA (ogólne wskazanie: złośliwe lub łagodne nowotwory OUN; wyszczególnienie czaszkogardlaka u dzieci w grupie nowotworów OUN w programie realizowanym przez <i>Mass General for Children</i>);</li> <li>• Francja (guzy mózgu u dzieci, z wyłączeniem źle rokujących pacjentów; czaszkogardlak w grupie nowotworów wieku dziecięcego leczony w <i>Proton Therapy Center Institut Curie</i> oraz <i>Normandy Center of Proton Therapy</i>);</li> <li>• Niemcy;</li> <li>• Belgia;</li> <li>• Szwecja;</li> <li>• Australia;</li> <li>• Czechy.</li> </ul>
Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanada (inne nowotwory u dzieci i młodzieży: mięsakomięsak prążkowanokomórkowy; inne nowotwory u osób dorosłych: mięsaki);</li> <li>• Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia (dzieci, młodzież i osoby dorosłe w wieku ≤25 lat: wybrane nowotwory: mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy);</li> <li>• USA (ogólne wskazanie: złośliwe lub łagodne zmiany nowotworowe; wyszczególnienie mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego u dzieci w grupie innych nowotworów poza regionem OUN w programie realizowanym przez <i>Mass General for Children</i>);</li> <li>• Francja (dzieci: mięsaki w tym mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy);</li> <li>• Niemcy (ogólnie: mięsaki tkanek miękkich, dzieci: mięsaki);</li> <li>• Dania (mięsaki tkanek miękkich);</li> <li>• Belgia (mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe);</li> <li>• Szwecja (mięsak);</li> <li>• Australia (mięsak tkanek miękkich w bliskiej odległości od szkieletu osiowego (w tym mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy));</li> <li>• Czechy (dzieci: mięsaki tkanek miękkich).</li> </ul>
Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanada (wskazanie ogólne dla osób dorosłych poniżej 30. r.ż.: chłoniaki);</li> </ul>



Wskazanie	Kraj, w którym wskazanie jest refundowane
radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>USA (chłoniak z komórek B; wskazanie ogólne u dzieci w ramach programu <i>Mass General for Children</i>: chłoniak Hodgkina i inne chłoniaki).</li> </ul>
Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kanada (ogólne wskazanie u osób dorosłych: łagodne oponiaki);</li> <li>USA (wskazanie ogólne: złośliwe lub łagodne nowotwory OUN/złośliwe lub łagodne nowotwory rdzenia kręgowego i okolicy okołordzeniowej);</li> <li>Holandia (guzy neuroonkologiczne; nowotwory mózgu z korzystnym rokowaniem bez możliwości naświetlania o wysokiej precyzji – radioterapia stereotaktyczna; guzy mózgu, w których należy napromieniować mózg i cały rdzeń kręgowy);</li> <li>Niemcy (oponiaki, guzy neuroonkologiczne);</li> <li>Belgia (oponiak, w przypadku którego nie jest możliwe inne leczenie, np. chirurgia, chemioterapia, czy fotonoterapia; pierwotne nowotwory OUN wymagające napromieniania czaszkowo-rdzeniowego z zamiarem wyleczenia);</li> <li>Dania (guzy mózgu lub w jego pobliżu);</li> <li>Szwecja (oponiak I–III stopnia; złośliwe guzy mózgu &gt;II stopnia).</li> </ul>
Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kanada (dzieci i młodzież: guzy przysadki i szyszyniaki);</li> <li>USA (ogólne wskazanie: złośliwe lub łagodne nowotwory OUN);</li> <li>Francja (ogólne wskazanie: guzy mózgu z wyłączeniem źle rokujących pacjentów);</li> <li>Niemcy (gruczolaki przysadki).</li> </ul>
Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>USA (złośliwe nowotwory obszaru głowy i szyi z włączeniem nowotworów nosogardła, części ustnej gardła, zatok przynosowych i jamy nosowej oraz nowotworów obszaru głowy i szyi u pacjentów o przewidywanym długim przeżyciu tj. guzy kłębka);</li> <li>Francja (ogólne wskazanie: nowotwory regionu głowy i szyi wieku dziecięcego);</li> <li>Holandia (nowotwory głowy i szyi; nowotwory głowy i szyi, w przypadku których istnieje ryzyko dla okolicznych narządów, takich jak nerw wzrokowy lub obszary pamięci);</li> <li>Szwecja (nowotwory głowy i szyi, w tym rak gruczołowo-torbielowaty)</li> <li>Niemcy (kłębczaki; nerwiaki słuchowe; schwannoma w obrębie nerwu przedsionkowo-slimakowego; dzieci: nowotwory głowy i szyi).</li> </ul>
Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia (wskazania u dzieci, w których wyniki badań dozymetrycznych potwierdzają przewagę zastosowania wiązki protonów w porównaniu z radioterapią fotonową);</li> <li>USA (ponowne napromieniowanie wcześniej leczonych obszarów, w których optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych);</li> <li>Holandia (nowotwory dziecięce);</li> <li>Niemcy (nowotwory u dzieci – OUN, głowy i szyi, kręgosłupa, miednicy; nowotwory pediatryczne, zwłaszcza w obrębie mózgu; guzy znajdujące się bardzo blisko wrażliwych, zdrowych narządów, m.in. u podstawy czaszki lub rdzenia kręgowego; inne wskazania, jeśli wskazana jest terapia wysokodawkowa, ale dawki docelowej nie można osiągnąć za pomocą konwencjonalnej radioterapii fotonami);</li> <li>Dania (nowotwory u dzieci);</li> <li>Szwecja (rak dziecięcy);</li> <li>Australia (guz OUN u dzieci);</li> <li>Czechy (guzy mózgu i zatok przynosowych, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów; guzy okolicy miednicy, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów; mięsaki umiejscowione przykręgosłupowo i inne nowotwory, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów; w wybranych przypadkach chłoniaki śródmiąższowe, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów).</li> </ul>
Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kanada (dzieci i młodzież: chłoniak śródpiersia; ogólne wskazanie dla osób dorosłych: chłoniaki u osób poniżej 30. r.ż.);</li> <li>USA (chłoniak Hodgkina, nowotwory klatki piersiowej z włączeniem raka płuc, raka przetyku, chłoniaków śródpiersia, grasiczków, mięsaków i międzyzłotniaków; wskazanie u dzieci w ramach programu <i>Mass General for Children</i>: chłoniak Hodgkina i inne chłoniaki);</li> <li>Francja (dzieci: chłoniak Hodgkina);</li> <li>Holandia (chłoniaki w klatce piersiowej – chłoniaki śródpiersia; zapobieganie nowotworom wtórnym – pacjenci w wieku poniżej 50 lat, z guzem o stosunkowo dobrym rokowaniu, przykładowo choroba Hodgkina);</li> </ul>

Wskazanie	Kraj, w którym wskazanie jest refundowane
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niemcy (chłoniak śródpiersia);</li> <li>• Dania (chłoniak Hodgkina);</li> <li>• Czechy (chłoniaki złośliwe).</li> </ul>
<p>Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanada (osoby dorosłe: guzy zatok przynosowych i jamy nosowej);</li> <li>• USA (złośliwe nowotwory obszaru głowy i szyi z włączeniem nowotworów nosogardła, części ustnej gardła, zatok przynosowych i jamy nosowej);</li> <li>• Francja (nowotwory regionu głowy i szyi wieku dziecięcego tj. nowotwory podstawy czaszki, nowotwory zatok przynosowych i nosa leczone w <i>Mediterranean Institute of Proton Therapy</i> oraz <i>Normandy Center of Proton Therapy</i>);</li> <li>• Niemcy (raki nosogardła; raki zatok przynosowych; raki głównej jamy nosowej);</li> <li>• Dania (nowotwory złośliwe głowy i szyi – w tym rak jamy ustnej i gardła);</li> <li>• Czechy (dzieci: guzy zatok przynosowych, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów; osoby dorosłe: guzy zatok przynosowych, jeśli technologia fotonowa nie zapewnia odpowiedniej ochrony zdrowych tkanek i narządów).</li> </ul>

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.]

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

#### 7.1.1. Badania wtórne

##### 7.1.1.1. Metodyka

Analizę kliniczną w przedmiotowych wskazaniach opracowano w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia/wykluczenia według schematu PICOS.

Kryteria włączenia/wykluczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej. Z uwagi na zwiększenie czułości strategii wyszukiwania w kryteriach włączenia i wykluczenia nie ograniczono doniesień naukowych ze względu na komparator oraz punkty końcowe.

**Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia**

<b>Populacja docelowa</b>	Pacjenci leczeni radioterapią protonową zgodnie ze wskazanymi objętymi niniejszym zleceniem
<b>Interwencja</b>	Radioterapia protonowa
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono
<b>Metodyka badań klinicznych</b>	Badania wtórne (przeglądy systematyczne z/lub bez metaanaliz, raporty HTA)
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 19.07.2021 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (*via* Ovid)
- EMBASE (*via* Ovid)
- The Cochrane Library

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach oraz diagramy selekcji przedstawiono w Aneksie (Załącznik 1).

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wyłączenia. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. W drugim etapie dokonano selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 97%). Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (Załącznik 3).

Jakość włączonych badań wtórnych do przeglądu oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

### **7.1.1.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 10 przeglądów systematycznych dotyczących stosowania terapii protonowej samodzielnie lub w skojarzeniu z innym rodzajem radioterapii. Nie zastosowano limitu do daty publikacji ani do typu badań włączonych w ramach przeglądu. Włączano przeglądy, które obejmowały również inne wskazania niż analizowane w niniejszym opracowaniu pod warunkiem, że była możliwość wyodrębnienia wyników dla analizowanych wskazań i analizowanej interwencji lub też stanowiły one większość analizowanej populacji.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

**Tabela 14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><b>Li 2021a<sup>419</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Social Science Fund of China</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii jonami węgla (CIRT) w porównaniu z radioterapią fotonową i protonową w oponiakach.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do marca 2021 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z oponiakami I lub II lub III stopnia wg WHO</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z oponiakem zdiagnozowanym histopatologicznie, leczeni radioterapią jonami węgla, fotonami lub protonami; badania, które raportowały dane pozwalające na ocenę skuteczności i/lub negatywnych skutków.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> opisy przypadków; listy, artykuły redakcyjne, protokoły, przeglądy; duplikaty publikacji; badania eksperymentalne na komórkach i zwierzętach; brak raportowania w badaniach szczegółowych danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> radioterapia jonami węgla (CIRT), radioterapia protonowa (PRT), radioterapia fotonami (PHRT)</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> prospektywne lub retrospektywne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> kontrola miejscowa (LC); przeżycie całkowite (OS); toksyczność</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 18 badań</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIRT (+PRT/PHRT): 8, w tym 2 prospektywne, 6 retrospektywnych, opublikowane w latach 2010–2018 z Niemiec</li> <li>• PRT: 8, w tym 3 ze Szwajcarii, 2 ze Szwecji, 1 USA i 1 Afryki Południowej</li> <li>• PHRT lub PHRT+PRT: 3, w tym 2 z USA i 1 z Francji</li> <li>• 12 badań raportowało OS, 17 raportowało LC i 9 badań raportowało toksyczność.</li> </ul> <p><u>Dawka [mediana]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIRT: 18 Gy E</li> <li>• PRT: 21,9–57,6 Gy E.</li> <li>• PHRT: 50–50,4 Gy E</li> </ul> <p><u>Populacja:</u> n=603</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oponiaki I stopień: n=433</li> <li>• Oponiaki II stopień: n= 138</li> <li>• Oponiaki III stopień: n=32</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <p>Ocena jakości badań włączonych: z wyjątkiem jednego badania niskiej jakości, jakość włączonych badań była umiarkowana albo wysoka.</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>CIRT jest szybko rozwijającą się techniką, która okazała się skuteczna w terapii oponiaków. Skuteczność i bezpieczeństwo CIRT u pacjentów z oponiakami była porównywalna w odniesieniu do PRT, oraz wyższa w porównaniu do radioterapii fotonowej (PHRT). Istnieje potrzeba większej liczby prospektywnych badań.</p>
<p><b>Delgado-López 2020<sup>420</sup></b></p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z oponiakami II lub III stopnia wg WHO</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane po 2017 r.</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 43 badania, 1 badanie dotyczące terapii protonami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z atypowymi oponiakami (stopień II) n=22 badania, w tym 20 retrospektywnych</li> </ul>

<sup>419</sup> Li, J. Y., Li, J. W., Jin, Y. C., Li, M. X., Guo, L. P., Bing, Z. T., Zhang, Q. N., Bai, F., Wang, X. H., Li, X. X., & Yang, K. H. (2021). The Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy for Meningiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 11, 620534. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.620534>.

<sup>420</sup> Delgado-López, P. D., & Corrales-García, E. M. (2021). Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 23(2), 205–221. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02434-3>.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Źródła finansowania:</u> Brak finansowania z instytucji prywatnych i publicznych</p> <p><u>Cel:</u> Aktualizacja przeglądu oceniającego skuteczność i wskazania do radioterapii u pacjentów z oponiakami stopnia II i III</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> od 2017 r. do kwietnia 2020 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wykluczono badania niezwiązane ściśle z uzupełniającą radioterapią u pacjentów z oponiakami atypowym lub anaplastycznym; badania, które nie oceniały wymienionych poniżej punktów końcowych, badania przeglądowe dotyczące technik radioterapii, chemioterapii lub</p> <p>Innych terapii systemowe, opisujące histologiczne cechy oponiaków.</p> <p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa lub terapia protonowa+fotonowa, terapia fotonowa (50 Gy) + dawka uzupełniająca jonami węgla (mediana 18 Gy)</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> badania obserwacyjne i interwencyjne oceniające minimum 10 pacjentów</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> kontrola miejscowa (LC); przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji (PFS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z anaplastycznymi (stopień III) lub atypowymi/anaplastycznymi (II lub III) oponiakami n=21 badań, w tym 20 retrospektywnych</li> </ul> <p><u>Populacja pacjentów leczonych PRT:</u></p> <p>1 badanie (Imber 2019) jednoosrodkowe retrospektywne, 9 pacjentów (8 w st. II i 1 w st. III). Mediana czasu od wcześniejszej RT (54 Gy) do terapii protonowej (60 Gy): 5,8 lat. Mediana obserwacji: 18,8 miesiąca.</p> <p><u>Inne:</u></p> <p>Nie oceniano jakości badań.</p> <p>Dłuższy odstęp między wcześniejszą RT a PRT wpłynął istotnie na poprawę PFS (p=0,03) i OS (p=0,049).</p> <p>Wykazano obiecujące wyniki dla PRT, zwykle jako ponowne napromienianie lub w momencie nawrotu.</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Zgodnie ze zaktualizowaną klasyfikacją WHO guzów OUN, oponiaki o stopniu złośliwości II i III stanowią większą część wszystkich oponiaków. Maksymalna, bezpieczna resekcja obejmująca przyczep oponowy (ang. dural <i>attachment</i>) jest rekomendowana w I linii leczenia wszystkich rodzajów oponiaków. Atypowe i anaplastyczne oponiaki związane są z istotnie zwiększonym wskaźnikiem nawrotów (ang. <i>recurrence</i>) w porównaniu do oponiaków łagodnych co negatywnie wpływa na przeżycie. Adjuwantowa radioterapia jest obecnie zalecana w terapii pacjentów z oponiakami po subtotalnej resekcji o stopniu złośliwości II oraz u wszystkich pacjentów z oponiakami o stopniu złośliwości III. W przypadku pacjentów z oponiakami w stopniu II po GTR (ang. <i>gross total resection</i>) ścisła radiologiczna i kliniczna obserwacja jest możliwa do zastosowania. Potencjalne korzyści z radioterapii adjuwantowej w tej populacji pacjentów są obecnie oceniane w trwających badaniach klinicznych.</p>
<p><b>Hwang 2020a<sup>421</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak ujawnień finansowych</p> <p><u>Cel:</u> aktualizacja dowodów klinicznych dot. zastosowania protonoterapii u dorosłych pacjentów i u dzieci. Podstawę</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami o różnej lokalizacji i histologii</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> zgodnie ze schematem PICO(S)</p> <p><i>I strategia:</i> <b>P:</b> guzy rzadkie, guzy trudne do leczenia, guzy dzieci, guzy dorosłych, nowotwory, mięsaki, guzy OUN, guzy podstawy czaszki, guzy głowy i szyi, guzy trzustki, guzy oka; <b>I:</b> terapia cząstkami, terapia jonami węgla, protonoterapia, radioterapia ciężkimi jonami; <b>C:</b> fotonoterapia; <b>O:</b> dot. klinicznej efektywności eksperymentalnej (ang. <i>efficacy</i>), korzyści z terapii, przeżycia, kontroli miejscowej, powikłań, ostrej toksyczności, późnej toksyczności, oceny wyników przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>), guzów wtórnych; <b>S:</b> przeglądy systematyczne.</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia protonowa (PRT), n=88</li> <li>• Terapia jonami węgla (CIRT), n=26</li> <li>• Terapia mieszania (MIX), n=22 (strategia I: 19 badań + strategia II; 3 badania nieuwzględnione w przeglądzie De Ruyschera 2012)</li> </ul> <p>Badania PRT: RCT (n=2), porównawcze badania kohortowe (n=12), serie przypadków (n=66), przeglądy systematyczne (n=8)</p> <p>Badania MIX: RCT (n=0), porównawcze badania kohortowe (n=2), serie przypadków (n=9), przeglądy systematyczne (n=8)</p>

<sup>421</sup> Hwang, E. J., Gorayski, P., Le, H., Hanna, G. G., Kenny, L., Penniment, M., Buck, J., Thwaites, D., & Ahern, V. (2020). Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 64(5), 711–724. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13021>.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p>przeгляdu stanowi przegląd De Ruysschera 2012<sup>422</sup>.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u></p> <p><i>I strategia:</i> badania opublikowane w latach 2011–2019</p> <p><i>II strategia:</i> badania opublikowane w latach 2006–2011</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p>metaanalizy, RCT, badania bez randomizacji, badania kohortowe, serie przypadków, badania retrospektywne, badania prospektywne;</p> <p><b>ponadto:</b> data publikacji: luty 2011 - marzec 2019; język publikacji: angielski; badania raportujące punkty końcowe dot. nowotworu, minimalna liczebność: 20 pacjentów; minimalny okres obserwacji: 2 lata.</p> <p><i>II strategia:</i> data publikacji 2006 - luty 2011; kryteria włączenia na podstawie De Ruysschera 2012 oraz dodatkowo badania oceniające PRT w skojarzeniu z fotonoterapią.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zgodnie ze schematem PICO(S)</p> <p><i>I strategia:</i> I: fotonoterapia; C: terapia jonami helu; O: dot. koszt-efektywności, zwiększania dawki (ang. <i>dose escalation</i>), frakcjonowania, techniki lub dozymetrii, wyłącznie toksyczności; S: badania na zwierzętach, opisy przypadków, porównawcze badania <i>in silico</i><sup>423</sup>, artykuły przeglądowe (przeglądy niesystematyczne), artykuły konsensusowe, studia wykonalności (ang. <i>feasibility studies</i>), badania wstępne (ang. <i>preliminary studies</i>), badania <i>in vitro</i>, publikacje niepełnotekstowe, publikacje opublikowane przed lutym 2011, badania z okresem obserwacji krótszym niż 2 lata, z liczbą pacjentów mniejszą niż 20; <b>ponadto:</b> badania dot. planowania, symulacji, porównujące algorytmy planowania leczenia, zamodelowane symulacje wyników leczenia.</p> <p><u>Interwencja:</u> terapia cząstkami (PT); protonoterapia (PRT), radioterapia jonami węgla (CIRT), terapia mieszana (MIX)</p> <p><u>Komparator:</u> terapia fotonowa (PHRT)</p> <p><u>Typ badań:</u> przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT, badania bez randomizacji, badania kohortowe, serie przypadków, badania retrospektywne, badania prospektywne;</p>	<p>Badania dot. nowotworów pediatrycznych: PRT n=24<sup>424</sup>; MIX: n=1<sup>425</sup></p> <p>Badania dot. nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych i gardła: PRT n=9; MIX: n=1<sup>426</sup></p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nowotworami głowy i szyi, n=27 badań (PRT=11, CIRT=12, MIX=4);</li> <li>• Pacjenci pediatryczni z guzami (ang. <i>paediatric tumours</i>), n=25 badań (PRT=4, CIRT=0, MIX=1);</li> <li>• Pacjenci z mięsakami, n=25 badań (PRT=12, CIRT=7, MIX=5);</li> <li>• Pacjenci z nowotworami centralnego układu nerwowego (OUN), n=16 badań (PRT=12, CIRT=1, MIX=3)</li> <li>• Pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego, n=15 (PRT=8, CIRT=3, MIX=4);</li> <li>• Pacjenci z nowotworami narządu wzroku, n=14 badań (PRT=12, CIRT=1, MIX=1);</li> <li>• Pacjenci z nowotworem w innych lokalizacjach (4 badania – nowotwory klatki piersiowej, 3 – rak prostaty, 2 – rak piersi, 1 – nowotwór skóry, 1 – ponowne naświetlanie guza w różnych miejscach, 3 – różne nowotwory/wskazania mieszane)</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <p>Ocena jakości badań włączonych zgodna z klasyfikacją <i>the National Health and Medical Research Council (NHMRC)</i></p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>PRT zapewnia co najmniej równoważne wyniki leczenia nowotworów w porównaniu do radioterapii fotonowej oraz możliwość lepszej kontroli w odniesieniu do terapii jonami węgla. Istnieją sugestie, że PRT redukuje chorobowość (ang. <i>morbidity</i>) w nowotworach o różnym umiejscowieniu, wspierając prognozy z modelowania dozymetrycznego oraz szeroką akceptację międzynarodową PRT dla konkretnych, szczególnych wskazań. Należy zaznaczyć, że obiecujące wyniki równowagi ogólnie niska jakość odnalezionych dowodów –</p>

<sup>422</sup> De Ruysscher, D., Mark Lodge, M., Jones, B., Brada, M., Munro, A., Jefferson, T., & Pijls-Johannesma, M. (2012). Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 103(1), 5–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.003>.

<sup>423</sup> „In silico jest wyrażeniem, które stosują naukowcy do opisywania modelowania, symulacji i wizualizacji procesów biologicznych i medycznych przy użyciu komputerów.” Pozyskano z: <https://cordis.europa.eu/article/id/86061-project-success-stories-in-silico-medicine-reaches-the-clinic/pl>, dostęp z 11.08.2021.

<sup>424</sup> W tym przegląd systematyczny Leroy 2016 oraz przegląd systematyczny Arumugam et al. 2019; przegląd Arumugam et al. 2019 nie został włączony do analizy bezpieczeństwa z uwagi na brak danych dot. toksyczności.

<sup>425</sup> Przegląd systematyczny Laprie 2015 (nie przedstawiono w ekstrakcji, został opisany w niniejszej analizie).

<sup>426</sup> Przegląd systematyczny Patel 2014 (nie przedstawiono w ekstrakcji, został opisany w niniejszej analizie).

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> kontrola miejscowa (LC)</p>	<p>90% odnalezionych badań stanowią badania poziomu IV (serie przypadków). Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną, uzupełnione przez pochodzące z baz danych informacje dot. wyników leczenia, najlepiej z prowadzonych w ramach międzynarodowych i narodowych sieciach ośrodków, są silnie rekomendowane na wzór Australazji.</p>
<p><b>Hwang 2020b</b><sup>427</sup></p> <p><u>Źródła finansowania</u> brak ujawnień finansowych</p> <p><u>Cel:</u> ocena toksyczności w przypadku stosowania terapii cząstkami u dorosłych i dzieci</p> <p><u>Synteza</u> _____ <u>wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> luty 2011–marzec 2019 oraz 2006-2011. Przegląd stanowi rozszerzenie badania Hwang 2020a</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami o różnej lokalizacji i histologii</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> w obszarze PICS analogiczne jak w badaniu Hwang 2020a, kryteria dotyczące punktów końcowych obejmowały wyniki badań dot. toksyczności.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> analogicznie jak w badaniu Hwang 2020a</p> <p><u>Interwencja:</u> terapia cząstkami (PT): protonoterapia (PRT), radioterapia jonami węgla (CIRT), terapia mieszana (MIX)</p> <p><u>Komparator:</u> terapia fotonowa (PHRT)</p> <p><u>Typ badań:</u> przeglądy systematyczne, metaanalizy, RCT, badania bez randomizacji, badania kohortowe, serie przypadków, badania retrospektywne, badania prospektywne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> toksyczność</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> n=179</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia protonowa (PRT), n=132</li> <li>• Terapia jonami węgla (CIT), n=29</li> <li>• Terapia mieszana (MIX), n=18</li> </ul> <p>Badania PRT: RCT (n=2), porównawcze badania kohortowe (n=24), serie przypadków (n=99), przeglądy systematyczne (n=7)</p> <p>Badania MIX: RCT (n=0), porównawcze badania kohortowe (n=1), serie przypadków (n=9), przeglądy systematyczne (n=8)</p> <p>Badania dot. nowotworów pediatrycznych: PRT n= 41<sup>428, 429</sup>; MIX: n=1<sup>430</sup></p> <p>Badania dot. nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych i gardła: PRT n=11<sup>431</sup></p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nowotworem głowy i szyi, n=32 (PRT=13, CIRT=15, MIX=4)</li> <li>• Pacjenci pediatryczni z guzami, n=42 (PRT=41, MIX=1)</li> <li>• Pacjenci z mięsakami, n=23 (PRT=12, CIRT=8, MIX=3)</li> <li>• Dorośli pacjenci z nowotworami centralnego układu nerwowego (OUN), n=18 (PRT=16, MIX=2)</li> <li>• Pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego (GIT), n=18 (PRT=11, CIRT=3, MIX=4)</li> <li>• Pacjenci z nowotworami narządu wzroku, n=15 (PRT=13, CIRT=1, MIX=1)</li> <li>• Pacjenci z nowotworem w innych lokalizacjach (7 badań – nowotwory klatki piersiowej, 13 – rak prostaty, 4 – rak piersi, 1 – nowotwór skóry, 1 – ponowne naświetlanie guza w różnych miejscach, 5 – różne nowotwory/wskazania mieszane)</li> </ul>

<sup>427</sup> Hwang, E. J., Gorayski, P., Le, H., Hanna, G. G., Kenny, L., Penniment, M., Buck, J., Thwaites, D., & Ahern, V. (2020). Particle therapy toxicity outcomes: A systematic review. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 64(5), 725–737. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13036>.

<sup>428</sup> W tym przegląd systematyczny Leroy 2016 (nie przedstawiono w ekstrakcji, został opisany w niniejszej analizie).

<sup>429</sup> W tym 23 badania włączone w Hwang 2020a, w tym przegląd Leroy 2016 (nie przedstawiono w ekstrakcji, został opisany w niniejszej analizie).

<sup>430</sup> Przegląd systematyczny Laprie 2015 (nie przedstawiono w ekstrakcji, został opisany w niniejszej analizie) włączony w analizie bezpieczeństwa Hwang202a.

<sup>431</sup> W tym 9 badań włączonych w Hwang 2020a.



Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
		<p><u>Inne:</u></p> <p>Ocena jakości badań włączonych zgodna z klasyfikacją <i>the National Health and Medical Research Council (NHMRC)</i>. Jakość włączonych danych była niska, w większości były to badania retrospektywne, serie przypadków.</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Dowody z badań porównawczych wskazują, na zmniejszenie chorobowości i poprawę jakości życia w nowotworach złośliwych głowy i szyi, pediatrycznych, mięsaków, OUN u dorosłych, żołądkowo-jelitowych, gałki ocznej i prostaty u pacjentów leczonych PRT w porównaniu z radioterapią fotonową. Wnioski zostały oparte na dowodach o niskiej jakości.</p> <p>Autorzy wskazują na potrzebę zaplanowania właściwego porównawczego badania klinicznego biorącego pod uwagę integrację tempa rozwoju technologicznego PRT, w tym ewoluujące techniki napromieniania (ang <i>delivery techniques</i>), dostępność wytycznych dot., obrazowania i algorytmów planowania.</p>
<p><b>Zhang 2020<sup>432</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader, Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, National Key Research and Development Program of China</p> <p><u>Cel:</u> porównanie skuteczności radioterapii jonami węgla (CIRT), radioterapii protonowej (PRT) i radioterapii z modulacją intensywności fotonów (IMRT) w leczeniu nowotworów zatok przynosowych</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z pierwotnymi złośliwymi nowotworami nosa i zatok przynosowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z pierwotnymi nowotworami zatokowo-nosowymi (tj. zatoki szczękowej, sitowej, klinowej i czołowej lub jamy nosowej); leczenie technologią radioterapii IMRT, PRT lub CIRT; oceniające wyniki wymienione poniżej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przeglądy, komentarze lub inne badanie niebędące pierwotnymi, badania obejmujące wyłącznie pacjentów z chłoniakami, badania obejmujące pacjentów pediatrycznych, z mniej niż 5 pacjentami, mediana czasu obserwacji &lt;6 miesięcy, brak możliwości wyekstrahowania danych dotyczących przeżycia, ta sama populacja opisana w kilku różnych publikacjach; jeśli pacjenci w badaniu otrzymywali IMRT i inną konwencjonalną radioterapię (2DRT lub 3D-CRT), wykluczano badanie, jeśli nie było możliwe wyekstrahowanie danych dot. przeżycia dla pacjentów otrzymujących wyłącznie IMRT.</p> <p><u>Interwencja:</u> radioterapia jonami węgla (CIRT), radioterapia protonowa (PRT), radioterapia z modulacją intensywności fotonów (IMRT)</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> nie sprecyzowano</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 44 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIRT: 7</li> <li>• PRT: 16</li> <li>• IMRT: 21</li> </ul> <p>RWD: n=2282 z 49 kohort (8 CIRT; 20 PRT; 21 IMRT)</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli i dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIRT n=911; odsetek mężczyzn: 50,3%; średni wiek: 58,1 lat (53,4–62,9)</li> <li>• PRT n=599; odsetek mężczyzn: 56,4%; średni wiek: 54,8 lat (48,4–61,2)</li> <li>• IMRT n=772; odsetek mężczyzn: 63,1%; średni wiek: 58,2 lat (55,7–60,7)</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <p>Pacjentów, którzy otrzymali kombinację CIRT + PRT, CIRT + foton i tyko CIRT, zdefiniowano jako grupę otrzymującą, jako główne leczenie CIRT (grupa CIRT) do porównania z innymi kohortami. Z tych samych powodów pogrupowano pacjentów, którzy otrzymali PRT oraz tych, którzy otrzymali PRT + radioterapia fotonowa, jako „grupę PRT”. Pacjenci, którzy otrzymali wyłącznie IMRT opartą na fotonach zostały zdefiniowane jako „grupę IMRT”.</p> <p>Większość pacjentów miała chorobę w stadium zaawansowania T4 i N0. Większość pacjentów nie była leczona, odsetek pacjentów z nawrotami: CIRT: 104 (11,4%), PRT 46 (7,7%) i IMRT 84 (10,9%).</p> <p>Najczęstsze typy nowotworów w analizowanych badaniach:</p>

<sup>432</sup> Zhang, W., Hu, W., Hu, J., Gao, J., Yang, J., Kong, L., & Lu, J. J. (2020). Carbon ion radiation therapy for sinonasal malignancies: Promising results from 2282 cases from the real world. *Cancer science*, 111(12), 4465–4479. <https://doi.org/10.1111/cas.14650>.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do grudnia 2019</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u> kontrola miejscowa (LC); przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS); przeżycie wolne od progresji (PFS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIRT: czerniak błony śluzowej (ang. <i>mucosal melanoma</i>, MM) (28,9%) i rak gruczołowo-torbielowaty (ang. <i>adenoid cystic carcinoma</i>, ACC) (42,7%)</li> <li>• PRT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>, SCC): 190 (31,7%)</li> <li>○ ACC: 64 (10,7%)</li> <li>○ nerwiak węchowy zarodkowy (ang. <i>olfactory neuroblastoma</i>, ONB): 160 (26,7%)</li> <li>○ rak neuroendokryny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>, NEC): 22 (3,7%)</li> <li>○ gruczolakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i>, AC): 23 (3,8%)</li> <li>○ rak niezróżnicowany (ang. <i>undifferentiated carcinoma</i>, UC): 14 (2,4%)</li> <li>○ Rak śluzowo-naskórkowy (ang. <i>mucoepidermoid carcinoma</i>, MEC): 5 (0,8%)</li> <li>○ MM: 100 (16,7%)</li> <li>○ Brak informacji o typie nowotworu: 21 (3,5%)</li> </ul> </li> <li>• IMRT: SCC (31,3%), AC (23,0%), UC (15,0%) i ACC (10,6%)</li> </ul> <p>Zakres dawki PRT: 12,0–89,6 GyE</p> <p>Wszystkie 20 kohort w grupie PRT raportowało OS, 14 kohort LC, 7 kohort DMFS i 18 kohort PFS. Średni czas obserwacji wyniósł 41,6 (zakres 35,5–47,7) miesięcy dla OS, 36,0 (zakres 29,8–42,2) miesięcy dla LC, 37,0 (zakres 23,9–50,1) miesięcy dla DMFS i 42,6 (zakres 36,0–49,1) miesięcy dla PFS.</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy PRT i IMRT w odniesieniu do przeżycia całkowitego i kontroli lokalnej. CIRT wydaje się poprawiać przeżycie i kontrolę lokalną u pacjentów z nowotworami złośliwymi jamy nosowej i zatok przynosowych. Wymagane są prospektywne badania kliniczne z randomizacją, aby potwierdzić przewagę (ang. <i>superiority</i>) CIRT w terapii guzów jamy nosowej i zatok przynosowych (ang. <i>sinonasal</i>).</p>
<p><b>Arumugam 2019<sup>433</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak finansowania z instytucji prywatnych i publicznych</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci pediatryczni z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> data publikacji od 1987 r., język publikacji angielski, publikacje dostarczające dowodów w odniesieniu do celów szczegółowych przeglądu</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 48 badań, w tym 5 dla PRT</p> <p><u>Populacja:</u> 46 pacjentów</p> <p><u>Inne:</u></p> <p>Cele szczegółowe przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena korzyści z zastosowania EBRT łoży guza i guza resztkowego</li> </ul>

<sup>433</sup> Arumugam, S., Manning-Cork, N. J., Gains, J. E., Boterberg, T., & Gaze, M. N. (2019). The Evidence for External Beam Radiotherapy in High-Risk Neuroblastoma of Childhood: A Systematic Review. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 31(3), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.11.031>.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Cel:</u> ocena efektywności klinicznej radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i>, EBRT) w ramach wstępnego leczenia w terapii multimodalnej nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka</p> <p><u>Synteza</u>                      <u>wyn ków:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> od 1987 r. do sierpnia 2018 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Interwencja:</u> radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT)</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> w odniesieniu do badań PRT: badania planowania leczenia, serie przypadków</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nie zdefiniowano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena występowania zależności dawka-odpowiedź (ang. <i>dose-response</i>)</li> <li>• ocena dowodów wspierających zastosowania EBRT na miejsca przerzutów</li> <li>• identyfikacja dowodów na postępy techniczne mogące przynieść korzyści w terapii</li> </ul> <p>W ramach przeglądu oceniono poziom dowodów (<i>the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence</i>) i ryzyko błędu systematycznego (narzędzia: dla RCT: the Cochrane Risk of Bias<sup>434</sup>, dla badań nierandomizowanych: <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>, <i>ROBINS-I</i><sup>435</sup>). Punkty końcowe dla każdego celu szczegółowego przeglądu oceniono zgodnie z GRADE (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>).</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u> 15 artykułów dostarcza dowodów naukowych, że radioterapia łoża guza (ang. <i>tumour bed</i>) / guza resztkowego (ang. <i>residual tumour</i>) może być wartościową opcją terapeutyczną.</p> <p>Postęp techniczny związany PRT może przynosić korzyści pacjentom z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka. Większość badań PRT to małe badania planowania leczenia (ang. <i>planning studies</i>) o małej próbie lub serie przypadków klinicznych<sup>436</sup>.</p>
<p><b>Wu 2019</b><sup>437</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii cząsteczkowej w leczeniu oponiaka atypowego (II stopień) i anaplastycznego (III stopień).</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z oponiakami II lub III stopnia wg WHO</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby dorosłe (&gt;18. r.ż.), badania oceniające co najmniej 5 pacjentów, w j. angielskim</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> artykuły przeglądowe, rozdziały książek, artykuły redakcyjne i artykuły w językach innych niż angielski, badania obejmujące pacjentów pediatrycznych, z mniej niż 5 pacjentami lub zgłaszające wyniki inne niż wymienione poniżej</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 11 badań opublikowanych w latach 2000–2018, w tym 3 badania oceniające wyłącznie terapię protonową, 3 badania oceniające terapię protonową z fotonową, 1 badanie oceniające terapię fotonową+uzupełniającą radioterapię jonami węgla, oraz terapię protonową i jonami węgla, 1 badanie oceniające terapię fotonową+ jonami węgla, oraz terapię protonową i jonami węgla, 1 badanie oceniające protonoterapię i terapię jonami węgla, 1 badanie oceniające terapię fotonową i jonami węgla, 1 – terapię protonową i fotonową+jonami węgla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z oponiakiem stopnia II–III n=5 badań</li> <li>• Pacjenci z oponiakiem stopnia I–III n=5 badań</li> <li>• Pacjenci z różnymi typami nowotworów n=1 badanie</li> </ul> <p><u>Populacja:</u> n=240</p>

<sup>434</sup> Higgins, J., Altman, D., Gotzsche, P., Juni, P., Moher, D., & Oxman, A. et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343(oct18 2), d5928-d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

<sup>435</sup> Sterne, J., Hernán, M., Reeves, B., Savović, J., Berkman, N., & Viswanathan, M. i in. (2016). *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions*. *BMJ*, i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

<sup>436</sup> Hwang, E. J., Gorayski, P., Le, H., Hanna, G. G., Kenny, L., Penniment, M., Buck, J., Thwaites, D., & Ahern, V. (2020). Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 64(5), 711–724. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13021>.

<sup>437</sup> Wu, A., Jin, M. C., Meola, A., Wong, H. N., & Chang, S. D. (2019). Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review. *Neurosurgical focus*, 46(6), E12. <https://doi.org/10.3171/2019.3.FOCUS1967>.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><u>Synteza</u> wyników: jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: 1961-2019</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2</u>: krytycznie niska</p>	<p><u>Interwencja</u>: radioterapia cząstkami lub radioterapia cząstkami i fotonami</p> <p><u>Komparator</u>: nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań</u>: badania obserwacyjne i interwencyjne oceniające minimum 10 pacjentów</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: kontrola miejscowa (LC); przeżycie całkowite (OS); działania niepożądane</p>	<p><u>Inne</u>:</p> <p>Mediana okresu obserwacji wahała się od 6 miesięcy do 145 miesięcy.</p> <p>Badania były badaniami jednoramiennymi, bez grupy kontrolnej.</p> <p><u>Kluczowe wnioski</u>:</p> <p>Pomimo braku prospektywnych badań z randomizacją, przegląd istniejących retrospektywnych badań sugeruje, że terapia cząstkami, jako terapia adjuwantowa czy niezależna terapia, wykazuje korzyść w odniesieniu do przeżycia przy relatywnie niskim ryzyku poważnej związanej z leczeniem (ang. <i>treatment-derived</i>) toksyczności w porównaniu do standardowej terapii opartej na fotonach. Aczkolwiek, dodatkowe badania z grupą kontrolną są wymagane.</p>
<p><b>Leroy 2016</b><sup>438</sup></p> <p><u>Źródła finansowania</u>: wsparcie rządowego programu badawczego Belgijskiego Centrum Zdrowia.</p> <p><u>Cel</u>: ocena skuteczności klinicznej protonoterapii w leczeniu nowotworów u dzieci</p> <p><u>Synteza</u> wyników: jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u>: od stycznia 2007 r. do czerwca 2015 r.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2</u>: krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja</u>: Pacjenci z nowotworami – populacja dzieci</p> <p><u>Kryteria włączenia</u>: zgodnie ze schematem PICO(S) <b>P</b>: badania dot. następujących jednostek chorobowych: chrzestniakomięsak podstawy czaszki, struniak podstawy czaszki i (para)struniak kręgosłupa, <b>czaszkoogardlak</b>, wyściółczak, nerwiak węchowy zarodkowy, mięsak Ewinga, rozrodczak OUN, glejak o niskim stopniu złośliwości, rdzeniak zarodkowy/prymitywny nowotwór neuroektodermalny (ang. <i>primitive neuroectodermal tumors</i>, PNET), nieoperacyjny kostniakomięsak, mięsak miednicy (np. mięśniakomięsak nieprążkowanokomórkowy, mięsak nie-Ewinga), szyszyniak miąższowych (ang. <i>pineal parenchymal tumor</i>), siatkówczak zarodkowy, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy i (para)mięsak tkanek miękkich kręgosłupa – typ dorosłych (ang. <i>rhabdomyosarcoma and (para)spinal "adult-type" soft tissue sarcoma</i>); <b>I</b>: protonoterapia; <b>C</b>: fotonoterapia, radioterapia jonami węgla (ang. <i>carbon ion therapy</i>), chirurgia i chemioterapia; <b>O</b>: dot. skuteczności klinicznej, powikłań (ang. <i>complications</i>), efektów ubocznych (ang. <i>side effects</i>), nowotworów wtórnych; <b>S</b>: przeglądy, przeglądy systematyczne, RCT, badania porównawcze, serie przypadków; język publikacji: angielski, francuski, niemiecki, holenderski; <b>ponadto</b> do przeglądu włączano badania spełniające następujące kryteria:</p> <p>– przynajmniej 5 pacjentów (z jednostką chorobową objętą przeglądem) otrzymało napromienianie wiązką protonów (w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalną radioterapią),</p>	<p><u>Liczba badań włączonych</u>: 23 badania, w tym: 2 badania porównawcze oraz 20 badań retrospektywnych</p> <p>Dla wskazania czaszkoogardlaka: 3 badania (1 porównawcza seria przypadków, 2 badania retrospektywne)</p> <p><u>Populacja</u>: n=650 pacjentów</p> <p>Dla wskazania czaszkoogardlaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bishop 2014: n=52 (PRT: n=21; IMRT: n=31); mediana wieku 8,9 lat</li> <li>• Laffond 2012: n=29, wiek 22–190 miesięcy</li> <li>• Winkfield 2009: n=24, wiek: 3–14 lat</li> </ul> <p><u>Inne</u>: W przypadku większości badań zidentyfikowano poważne ograniczenia metodologiczne, bardzo niski poziom dowodów klinicznych dla wyników we wszystkich analizowanych wskazaniach.</p> <p>Ocena jakości dla obserwacyjnych badań porównawczych (n=2) przeprowadzona przez 2 badaczy z wykorzystaniem narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka błędu systematycznego<sup>440</sup>. Dla serii przypadków uwzględniono w opisie badań odnotowane ograniczenia.</p> <p>Jakość dowodów dla poszczególnych punktów końcowych została sklasyfikowana wg 4 kategorii (wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska) zgodnie z GRADE.</p> <p><u>Kluczowe wnioski</u>:</p> <p>Chociaż nie ma wątpliwości, że PRT pozwala obniżyć dawkę promieniowania do normalnych tkanek i organów, brakuje kluczowych klinicznych danych o długoterminowej skuteczności i potencjalnych negatywnych skutkach związanych z zastosowaniem PRT w 15</p>

<sup>438</sup> Leroy, R., Benahmed, N., Hulstaert, F., Van Damme, N., & De Ruyscher, D. (2016). Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 95(1), 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.025>.

<sup>440</sup> Higgins, J. P. T., Green, S. (Edit.). (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 5. Chichester, England: Wiley-Blackwell.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
	<p>– badanie obejmowało wyłącznie populację pediatryczną (w przypadku wskazań dla których nie odnaleziono badań z udziałem wyłącznie dzieci dopuszczono populację mieszaną<sup>439</sup>),</p> <p>– punkty końcowe raportowane były w podgrupach wydzielonych ze względu na wskazania, jeżeli badanie obejmowało populację dla wielu wskazań.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zgodnie ze schematem PICO(S) I: badania, w których interwencja obejmowała fotonoterapię, radioterapię jonami węgla; <b>O:</b> dot. efektywności kosztów; <b>S:</b> opisy przypadków, badania symulacyjne, badania na zwierzętach, listy, artykuły wstępne (ang. <i>editorials</i>), adnotacje (ang. <i>notes</i>), abstrakty konferencyjne; <b>ponadto</b> wykluczano przeglądy narracyjne, badania pierwotne, w których populacja badana pokrywała się z innymi badaniami, badania oceniające wyłącznie planowanie leczenia lub badania dozymetrii nieraportujące klinicznych punktów końcowych.</p> <p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa (PRT)</p> <p><u>Komparator:</u> IMRT, fotonoterapia (PHRT)</p> <p><u>Typ badań:</u> badania porównawcze, obserwacyjne badania retrospektywne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> przeżycie wolne od wznowy torbieli (ang. <i>cystic failure-free survival</i>, CFFS), remisja całkowita (CoR), wskaźnik powikłań (CR), DCR, przeżycie wolne od choroby (DFS), wskaźnik nawrotów odległych (DR), przeżycie swoiste dla choroby (DSS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS), wskaźnik kontroli miejscowej (LCR), wskaźnik nawrotów miejscowych (LR), przeżycie wolne od wznowy węzłowej (ang. <i>nodular failure-free survival</i>, NFFS), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), pseudoprogresja (PP), wskaźnik nawrotów (RcR), wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RpR), wtórne nowotwory złośliwe (SM), wczesny wzrost torbieli (≤3 mies. po RT) /późny wzrost torbieli (&gt;3 mies. po RT), jakość życia (QoL).</p> <p><u>Punkty końcowe dla wskazania „czaszkogardłaki”:</u> OS, CFFS, NFFS, wczesny/późny wzrost torbieli, QoL, LCR.</p>	<p>analizowanych nowotworach pediatrycznych. Potrzebne są wysokiej jakości badania kliniczne w tym obszarze.</p>

<sup>439</sup> W przypadku dwóch wskazań: nerwiak węchowy zarodkowy, kostniakomięsak.

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p><b>Laprie 2015</b><sup>441</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena wskazań do protonterapii i jonoterapii w leczeniu nowotworów OUN u dzieci oraz oszacowanie oczekiwanych korzyści terapeutycznych.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1966-marzec 2014</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> guzy opon mózgowo-rdzeniowych i struktur kostnych czaszki, w tym <b>czaszko gardłaki</b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje w j. angielskim, mediana wieku pacjentów 18 lat lub mniej, pacjenci poddawani radioterapii, badania raportujące wyniki przeżycia, odpowiednie wyniki kliniczne i długi czas obserwacji, badania oceniające funkcje poznawcze i jakość życia. Uwzględniano badania dozymetryczne w celu porównania z terapią fotonami.</p> <p>Jeśli kilka publikacji opisywało to samo badanie, uwzględniano najnowszą publikację.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> guzy opon mózgowo-rdzeniowych i struktur kostnych czaszki</p> <p><u>Interwencja:</u> wszystkie typy radioterapii</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> RCT, badania z grupą kontrolną, badania obserwacyjne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> kontrola miejscowa (LC), przeżycie całkowite (OS), późna toksyczność</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 40 raportów z badań klinicznych i 60 artykułów dotyczących jakości życia, dystrybucji dawki i dozymetrii.</p> <p>We wskazaniu czaszko gardlak włączono 4 badania, w tym 1 badanie dotyczące terapii protonami i 3 badania dotyczące terapii fotonami.</p> <p><u>Populacja:</u> we wskazaniu czaszko gardlak łącznie: n=97, w tym 16 pacjentów leczonych protonami.</p> <p><u>Inne:</u></p> <p>Dawka terapii protonowej: 50,4–59,4 CGE, 1,8 CGE/frakcja, 5 frakcji/tydzień</p> <p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Zarówno PRT jak CIRT są obiecującymi terapiami w leczeniu pediatrycznych guzów mózgu. Korzyści z obniżenia późnych efektów napromieniania bez zmian w przeżyciu raportowano w przypadku większości pediatrycznych guzów mózgu leczonych z zastosowaniem PRT. W 2015 r., niestety mniejszość pediatrycznych pacjentów we Francji ma możliwość otrzymania protonoterapii z uwagi na brak urządzeń do terapii protonowej.</p>
<p><b>Patel 2014</b><sup>442</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Mayo Foundation for Medical Education and Research</p> <p><u>Cel:</u> porównanie wyników klinicznych pacjentów z nowotworami zatok przynosowych i jamy nosowej. leczonych terapią cząstkami naładowanymi z wynikami osób</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami złośliwymi jamy nosowej i zatok przynosowych</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z nowotworami złośliwymi jednej z zatok przynosowych (tj. czołowa, klinowa, sitowa lub szczęki) lub jamy nosowej; leczenie terapią fotonową, terapią cząstkami naładowanymi lub połączenie terapii fotonowej i cząstkami naładowanymi, badania raportujące wyniki przeżycia, odpowiednie wyniki kliniczne, kontrola guza, powikłania, badania pierwotne (RCT, nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne lub serie przypadków). Brak ograniczeń dot. roku opublikowania do badań nad terapią cząstkami naładowanymi</p>	<p><u>Liczba badań włączonych:</u> 41 badań obserwacyjnych z których wyodrębniono 43 kohorty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PRT: 7</li> <li>• PRT+PHRT: 3</li> <li>• CIRT+PHRT: 2</li> <li>• PHRT: 30</li> <li>• Terapię cząstkami naładowanymi (różne typy): 1</li> </ul> <p>Nie odnaleziono RCT ani innych badań z grupą kontrolną porównujących bezpośrednio terapię cząstkami naładowanymi z terapią fotonową.</p> <p>Terapia cząstkami naładowanymi definiowana jako radioterapia za pomocą wiązki protonów, jonów węgla, jonów helu lub innych naładowanych cząstek. Terapia fotonowa obejmowała</p>

<sup>441</sup> Laprie, A., Hu, Y., Alapetite, C., Carrie, C., Habrand, J. L., Bolle, S., Bondiau, P. Y., Ducassou, A., Huchet, A., Bertozzi, A. I., Perel, Y., Moyal, É., Balosso, J., & radiotherapy committee of SFCE and France Hadron (2015). Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 19(8), 775–789. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.05.028>.

<sup>442</sup> Patel, S. H., Wang, Z., Wong, W. W., Murad, M. H., Buckey, C. R., Mohammed, K., Alahdab, F., Altayar, O., Nabhan, M., Schild, S. E., & Foote, R. L. (2014). Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 15(9), 1027–1038. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70268-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70268-2).

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p>otrzymujących terapię fotonową</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do marca 2014</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> badania dotyczące terapii fotonowej opublikowane przed 1990 r., badania dotyczące chłoniaków, serie przypadków obejmujące mniej niż 5 pacjentów, przeglądy, notatki, listy, erraty, komentarze i opracowania jako streszczenia.</p> <p><u>Interwencja:</u> wszystkie typy radioterapii</p> <p><u>Komparator:</u> nie zdefiniowano</p> <p><u>Typ badań:</u> RCT, badania z grupą kontrolną, badania obserwacyjne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> przeżycie całkowite (OS), kontrola lokoregionalna (LC), przeżycie wolne od progresji (PFS), toksyczność, jakość życia, status funkcjonowania</p>	<p>dowolny rodzaj terapii fotonowej, przy użyciu technik radioterapii dwuwymiarowej (2D), trójwymiarowej (3D) lub z modulacją intensywności.</p> <p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHRT: 286, średni wiek 57,7 lat (44–73), 64% mężczyzn, 57% pacjentów było w zaawansowanym stadium</li> <li>• Terapia cząstkami naładowanymi (różne typy): 1186 pacjentów, średni wiek 59,2 lat (45–73), 57% mężczyzn, 63% pacjentów było w zaawansowanym stadium</li> </ul> <p>Grupa pacjentów otrzymująca PHRT i grupa pacjentów leczona cząstkami naładowanymi istotnie różniły się od siebie pod względem cech demograficzno-klinicznych.</p> <p>Wskazania oceniane w badaniach dotyczących terapii protonowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czerniak błon śluzowych (3 badania)</li> <li>• rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak (5 badań)</li> <li>• rak gruczołowo-torbielowy (i inne drobne nowotwory gruczołów ślinowych) (5 badań)</li> <li>• niezróżnicowane nowotwory, mioepitelialny (2 badania)</li> <li>• niezróżnicowany rak zatok przynosowych (1 badanie)</li> <li>• nerwiak węchowy zarodkowy (5 badań)</li> <li>• rak drobnokomórkowy (1 badanie)</li> <li>• nerwiaka niedojrzałego węchu, pierwotnego guza neuroektodermalnego lub mięsak (1 badanie)</li> </ul> <p><u>Inne:</u></p> <p>Mediana (zakres [IQR]) dawki promieniowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHRT: 61,4 GyE (31–70 [60–67])</li> <li>• Terapia cząstkami naładowanymi (różne typy): 60,1 GyE (48–69 [55–67])</li> <li>• Mediana (zakres [IQR]) okresu obserwacji:</li> <li>• PHRT: 40 mies. (14–97 [28–52])</li> <li>• Terapia cząstkami naładowanymi (różne typy): 38 mies. (5–73 [23–55])</li> </ul> <p>Jakość badań włączonych do przeglądu:</p> <p>W opinii autorów przeglądu jakość metodologiczna włączonych badań była zadowalająca; większość badań raportowała odpowiednią ocenę wyników, obejmowała reprezentatywną próbę pacjentów i miała dopuszczalny czas obserwacji. Stwierdzono, że dostępne dane były obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego i zidentyfikowano błąd selekcji.</p> <p>Nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa dla terapii protonowej wyłącznie, przedstawiono wyniki łączne dla wszystkich typów radioterapii cząstkami naładowanymi w porównaniu do terapii fotonowej.</p>

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
		<p><u>Kluczowe wnioski:</u></p> <p>Porównując do terapii fotonowej, terapia cząstkami naładowanymi może być związana z lepszymi wynikami u pacjentów z nowotworami złośliwymi jamy nosowej i zatok przynosowych. Rekomenduje się przeprowadzenie prospektywnych badań oceniające wyniki raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) i wyniki czynnościowe (ang. <i>functional outcomes</i>).</p>



### 7.1.1.3. Wyniki – skuteczność kliniczna

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki włączonych 10 przeglądów systematycznych. W pierwszej tabeli przedstawiono zestawienie wyników analiz ilościowych (metaanaliz), z kolei w drugiej z pojedynczych badań włączonych do poszczególnych przeglądów, dla których przeprowadzono analizę jakościową. Wyniki przedstawiano dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), kontrola lokalna (LC), przeżycie wolne od progresji (PFS) lub przeżycie wolne od choroby (DFS), jakość życia, przeżycie wolne od odległych przerzutów lub inne. Następnie przedstawiono wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa tj. działania niepożądane oraz toksyczność po różnych rodzajach radioterapii w tym terapii protonami.

#### Skuteczność

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach

Publikacja	Punkt końcowy	Nazwa interwencji	Metaanaliza (l. badań)	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia [95% CI] <sup>3</sup>	Nazwa interwencji	Metaanaliza (l. badań)	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia [95% CI]	Ryzyko względne [95% CI]	Wartość p
<b>Oponiaki mózgu</b>									
<b>Li 2021a</b>	1-roczone OS	PRT+PHRT	1	98% (0,75–1)	CIRT+PHRT	2	99% (0,91–1)	-	0,84
	3-letnie OS	PRT+PHRT	1	79% (0,59–0,91)	PRT	1	85% (0,55–0,96)	-	p dla porównania PRT+PHRT vs PRT vs CIRT+PHRT: <0,05
		PRT+PHRT	1	79% (0,59–0,91)	CIRT+PHRT	1	100% (0,90–1)	-	
		PRT	1	85% (0,55–0,96)	CIRT+PHRT	1	100% (0,90–1)	-	
	5-letnie OS	PRT+PHRT	1	54% (0,23–0,83)	PRT	3	85% (0,72–0,93)	-	p dla porównania PRT+PHRT vs PRT vs CIRT+PHRT: 0,12
		PRT+PHRT	1	54% (0,23–0,83)	CIRT+PHRT	3	72% (0,52–0,86)	-	
		PRT	3	85% (0,72–0,93)	CIRT+PHRT	3	72% (0,52–0,86)	-	
	15-letnie OS	PRT+PHRT	2	87% (0,23–0,99)	CIRT+PRT	1	87% (0,11–1)	-	0,99
	1-roczną LC	PRT+PHRT	1	83% (0,63–0,94)	CIRT+PRT	1	53% (0,37–0,68)	-	<0,01
	2-letnia LC	PRT+PHRT	1	83% (0,63–0,94)	CIRT+PRT	1	33% (0,20–0,50)	-	<0,01
	3-letnia LC	PRT+PHRT	1	62% (0,42–0,97)	PRT	2	94% (0,85–0,98)	-	p dla porównania PRT+PHRT vs PRT vs CIRT+PHRT: <0,01
		PRT+PHRT	1	62% (0,42–0,97)	CIRT+PRT	1	99% (0,9–1)	-	
PRT		2	94% (0,85–0,98)	CIRT+PRT	1	99% (0,9–1)	-		

	5-letnia LC	PRT+PHRT	3	41% (0,21–0,65)	PRT	7	89% (0,80–0,95)	-	p dla porównania PRT+PHRT vs PRT vs CIRT+PHRT: <0,01
		PRT+PHRT	3	41% (0,21–0,65)	CIRT+PRT	1	88% (0,36–0,99)	-	
		PRT	7	89% (0,80–0,95)	CIRT+PRT	1	88% (0,36–0,99)	-	
	8-letnia LC	PRT+PHRT	3	29% (0,14–0,51)	-	-	-	-	-
	10-letnia LC	PRT+PHRT	1	98% (0,86–1)	PRT	1	85% (0,79–0,90)	-	<0,05
<b>Nowotwory wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła</b>									
<b>Patel 2014</b>	OS <sup>2</sup>	PRT	8	0,63 (0,53–0,76)	IMRT	8	0,62 (0,50–0,77)	1,02 (0,77–1,35)	0,890
	5-letnie OS		5	0,66 (0,52–0,85)		4	0,48 (0,38–0,60)	1,39 (0,99–1,94)	0,057
	DFS <sup>2</sup>		2	0,49 (0,21–1,16)		3	0,50 (0,38–0,67)	0,98 (0,40–2,42)	0,970
	5-letnie DFS		1	0,72 (0,59–0,89)		3	0,50 (0,38–0,67)	1,44 (1,01–2,05)	0,045
	LC <sup>2</sup>		7	0,81 (0,71–0,92)		4	0,64 (0,57–0,72)	1,26 (1,05–1,51)	0,011
	5-letnia LC		2	0,43 (0,9–2,10)		2	0,59 (0,52–0,67)	0,73 (0,15–3,58)	0,700
<b>Zhang 2020</b>	OS	PRT	20 <sup>1</sup>	66,2% (57,7–74,6)	CIRT	8 <sup>1</sup>	75,1% (67,1–83,2)	-	<0,0001
		PRT	20 <sup>1</sup>	66,2% (57,7–74,6)	IMRT	18 <sup>1</sup>	63,8% (55,3–72,3)	-	0,358
		CIRT	8 <sup>1</sup>	75,1% (67,1–83,2)	IMRT	18 <sup>1</sup>	63,8% (55,3–72,3)	-	<0,0001
	LS	PRT	14 <sup>1</sup>	72,9% (63,7–82,0)	CIRT	8 <sup>1</sup>	80,2% (73,9–86,5)	-	0,003
		PRT	14 <sup>1</sup>	72,9% (63,7–82,0)	IMRT	18 <sup>1</sup>	67,8% (59,4–76,2)	-	0,083
		CIRT	8 <sup>1</sup>	80,2% (73,9–86,5)	IMRT	18 <sup>1</sup>	67,8% (59,4–76,2)	-	<0,0001
	DMFS	PRT	7 <sup>1</sup>	67,6% (56,2–79,1)	CIRT	3 <sup>1</sup>	76,1% (65,2–86,9)	-	0,020
		PRT	7 <sup>1</sup>	67,6% (56,2–79,1)	IMRT	5 <sup>1</sup>	64,7% (40,9–88,4)	-	0,539
		CIRT	3 <sup>1</sup>	76,1% (65,2–86,9)	IMRT	5 <sup>1</sup>	64,7% (40,9–88,4)	-	0,009
	PFS/DFS	PRT	18 <sup>1</sup>	53,7% (43,7–63,8)	CIRT	5 <sup>1</sup>	54,8% (46,3–63,2)	-	0,687
		PRT	18 <sup>1</sup>	53,7% (43,7–63,8)	IMRT	8 <sup>1</sup>	49,8% (40,4–59,2)	-	0,231
		CIRT	5 <sup>1</sup>	54,8% (46,3–63,2)	IMRT	8 <sup>1</sup>	49,8% (40,4–59,2)	-	0,107

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
<b>Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego, stopień wg WHO I i II</b>							
<b>Delgado-Lópe z 2020</b>	Imber 2019	PRT	Oponiak Stopień WHO: II: N=8, III: N=1	OS (1-roczone): 94% OS (2-letnie): 73%	-	PFS (1-roczone): 80% PFS (2-letnie): 43% Mediana PFS: 22,6 mies.	-
<b>Li 2021a</b>	Gudjonsson 1999	PRT	Oponiak Stopień WHO: II: N=14, Nieznany: N=4	bd.	LC (3-letnia): 100%	-	-
	Hug 2000	PHRT lub PRT+PHRT	Oponiak Stopień WHO: II: N=15, III: N=16	bd.	LC (5-letnia): 50% II st. LC (8-letnia): 19% III st.	-	-
	Vernimmen 2001	PRT	Oponiak Stopień WHO: I: N=23,	bd.	LC (5-letnia): 88%	-	-
	Weber 2004	PRT	Oponiak Stopień WHO: I: N=11, II: N=2	OS (3-letnie): 84,6%	LC (3-letnia): 100%	-	-
	Boskos 2009	PHRT lub PRT+PHRT	Oponiak Stopień WHO: II: N=19, III: N=5	OS (1-roczone): 100% OS (2-letnie): 95,5% OS (3-letnie): 80,4% OS (4-letnie): 65,3% OS (5-letnie): 53,2% OS (8-letnie): 46,6%	LC (1-roczone): 82,9% LC (2-letnia): 82,9% LC (3-letnia): 61,3% LC (4-letnia): 61,3% LC (5-letnia): 46,7% LC (8-letnia): 47,7%	-	-
	Halasz 2011	PRT	Stopień WHO: I: N=50	bd.	LC (3-letnia): 94%	-	-
	Adeberg 2012	PRT+CIRT uzupełniająca	Stopień WHO: I-II: N=85	OS (5-letnie): 81% i 53% dla atypowego lub anaplastycznego	bd.	-	-
	Rieken 2012	PRT+CIRT uzupełniająca	Stopień WHO: I: N=3, II: N=3, III: N=1	OS (FU: Me=4,5 mies.): 100%	LC (FU: Me=4,5 mies.): 100%	-	-
	Slater 2012	PRT	Stopień WHO: Nieznany: N=47	bd.	LC (5-letnia): 99%	-	-

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	Weber 2012	PRT	Stopień WHO: Nieznany: N=39	OS (5-letnie): 82%	LC (5-letnia): 84,6%	-	-
	Combs 2013a	PRT+CIRT uzupełniająca	Stopień WHO: Nieznany: N=107	OS (3-letnie):100%	LC (1-rocza): 54% LC (2-letnia): 33%	-	-
	Murray 2017	PRT	Stopień WHO: I: N=61, II: N=35	OS (5-letnie): 92% i 80% łagodny lub niełagodny	LC (5-letnia): 95% i 69% łagodny lub niełagodny	-	-
	Sanford 2017	PRT+CIRT	Stopień WHO: II: N=44	(OS 15-letnie): 100% (wysoka dawka), 92% (niska dawka)	LC (10-letnia): 99% LC (15-letnia): 91%	-	-
	Vlachogiannis 2017	PRT	Stopień WHO: I: N=170	bd.	LC (5-letnia): 93% LC (10-letnia): 85%	-	-
	EI Shafie 2018a	PRT+CIRT uzupełniająca	Stopień WHO: I: N=60, II: N=70, III: 1 Nieznany: N=42	OS (5-letnie): 96,2% OS (6-letnie): 92%	LC (3-letnia): 100% LC (5-letnia): 96,6%	-	-
	EI Shafie 2018b	PRT+CIRT uzupełniająca	Stopień WHO: I: N=10, II: N=26, III: N=6, Nieznany: N=1	OS (1-roczone): 89,6% OS (2-letnie): 71,4%	LC (1-letnia): 71% LC (2-letnia): 56,5%	-	-
<b>Wu 2019</b>	Boskos 2009	PRT+PHRT	Stopień WHO: II, III: N=24	OS (5-letnie): 53,2%	LC (5-letnia): 46,7%		-
	Chan 2012	PRT+PHRT	Stopień WHO: II, III: N=6	OS (FU: Me=145 mies.): Gr II: 100% Gr III: 0%	LC (FU: Me=145 mies.): 83,3%		-
	Combs 2013	PHRT + CIRT uzupełniająca (36); PRT (176); CIRT (84)	Stopień WHO: II, III: N=36 Pozostałe leczeni pacjenci z innymi nowotworami	-	LC (1-rocza): 54%		-
	Combs 2013	PRT (38); CIRT (17); PHRT + CIRT (15)	Stopień WHO: I N=43 (nie analizowane w niniejszym przeglądzie) II-III N=27	OS (FU: Me=6 mies.): 100%	LC (FU: Me=6 mies.): 81,4%		-
	EI Shafie 2018	PRT (8); CIRT (34)	Stopień WHO: I N=11 (nie analizowane w niniejszym przeglądzie) II-III N=31	Gr II: 238,7 mies. Gr III: 173,6 mies.	LC (1-rocza): 71%		-

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	El Shafie 2018	PRT (2), PHRT + CIRT (6)	Stopień WHO: I, II, III N=8	OS (5-letnie): 96,2% OS (7-letnie): 92%	LC (3-letnia): 100% LC (5-letnia): 96,6%		-
	Hug 2000	PHRT + PRT (16)	Stopień WHO: II, III: N=31	OS (5-letnie): Gr II: 89% Gr III: 51%	LC (5-letnia): 80%		-
	McDonald 2015	PRT	Stopień WHO: II, III: N=22	OS (FU: Me=39 mies.) 100%	LC (5-letnia): 71,1%		-
	Murray 2017	PRT	Stopień WHO: I: N=61 II-III: N=35	OS (5-letnie): 88,2%	LC (5-letnia): 86,4%		-
	Weber 2012	PRT (39)	Stopień WHO: I: N=29 II-III: N=10	OS (5-letnie): 81,8%	LC (5-letnia): 84,8%		-
<b>Czaszkogardlaki (populacja pediatryczna)</b>							
<b>Laprie 2015</b>	Luu 2006	PRT	Pacjenci pediatryczni z czaszkogardlakiem N=16 <sup>443</sup>	OS (FU: M=60,2 mies.): 80% (12/15)		PFS (FU: M=60,2 mies.): 93,3% (14/15)	-
<b>Leroy 2016</b>	Bishop 2014	PRT vs IMRT	Pacjenci pediatryczni z czaszkogardlakiem: N=52	OS (3-letnie): PRT: 94,1% vs IMRT: 96,8% (p=0,742)	-	-	CFFS (3-letni) PT: 67,0% vs IMRT: 76,8% (p=0,994; 95% CI: NR) NFFS (3-letni): PT: 91,7% vs IMRT: 96,4% (p=0,546; 95% CI: NR) Wczesny wzrost torbieli (≤3 mies. po napromienianiu) PT: 4/21 (19%) vs IMRT: 13/31 (42%) (p=0,082) Późny wzrost torbieli (>3 mies. po napromienianiu): PT: 4/21 (19%) vs IMRT: 10/31 (32%) (p=0,353)

<sup>443</sup> Wyniki raportowano dla 15 pacjentów.

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	Laffond 2012	PRT <sup>444</sup>	Pacjenci pediatryczni z czaszkogardlakiem: N=29 <sup>445</sup>	-	-	-	Jakość życia: zadowalająca
	Winkfield 2009	PRT	Pacjenci pediatryczni z czaszkogardlakiem (potwierdzonym w badaniu histopatologicznym): N=24	-	LC (FU: 6–78 mies.): 100%	-	-
<b>Nowotwory złośliwe wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła</b>							
<b>Hwang 2020a</b>	Nakamura 2017	PRT	Nerwiak węchowy zarodkowy: N=42	OS (5-letnie): Kadish stopień A: 100% Kadish stopień B: 86% Kadish stopień C: 76%	-	PFS (5-letnie): Kadish stopień A: 80% Kadish stopień B: 65% Kadish stopień C: 39%	-
	Zenda 2016	PRT	Czerniak błony śluzowej nosa i zatok (ang. <i>sinonasal mucosal melanoma</i> ): N=32	OS (3-letnie): 46,1%	LC (1-rocza): 75,8%	-	-
	Russo 2016	PRT	Rak nosowo-zatokowy (ang. <i>sinonasal cancer</i> ): N=54	OS (2-letnie): 67% OS (5-letnie): 47%	LC (5-letnia): 80%	-	-
	Gunn 2016	PRT	Rak ustnej części gardła (ang. <i>oropharynx cancer</i> ): N=50	OS (2-letnie): 94,5%	-	PFS (2-letnie): 88,6%	-
	Dagan 2016	PRT	Rak nosowo-zatokowy: N=84	OS (3-letnie): 68% - w przypadku manifestacji makroskopowej (ang. <i>gross disease</i> )	LC (3-letnia): 83%	DFS (3-letnie): 63% - w przypadku manifestacji makroskopowej (ang. <i>gross disease</i> )	-
	Blanchard 2016	PRT vs IMRT	Rak ustnej części gardła: N=150	OS (3-letnie):	-	PFS: NS	-

<sup>444</sup> U 28 z 29 pacjentów przeprowadzono zabieg operacyjny (resekcję).

<sup>445</sup> Do badania włączono 34 pacjentów, wyniki raportowano dla 29 pacjentów, 5 pacjentów utracono z obserwacji.

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
				PRT: 94,3% vs IMRT: 89,3% (NS)			
	Herr 2014	PRT, następnie resekcja w obrębie twarzoczaszki	Nerwiak węchowy zarodkowy: N=22 Kadish stopień B: N=10 Kadish stopień C: N=12	OS (5-letnie): Ogółem: 95% Kadish stopień B: 100% Kadish stopień C: 91,3%	-	DFS (5-letnie): ogółem:86% Kadish stopień B: 90% Kadish stopień C: 83%	-
	Fuji 2014	PRT; u większości pacjentów neoadjuwantowa , równoczesna lub adjuwantowa chemioterapia	Czerniak błony śluzowej nosa i zatok: N=20	OS (5-letnie): 51%	LC (5-letnia): 62%	PFS (5-letnie): 38%	-
	Zenda 2011	PRT	Rak nosowo-zatokowy: N=39	OS (3-letnie): 59%	-	PFS (3-letnie): 49%	-
<b>Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych</b>							
<b>Arumugam 2019</b>	Hillbrand 2008, Fuji 2013, Hattangadi 2012, Oshiro 2013, Hill- Kayser 2013	PRT (n=5 badań)	Nerwiak zarodkowy wysokiego ryzyka: N=48, w tym dot. PRT N=46	-	-	-	15 artykułów dostarcza dowodów naukowych, że radioterapia łoża guza (ang. <i>tumour bed</i> ) / guza resztkowego (ang. <i>residual tumour</i> ) może być wartościową opcją terapeutyczną. Postęp techniczny związany z radioterapią protonową może przynosić korzyści pacjentom z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka. Większość badań PRT to małe badania planowania leczenia (ang. <i>planning studies</i> ) o małej próbie lub serie przypadków klinicznych (ang. <i>clinical series</i> ).

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
<b>Hwang 2020a</b>	Indelicato 2018	PRT	Wyściółczak: N=179	OS (3-letnie): 90%	LC (3-letnia): 85%	PFS (3-letnie): 76%	
	Sato 2017	PRT vs IMRT	Wyściółczak: N=79 PRT: N=41 IMRT: N=38	-	-	PFS (3-letnie): IMRT: 60% vs PRT: 82% (p=0,031)	LRFS (3-letnie) IMRT: 63% vs PRT: 88% (p=0,01)
	Indelicato 2017	PRT	Guzy OUN (wyściółczak, glejak o niskim stopniu złośliwości, czaszkogardlak, guz z komórek zarodkowych, oponiak, rdzeniak zarodkowy): N=166	OS (3-letnie): 96%	LC (3-letnia): 91%	PFS (3-letnie): 87%	-
	Weber 2017	PRT	Mięsak Ewinga: N=38	OS (5-letnie): 83%	LC (3-letnia): 82%	-	-
	Yock 2016	PRT	Rdzeniak zarodkowy: N=59	OS (5-letnie): 83%	-	PFS (3-letnie): ogółem 83% grupa standardowego ryzyka: 87% grupa pośredniego i wysokiego ryzyka: 75% PFS (5-letnie): 80%	-
	Ares 2016	PRT	Wyściółczak: N=50, w tym wyściółczak o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (92%)	OS (5-letnie): 84%	LC (5-letnia): 78%	-	-
	Leiser 2016	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy: N=83	OS (5-letnie): 81%	LC (5-letnia): 79%	-	Jakość życia: Poprawa QoL po PRT w porównaniu do poziomu wyjściowego; po 2 latach zmiana istotna statystycznie.



Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	Wray 2016	PRT	Chłoniak Hodgkina: N=22	OS (3-letnie): 94%	-	PFS (3-letnie): 86%	-
	Eaton 2016	PRT, PHRT	Rdzeniak zarodkowy: N=88 PRT: N=45, PHRT: N=43	OS (FU: me=6,2 lat): brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PRT vs PHRT	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (PRT vs PHRT) w odniesieniu do DFS.	Wzory niepowodzenia leczenia nie różniły się pomiędzy grupami.
	Weber 2016	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy: N=39	OS (5-letnie): 73%	-	PFS (5-letnie): 72%	-
	Eaton 2015	PRT	Wyściółczak (ponowne leczenie): N=20 W tym ponowne naświetlanie PRT wznowy miejscowej: N=14	OS (3-letnie): 79%	-	PFS (3-letnie): 28%	-
	Grant 2015	PRT vs PHRT/ERT	Guzy typu śliniankowego (ang. <i>salivary gland tumours</i> ): N=24 PRT: N=13 PHRT/ERT N=11	-	-	-	Nie odnotowano nawrotu choroby ani zgonów w żadnej grupie w okresie obserwacji (medianie okresu obserwacji).
	Gunther 2015	PRT vs IMRT	Wyściółczak: N=72 PRT: N=37 IMRT: N=35	OS (4-letnie): PRT: 88% vs IMRT: 79% (p=0,21)	-	-	-
	Greenberger 2014	PRT	Glejak o niskim stopniu złośliwości: N=32	OS (8-letnie): 100%	-	PFS (8-letnie): 83%	-
	Bishop 2014	PRT, IMRT	Czaszkogardlak: N=52 PRT: N=21 IMRT: N=31	OS (3-letnie): ogółem 96% Brak różnicy pomiędzy grupami PRT vs IMRT	Brak różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do LC	-	-
	Ladra 2014	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy: N=57	OS (5-letnie): 78% Grupa niskiego ryzyka: 100% Grupa pośredniego ryzyka: 70%	LC (5-letnia): 81% Grupa niskiego ryzyka: 93% Grupa pośredniego ryzyka: 77%	-	-

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	McGovern 2014	PRT	Atypowy guz teratoidny/rhabdoidny OUN (ang. <i>atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS</i> ): N=31	Mediana OS: 34 miesiące	-	Mediana PFS: 21 miesiące	-
	Mouw 2014	PRT	Siatkówczak zarodkowy: N=49, liczba leczonych gałek ocznych N= 60	-	-	-	Nie odnotowano zgonów z powodu siatkówczaka zarodkowego oraz rozwoju choroby przerzutowej. Wskaźnik enukleacji oka (wyluszczenie gałki ocznej) był niski – 18%; u pacjentów z wczesną chorobą – 11% oraz u pacjentów z chorobą zaawansowaną – 23%.
	Rombi 2013	PRT	Chrzęstniakomięsak: N=19, Struniak: N=7 Ogółem N=26	OS (5-letnie): Chrzęstniakomięsaki: 89% Struniaki: 75%	LC (5-letnia): Chrzęstniakomięsaki: 81% Struniaki: 80%	-	-
	Macdonald 2013	PRT	Wyściółczak: N=70	OS (3-letnie): 95%	LC (3-letnia): 83%	PFS (3-letnie): 76%	-
	Rombi 2012	PRT	Mięsak Ewinga: N=30	OS (3-letnie): 89%	LC (3-letnia): 86%	-	-
	MacDonald 2011	PRT	Guzy z komórek zarodkowych OUN: N=22 W tym: rozrodczak: N=13, guzy zarodkowe typu „non germinomatous” (ang. <i>non germinomatous germ cell tumour</i> ): N=9	OS (FU: Me=28 mies.): 100%	LC (FU: Me=28 mies.): 100%	PFS (FU: Me=28 mies.): 95%	Brak nawrotów OUN w okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji). Jeden nawrót odległy.
<b>Leroy 2016</b>	Rombi 2013	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Chrzęstniakomięsak podstawy czaszki N=7	OS (5-letnie): 75%	LC (5-letnia): 80%		RcR: 1/7 (14%)

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
		PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące chirurgię	Struniak podstawy czaszki i (para)kręgowy N=19	OS (5-letnie): 89%	LC (5-letnia): 81%		RcR: 2/19 (11%)
	Habrand 2008	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące chirurgię i radioterapię fotonową	Struniak podstawy czaszki i (para)kręgowy N=26	OS (5-letnie): 81% (95% CI: 56-100)		PFS (5-letnie): 77% (95% CI: 59-95)	RcR: 5/26 (19%)
	MacDonald 2013	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Wyściółczak N=70	OS (3-letnie): 95%	LC (3-letnia): 83% LC (5-letnia): 77%	PFS (3-letnie): 76%	DCR (3-letni): 86% DCR (5-letni): 83%
	Amsbaugh 2012	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Wyściółczak N=8	OS (FU: 7–51 mies.): 100%	LC (FU: 7–51 mies.): 100%		EFS (FU: 7–51 mies.): 100%
	Herr 2014	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Nerwiak węchowy zarodkowy N=22	OS (5-letnie): 95,2% (95% CI: 70,7–99,3%)		DFS (5-letnie): 86,4% (95% CI: 63,4–95,4%)	RcR (LR+DR): 6/22 (27%) CR: 13/22 (59%) (od łagodnych do poważnych)

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
	Rombi 2012	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Mięsak Ewinga N=30	OS (3-letnie): 89%	LC (3-letnia): 86%	DFS (FU: Me=38,4 <sup>446</sup> mies.): 21/30 (70%)	DSS (3-letnie): 68% EFS (3-letnie): 60% RcR: 5/30 (17%) CR (ostrych): 100% SM - skumulowana częstość występowania: (2-letnia): 7% (95% CI: 1–19) (3-letnia): 15% (95% CI: 5–32)
	MacDonald 2011	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Rozrodczak OUN N=22	OS (FU:13–97 mies.): 100%		PFS (FU:13–97 mies.): 95%	RcR: LR: 0%; DR: 0% (rozrodczak): 1/9 (11%) (niegerminalne guzy z komórek zarodkowych, ang. <i>nongerminomatous germ cell tumor</i> , NGGCT)
	Greenberger 2014	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Glejak o niskim stopniu złośliwości N=32	OS (8-letnie): 100%		PFS (6-letnie): 89,7% PFS (8-letnie): 82,8%	
	Bian 2013	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Glejak o niskim stopniu złośliwości N=6	OS (FU: 5–95 mies.): 5/6 (83,3%)			RpR: choroba stabilna: 4/6 (66,7%)
	Sethi 2014	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów	Rdzeniak zarodkowy N=109	OS (FU: 1,4–119,2 mies.): 97/109 (89%)			RcR: 16/109 (15%)

<sup>446</sup> Raportowane na podstawie publikacji pierwotnej.

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
		leczenie obejmujące CHT i chirurgię					
	Jimenez 2013	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Rdzeniak zarodkowy N=15	OS (3-letnie): 85,6% <sup>447</sup>		DFS (FU: 3–102 mies.): 13/15 (87%)	
	Moeller 2011	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Rdzeniak zarodkowy N=19				CR (1-roczyzny) (ototoksyczność stopnia 3-4.): 5%
	Ciernik 2011	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Nieresekcyjny kostniakomięsak N=	OS (2-letnie): 84% (95% CI: 69–92) OS (5-letnie): 67% (95% CI: 47–80)	LC (3-letnia): 82% (95% CI: 68–90) LC (5-letnia): 72% (95% CI: 52–84)	DFS (2-letnie): 68% (95% CI: 53–80) DFS (5-letnie): 65% (95% CI: 49–77)	CR: 46/55 (84%) (łagodne do poważnych)
	Mouw 2014	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT	Siatkówczak zarodkowy N=49				RcR: 0% CR: 22%
	Sethi 2014	PRT vs PHRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT	Siatkówczak zarodkowy PRT: N=55 PHRT: N=31				SM (10-letnia skumulowana częstość występowania): PT: 5% (95% CI: 0–21) vs PHRT: 14% (95% CI: 3–31) (p=0,12)

<sup>447</sup> Zgodnie z raportowaną w przeglądzie Leroy 2016 adnotacją przedział ufności podany w badaniu Jimenez 2013 niewiarygodny.

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
							SM (10-letnia skumulowana częstość występowania nowotworów indukowanych radioterapią lub powstałych w polu napromieniania): RPT: 0% (95% CI "nieokreślony") vs PHRT: 14% (95% CI: 3–31) (p=0,015)
	Fukushima 2015	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (moczowo-płciowy/miedniczy) N=5				CoR: 4/5 (80%) CR: 4/5 (80%)
	Ladra 2014	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT i chirurgię	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy N=57	OS (3-letnie): 81% (95% CI: 67–89) OS (5-letnie): 78% (95% CI: 63–87)	LC (3-letnia): 81% (95% CI: 68–90) LC (5-letnia): 81% (95% CI: 68–90)		CR (ostra toksyczność): 35/57 (61%) EFS (3-letnie): 73% (95% CI: 59–83) EFS (5-letnie): 69% (95% CI: 54–81)
	Childs 2012	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (okołooponowy, ang. <i>parameningeal</i> ) N=17	OS (5-letnie): 64% (95% CI: 37–82)			FFS (5 y): 59% (95% CI: 33–79) RcR (L+D): 7/17 (41%)
	Cotter 2011	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (pęcherza moczowego, prostaty) N=7			DFS (FU: 10-90 mies.): 5/7 (71%)	RcR (L): 1/7 (14%) RcR (D): 1/7 (14%) CR: 3/7 (43%)

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
		obejmujące CHT i chirurgię					
	Timmerman 2007	PRT; dodatkowe zróżnicowane wśród pacjentów leczenie obejmujące CHT, radioterapię fotonową i chirurgię	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy N=12 <sup>448</sup>	OS (1-roczone): 90,9% <sup>449</sup> OS (2-letnie): 69,3% <sup>450</sup>		PFS (1-roczone): 81,8% <sup>451</sup> PFS (2-letnie): 71,6% <sup>452</sup>	RpR: choroba stabilna: 6/12; częściowa remisja: 3/12; całkowita remisja: 3/12 RcR (LR): 2/12 (17%)
<b>Laprie 2015</b>	Fuss 1999	PRT	Glejak nerwu wzrokowego u dzieci N=7			Pacjenci przeżyli bez nawrotów lokalnych (ang. <i>recurrence</i> )	
	Hug 2002	PRT	Glejaki o niskim stopniu złośliwości N=27	OS (FU: M=39 mies.): 85%	LC (FU: M=39 mies.): 78%		
	Sethi 2014	PRT (23,4 Gy napromienianie osi mózgowo- rdzeniowej + napromienianie łoży (ang. <i>boost</i> ) 30,4 Gy)	Rdzeniak zarodkowy N=70				11 nawrotów (ang. <i>relapse</i> ) w okresie obserwacji (mediana FU=38 mies.)
		PRT (36 Gy + boost 18 Gy)	Rdzeniak zarodkowy N=28				5 nawrotów (ang. <i>relapse</i> ) w okresie obserwacji (mediana FU=38 mies.)
	Jimenez 2013	PRT (naświetlanie)	Rdzeniak zarodkowy N=12	11 pacjentów przeżyło medianę okresu obserwacji 39 mies.			1 zgon niezwiązany z chorobą

<sup>448</sup> Spośród 16 pacjentów włączonych do badania.

<sup>449</sup> Wartość raportowana dla łącznej liczby pacjentów n=16.

<sup>450</sup> Wartość raportowana dla łącznej liczby pacjentów n=16.

<sup>451</sup> Wartość raportowana dla łącznej liczby pacjentów n=16.

<sup>452</sup> Wartość raportowana dla łącznej liczby pacjentów n=16.

Publikacja	Badanie	Interwencja/ Komparator	Populacja (liczba pacjentów)	Wyniki			
				Przeżycie całkowite (OS)	Kontrola lokalna (LC)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)/ przeżycie wolne od choroby (DFS)	Inne punkty końcowe
		osi-mózgowo-rdzeniowej 21,6 Gy, boost 54 Gy (RBE) + CHT wysokodawkowa					
	MacDonald 2008, 2010, 2013	55,8 Gy (RBE) + CHT u 4 pacjentów	Wyściółczak N=70	OS (3-letnie): 95% OS (3-letnie): 97% (całkowita resekcja, ang. gross total resection GTR) OS (3-letnie): 90% (resekcja subtotalna, ang. subtotal resection, SR)		PFS (3-letnie): 76% GTR: 88% (GTR) SR: 54% (SR)	

CFFS – przeżycie wolne od wznowy torbieli (ang. cystic failure-free survival), CoR – remisja całkowita (ang. complete remission), CR – wskaźnik powikłań (ang. complication rate), DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival), DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów (ang. distant metastasis-free survival), DR – wskaźnik nawrotów odległych (ang. distal recurrence rate), DSS – przeżycie swoiste dla choroby (ang. disease-specific survival), EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival), FFS – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. failure-free survival), ERT – radioterapia elektronowa (ang. electron radiotherapy), FU – okres obserwacji (ang. follow-up), LC – kontrola lokalna (ang. local control), LCR – wskaźnik kontroli miejscowej (ang. local control rate), LR – wskaźnik nawrotów miejscowych (ang. local recurrence rate), LRFS – przeżycie wolne od nawrotu miejscowego (ang. local recurrence free survival), Me – mediana (ang. median), M – średnia (ang. mean), NFFS – przeżycie wolne od wznowy węzłowej (ang. nodular failure-free survival), NS – porównanie nieistotne statystycznie; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PP – pseudoprogresja (ang. pseudoprogression), PR – remisja częściowa (ang. partial remission), QoL – jakość życia (ang. quality of life), RBE – względna skuteczność biologiczna (ang. relative biological effectiveness), RcR – wskaźnik nawrotów (ang. recurrence rate), RpR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. response rate), SM – wtórne nowotwory złośliwe (ang. secondary malignancy).

#### 7.1.1.4. Wyniki – bezpieczeństwo

Tabela 17. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność		
				Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Ostra toksyczność związana z leczeniem <6 mies. (%)	Późna toksyczność związana z leczeniem >6 mies. (%)
<b>Oponiaki mózgu</b>						
Li 2021a	N=18 badań	PRT	Oponiaki I (N=433) lub II (N=138) lub III (N=32) stopnia wg WHO			
				Napady padaczkowe	29,7	0



Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyeczność		
				Toksyeczność skórna	45,1	0
				Neuropatia wzrokowa	6,8	16,7
				Suchość oka	10,3	16,7
				Hipogonadyzm	5,2	33,3
				Bezobjawowa niedoczynność tarczycy	3	33,3
		PRT+PHRT				
				<b>Rodzaj zdarzenia niepożądanego</b>	<b>Ostra toksyczność związana z leczeniem &lt;6 mies. (%)</b>	<b>Późna toksyczność związana z leczeniem &gt;6 mies. (%)</b>
				Utrata wzroku	2	5,6
				Ograniczenie pola widzenia	1	4,8
				Podwójne widzenie	1	3,2
				Wytrzeszcz	1	2,5
				Zapalenie spojówek	2	0
				Inne zaburzenia w obrębie oka	2	4
				Ubytek słuchu	2	7,5
				Szumy uszne	1	4
				Zmiany węchu	1	1,6
				Zmiana smaku	2	0,8
				Dysfagja	0	0,8
				Deficyt neuromotoryczny	1	1,6
				Oslabienie	1	2,4
				Drętwienie twarzy	2	4
				Oslabienie twarzy	2	2,4
				Ataksja	1	4
				Napady padaczkowe	1	0
				Upadek	0	2,4
				Dyzartria	0	0,8
				Ból głowy	9	6,4

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyeczność		
				Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Ostra toksyczność związana z leczeniem <6 mies. (%)	Późna toksyczność związana z leczeniem >6 mies. (%)
				Nudności	12	0
				Zawroty głowy	1	0,8
				Odczucie niepewności postawy lub chodu (Vertigo)	2	2,4
				Omdlenie	1	0
				Depresja	3	0,8
				Deficyty neurologiczne	2	10,4
				Deficyt endokrynologiczny	1	13,6
				Osteoporoza	0	0,8
				Obrzęk mózgu	0	2,4
				Atrofia mózgu	0	0,8
				Zmiany skórne	21	2,4
				Łysienie	12	2,4
				Zmęczenie	13	4,4
		CIRT+PRT/PHRT				
				Łysienie ogniskowe	19,5	0,9
				Zmęczenie	15,3	8,6
				Podrażnienie skóry	10,5	1,8
				Ból głowy	10,1	19,4
				Nudności	7,2	3,4
				Ból zlokalizowany	4,3	5,2
				Deficyty sensoryczne	12	23,7
				Obrzęk limfatyczny	1,5	2,6
				Kserostomia	0,9	3,2
				Zapalenie błon śluzowych	0,8	0,4
				Martwica radiologiczna	0,2	1,3
				Zaburzenia funkcji poznawczych	2,7	9,1

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyeczność		
				Wypadanie włosów	6,8	3,9
				Ubytek słuchu	2,8	9,1
				Zawroty głowy	2,8	3
				Napady padaczkowe	1,5	4
				Zmiana w charakterze	0,2	0
				Łzawienie oczu	0,2	0
				Ostry krwotok	0	0,4
				Niewielkie upośledzenie wzroku	0,7	0
<b>Delgado-López 2020</b>	Imber 2019	PRT	Oponiaki II (N=8) lub III (N=1) stopnia wg WHO	Martwica popromienna u 2 pacjentów (13%) w 6 oraz 16 miesiącu po protonoterapii (u jednego pacjenta symptomatyczna).		
<b>Wu 2019</b>	Boskos 2009	PRT+PHRT	Oponiaki II–III stopnia wg WHO N=24	<b>Rodzaj zdarzenia niepożądanego</b>	<b>Ostra toksyczność &lt;6 mies. (n)</b>	<b>Późna toksyczność &gt;6 mies. (n)</b>
				Napady padaczkowe	1	0
				Łysienie	0	1
				Martwica popromienna	0	1
	Chan 2012	PRT+PHRT	Oponiaki II–III stopnia wg WHO N=6	<b>Rodzaj zdarzenia niepożądanego</b>	<b>Ostra toksyczność &lt;6 mies. (n)</b>	<b>Późna toksyczność &gt;6 mies. (n)</b>
				Napady padaczkowe (1.°)	1	0
				Toksyczność skórna (1.,2.°)	0	6
	Combs 2010	PHRT + CIRT	Oponiaki II–III stopnia N=10	Łysienie (1,2 st.), rumień skórny, zapalenie spojówek, zapalenie błon śluzowych, suchość skóry, ból głowy, nudności (n=brak danych)		
	Hug 2000	PHRT + PRT	Oponiaki II–III stopnia N=31 w tym PRT: N=16	Późna toksyczność (>6 mies.): martwica popromienna neuropatia wzrokowa u 3 pacjentów.		
	McDonald 2015	PRT	Oponiaki II–III stopnia N=22	Zmęczenie (1,2 st.), tymczasowe łysienie, łagodna martwica popromienna, martwica popromienna (3 st.) (n=brak danych)		
<b>Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych</b>						
<b>Hwang 2020a, Hwang 2020b</b>	Indelicato 2018	PRT	Wyściółczak (N=179)	Ostra toksyczność stopnia 2-4: 10%. Późna toksyczność stopnia 2-5, w tym: - 7% niedobory hormonów; - 6% utrata słuchu (nowa); - 3% waskulopatia; - 5.5% toksyczność pnia mózgu (w tym 1 zgon).		

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
	Sato 2017	PRT vs IMRT	Wyściółczak (N=79) PRT (N=41) vs IMRT (N=38)	Waskulopatia (martwica popromienna): 10% (N=8) (5 IMRT, 3 PRT).
	Indelicato 2017	PRT	Guzy OUN (wyściółczak, glejak o niskim stopniu złośliwości, czaszokardlak, guz z komórek zarodkowych, oponiak, rdzeniak zarodkowy) (N=166)	Nowe napady (drgawkowe) (N=3), symptomatyczna waskulopatia (N=3), symptomatyczna martwica pnia mózgu (N=1), nowe wystąpienia utraty słuchu wymagające aparatu słuchowego (N=3).
	Weber 2017	PRT	Mięsak Ewinga (N=38)	Brak przypadków ostrej toksyczności stopnia 3–5. Późna toksyczność stopnia 3 (N=2, kifoskolioza, zaburzenia endokrynne). Brak późnej toksyczności stopnia 4–5.
	Yock 2016	PRT	Rdzeniak zarodkowy (N=59)	Skumulowana liczba przypadków utraty słuchu stopnia 3–4: 16% (5 lat). Spadek IQ o 1,5 punktu na rok. Skumulowana liczba przypadków wsze kich niedoborów neuroendokrynnych: 55% (5 lat). Późna toksyczność stopnia 4 (N=1, udar). Brak przypadków toksyczności stopnia 5.
	Ares 2016	PRT	Wyściółczak (N=50) W tym wyściółczak o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (92%)	Toksyczność stopnia 3–5 (N=3) w tym 1 śmiertelny przypadek martwicy pnia mózgu.
	Leiser 2016	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=83)	Ostra toksyczność stopnia 3: 15%. Późna toksyczność stopnia 3: 18% (głównie oczna). Brak przypadków późnej toksyczności stopnia 4–5. Jeden przypadek nowotworu spowodowanego napromienianiem (kostniakomięsak, pomyślnie uratowany).
	Wray 2016	PRT	Chłoniak Hodgkina (N=22)	Brak przypadków ostrej lub późnej toksyczności stopnia 3–5.
	Eaton 2016	PRT, PHRT	Rdzeniak zarodkowy (N=88) PRT (N=45), PHRT (N=43)	Więcej przypadków nowotworów wtórnych w kohorcie pacjentów PHRT (3 vs 0); ograniczony okres obserwacji. Nie analizowano innych danych dot. toksyczności.
	Weber 2016	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=39)	Późna toksyczność stopnia 3: 8% (N=3, zaćma lub upośledzenie słuchu). Brak przypadków późnej toksyczności stopnia 4–5.
	Eaton 2015	PRT	Wyściółczak (ponowne leczenie) (N=20) Ponowne naświetlanie PRT wznowy miejscowej (N=14)	Toksyczność stopnia 2 (N=3 z 14) ponownie miejscowo leczona PRT.
	Grant 2015	PRT vs PHRT/ERT	Guzy typu śliniankowego (ang. <i>salivary gland tumours</i> ) (N=24)	Więcej przypadków ostrego zapalenia błony śluzowej w grupie PHRT/ERT vs PRT (91% vs 46%, IS).

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
			PRT (N=13) vs PHRT/ERT (N=11)	
	Gunther 2015	PRT vs IMRT	Wyściółczak (N=72) PRT (N=37) vs IMRT (N=35)	PRT (w porównaniu do IMRT) związana była z częstszym występowaniem zmian w badaniu RM. Przewlekłe deficyty neurologiczne (N=3 w grupie PRT). Jeden przypadek toksyczności stopnia 5 (martwica popromienna).
	Greenberger 2014	PRT	Glejak o niskim stopniu złośliwości (N=32)	Brak znaczącego spadku IQ. Analiza w podgrupach wykazała spadek funkcji neurokognitywnych u dzieci <7. r.ż. oraz u pacjentów, którzy otrzymali znaczną dawkę promieniowania do lewego płata skroniowego i/lub hipokampu.
	Bishop 2014	PRT, IMRT	Czaszkogardlak (N=52) PRT (N=21); IMRT (N=31)	Brak istotnych różnic w odniesieniu do późnej toksyczności pomiędzy pacjentami leczonymi PRT vs IMRT.
	Ladra 2014	PRT	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=57)	Ostra toksyczność stopnia 3: 13% (odynofagia lub zapalenie skóry). Późna toksyczność stopnia 3: 7% (jednostronna zaćma, zapalenie ucha, retinopatia). Brak przypadków ostrej lub późnej toksyczności stopnia 4–5.
	McGovern 2014	PRT	Atypowy guz teratoidny/rhabdoidny OUN (ang. <i>atypical teratoid/rhabdoid tumour of CNS</i> ) (N=31)	Ostra toksyczność stopnia 3-4 (N=8). Toksyczność stopnia 5. (N=1) (sepsa po chemioterapii indukcyjnej). Martwica pnia mózgu (16%, N=5) – wszystkie przypadki, u pacjentów którzy otrzymali chemioterapię indukcyjną.
	Mouw 2014	PRT	Siatkówczak zarodkowy (N=49, liczba leczonych gałek ocznych: 60)	W przypadku 12 spośród 60 leczonych gałek ocznych odnotowano wystąpienie toksyczności wymagającej interwencji. E nukleacja w związku z uporczywymi powłaniami w obrębie oka (N=2). Nie stwierdzono przypadków wtórnych nowotworów złośliwych w polu napromieniania (ang. <i>in-field secondary malignancy</i> ).
	Rombi 2013	PRT	Chrzęstniakomięsak (n=19), struniak (n=7) Ogółem (N=26)	Brak przypadków ostrej lub późnej toksyczności stopnia 3–5. Ostra toksyczność stopnia 2 u 46% pacjentów. Późna toksyczność stopnia 2 u 19% pacjentów. Brak przypadków wtórnych nowotworów złośliwych w okresie obserwacji.
	Macdonald 2013	PRT	Wyściółczak (N=70)	Kilka przypadków późnej endokrynnej i słuchowej toksyczności. Neurokognicja zachowana lub poprawa w tym zakresie w okresie obserwacji. Brak wtórnych nowotworów złośliwych. Brak martwicy pnia mózgu.
	Rombi 2012	PRT	Mięsak Ewinga (N=30)	Ostra toksyczność stopnia 4 - zapalenie błony śluzowej (N=1). Późna toksyczność stopnia 3–4 - toksyczność oczna (N=2); Późna toksyczność stopnia 3 -dysfunkcje wewnętrzwydzielnicze (N=2). Późna toksyczność stopnia 4 - upośledzenie słuchu (N=1). Wtórne nowotwory złośliwe (N=4) (wszystkie hematologiczne).
	MacDonald 2011	PRT	Guzy z komórek zarodkowych OUN (N=22) W tym: rozrodczak (n=13), guzy zarodkowe typu „non germinomatous” (ang.	Niedoczynność tarczycy związana z PRT (N=2), niedobory hormonu wzrostu (N=2). Brak deficytów w testach neurokognitywnych lub słuchowych.

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
			<i>non germinomatous germ cell tumour</i> (n=9)	
<b>Hwang 2020b</b>	Pulsifer 2018	PRT (napromienianie ograniczone do tkanki nowotworu, napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej)	Guzy mózgu (N=155) PRT - napromienianie ograniczone do tkanki nowotworu: (61%, N=95), PRT - napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej: (39%, N=60)	Średnie wartości IQ obniżone z 105,4 punktów do 102,5 punktów; znaczący spadek tylko w grupie młodszych pacjentów, u których zastosowano napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej.
	Bass 2018	PRT	Czaszkogardłaki (N=74)	Utrata słuchu: - konwencjonalny zakres częstotliwości (ang. <i>conventional frequency</i> , CF) – nie obserwowano, - zakres rozszerzony wysokiej częstotliwości (ang. <i>extended high frequency</i> , EHF) – odnotowano osłabienie słuchu u 9 pacjentów, - zakres CF i EHF – osłabienie słuchu odnotowano u 15 pacjentów.
	Gentile 2018	PRT	Guzy tylnej części dołu (czaszki) (ang. <i>posterior fossa tumours</i> ) (N=216) W tym: rdzeniak zarodkowy (N=154), wyściółczak (N=56), atypowy guz teratoidny/rhabdoidny (N=6)	Uszkodzenia pnia mózgu 2,3% (N=5) (w grupie wszystkich pacjentów), w tym: - Rdzeniak zarodkowy: 1,9%, - Wyściółczak: 3,6% (ependymoma), Atypowy guz teratoidny/rhabdoidny: 0%, 5-letnia skumulowana liczba przypadków wynosiła 2%.
	Paulino 2018	PRT vs IMRT	Rdzeniak zarodkowy (N=84) PRT (N=38) vs IMRT (N=46)	Średnia dawka napromieniania ślimaka była niższa u pacjentów leczonych PRT. Nie odnotowano różnic dot. występowania ototoksyczności stopnia 3–4 w odniesieniu do sposobu leczenia z zastosowaniem RT (17,3% PRT vs 20,9% IMRT, p=0,56).
	Ventura 2018	PRT	Guzy mózgu (N=65)	U dzieci, które przeszły leczenie z zastosowaniem PRT obserwowano relatywne utrzymanie poziomu inteligencji (ang. <i>relatively intact intelligence</i> ), umiejętności akademickich i szkolnej, związanej ze zdrowiem jakości życia (ang. <i>school-based health-related QoL</i> ) 3 lata po zakończeniu leczenia. Jakkolwiek dzieci te były narażone na ryzyko zmniejszonej prędkości przetwarzania.
	Kralik 2017	PRT	Guzy mózgu (N=75): W tym: rdzeniak zarodkowy (N=25), czaszkogardłak (N=14), gwiaździak włosowatokomórkowy (N=10)	Popromienna waskulopatia dużych naczyń mózgowych (ang. <i>radiation-induced large vessel cerebral vasculopathy</i> , RLVCV) występowała u 6,7% pacjentów (N=5); mediana czasu od zakończenia PRT: 1,5 roku. U 4 z 5 pacjentów z RLVCV odnotowano ostry udar. Średnia dawka napromieniania dużych naczyń nie była istotnym czynnikiem ryzyka.
	Antonini 2017	PRT (napromienianie	Guzy mózgu (N=39)	U ozdrowieńców (ang. <i>survivors</i> ) leczonych PRT napromienianiem ograniczonym do tkanki nowotworu uwaga, prędkość przetwarzania i funkcje wykonawcze nie różniły się od norm populacyjnych. W grupie

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
		ograniczone do tkanki nowotworu, napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej)	PRT napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej: (N=21); PRT napromienianie ograniczone do tkanki nowotworu: (N=18)	pacjentów z napromieniowaniem PRT osi mózgowo-rdzeniowej relatywne osłabienie odnotowano w odniesieniu do funkcji wykonawczych i prędkości przetwarzania.
	Fukushima 2017	PRT	Nowotwory złośliwe mózgu, głowy lub szyi (N=60)	53% (N=32) pacjentów żyło w momencie oceny wyników. Wyniki oceny QoL były powyżej średniej wyników dla przeciętnych japońskich dzieci w wieku szkolnym i nastolatków. QoL korelowała z dłuższym czasem od zakończenia leczenia (p=0,006).
	Mizumoto 2017	PRT	Różne guzy u dzieci (N=343)	5-, 10- i 20-letnie wskaźniki toksyczności stopnia 2+ wyniosły odpowiednio 18%, 35% i 45%, wskaźniki toksyczności stopnia 3+ wyniosły odpowiednio 6%, 17% i 17%. 10- i 20-letnie skumulowane wskaźniki dla wszystkich wtórnych nowotworów złośliwych wyniosły 8% oraz 16%.
	Kahalley 2016	PRT vs 3D CRT lub IMRT PHRT	Guzy mózgu (N=150) PRT (N=90) vs 3D CRT lub IMRT PHRT (N=60)	Nie odnotowano zmiany w poziomie IQ z upływem czasu u pacjentów leczonych PRT (p=0,130). Poziom IQ spadał o 1,1 punktu na rok u pacjentów leczonych PHRT (p= 0,004). U pacjentów leczonych napromienianiem ograniczonym do tkanki nowotworu, poziom IQ pozostał stały w grupie PRT (p=0,401) ale malał w grupie PHRT o 1,57 punktu na rok (p=0,026). Nie odnotowano znaczącej różnicy w odniesieniu do spadku poziomu IQ pomiędzy metodami leczenia.
	Eaton 2016	PRT vs 3D CRT lub IMRT PHRT	Rdzeniak zarodkowy (N=77) PRT (N=40) vs 3D CRT lub IMRT PHRT (N=37)	PRT była związana z redukcją ryzyka niedoczynności tarczycy (23% vs 69%, p<0,001), niedoborem hormonów płciowych (3% vs 19%, p=0,025) i koniecznością stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (55% vs 78%, p=0,030).
	Pulsifer 2015	PRT (napromienianie ograniczone do tkanki nowotworu, napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej)	Guzy OUN (N=60) PRT napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej: (46,7%, N=28), PRT napromienianie ograniczone do tkanki nowotworu: (53,3%, N=32)	Nie zaobserwowano istotnych zmian w odniesieniu do oceny IQ, rozumienia werbalnego, rozumowania percepcyjnego/organizacji percepcyjnej lub pamięci operacyjnej. Prędkość przetwarzania malała znacząco; znacznie większy spadek u osób <12. r.ż. i osób z najwyższymi poziomami wyjściowymi.
	Bolling 2015	PHRT, PRT, ERT	Guzy głowy i szyi (N=138) W tym chłoniak Hodgkina (N=66), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=40), rak jamy nosowo-gardłowej (N=7), inne PHRT (N=105), PRT (N=27), ERT (N=3)	OR w grupie pacjentów leczonych PRT wyniósł 0,12 (p=0,002) z uwagi na ostre efekty uboczne ze strony gruczołów ślinowych, niezależne od maksymalnej dawki napromieniania gruczołów ślinowych. W odniesieniu do ostrej toksyczności dotyczącej śluzówki nie obserwowano istotnych różnic.

Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
	Yock 2014	PRT vs PHRT	Guzy mózgu (N=120) W tym: rdzeniak zarodkowy (N=48), glejak o wysokim stopniu złośliwości (N=27), glejak o niskim stopniu złośliwości (N=18) PRT (N=57) vs PHRT (N=63)	Wartości punktowe oceny QoL dla PRT, PHRT, norm populacyjnych różniły się istotnie statystycznie (odpowiednio 75,9; 65,4 i 80,9; p=0,002; p=0,024; p<0.001). Wartości w grupie PRT były o 10,3 i 10,5 punktu wyższe niż w grupie PHRT w domenach fizycznej i psychospołecznej (p=0,015; p=0,001).
	Indelicato 2014	PRT	Guzy mózgu lub podstawy czaszki (N=313) (Wyściółczak, czaszkiogardlak, glejak o niskim stopniu złośliwości, inne)	2-letnia skumulowana liczba przypadków toksyczności dotyczącej pnia mózgu wynosiła 3,8%. 2-letnia skumulowana liczba przypadków toksyczności stopnia $\geq 3$ wynosiła 2,1%. W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano następujące czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem toksyczności: wiek <5 lat, lokalizacja guza w tylnej części czaszki i specyficzne parametry dozymetryczne (np. dawki dla pnia mózgu Dmax >56,6 Gy).
	Sethi 2014	PRT vs 3D CRT/IMRT/SRS	Siatkówczak zarodkowy (N=86) PRT (N=55) vs 3D CRT/IMRT/SRS (N=31)	10-letnia skumulowana liczba przypadków wtórnych nowotworów złośliwych w polu naświetlania znacząco różniła się pomiędzy grupami pacjentów leczonych PRT i PHRT (0% vs 14%; p=0,015). 10-letnia skumulowana liczba przypadków wszystkich wtórnych nowotworów złośliwych również różniła się pomiędzy grupami - różnica na granicy istotności statystycznej (5% vs 14%; p=0,12).
	Kuhlthau 2012	PRT	Guzy mózgu (rdzeniak zarodkowy, prymitywny nowotwór neuroektodermalny, wyściółczak, glejak o wysokim stopniu złośliwości, glejak o niskim stopniu złośliwości, inne) (N=142)	Poprawa HRQoL po leczeniu PRT (wzrost od 67 punktów na początku radioterapii do 76,5 punktów 3 lata po radioterapii). Zmiana była istotna statystycznie zarówno w odniesieniu do wszystkich pacjentów jak i w podgrupie pacjentów, u których zastosowano napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej.
	Laffond 2012	PRT	Czaszkiogardlaki (N=29)	QoL raportowana przez pacjentów (ang. <i>self-reported</i> ) mieściła się w normie. QoL raportowana przez rodziców pacjentów (ang. <i>parent proxy reported QoL considering the patient</i> ) była niższa niż raportowana przez pacjentów. 24–38% rodziców raportowała zaburzenia funkcji wykonawczych. W zależności od nastroju, 50% pacjentów raportowała od łagodnych do umiarkowanych objawów depresji.
<b>Nowotwory wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła</b>				
<b>Hwang 2020a, Hwang 2020b</b>	Nakamura 2017	PRT	Nerwiak węchowy zarodkowy (N=42)	Toksyczność późna stopnia 3–4: 14% - zaburzenia widzenia, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. <i>liquorrhea</i> ), zaćma.
	Zenda 2016	PRT	Czerniak błony śluzowej nosa i zatok (ang.	Toksyczność ostra stopnia 3: 16%. Brak przypadków toksyczności stopnia 4–5.



Publikacja	Badanie	Interwencja vs komparator	Populacja	Toksyczność
			<i>sinonasal mucosal melanoma</i> ) (N=32)	
	Russo 2016	PRT	Rak nosowo-zatokowy (ang. <i>sinonasal cancer</i> ) (N=54)	Toksyczność stopnia 3-4: 28%. Brak przypadków toksyczności stopnia 5.
	Gunn 2016	PRT	Rak ustnej części gardła (ang. <i>oropharynx cancer</i> ) (N=50)	Toksyczność ostra stopnia 3 - zapalenie błony śluzowej: 58%. Toksyczność późna stopnia 3 - dysfagia: 12%. Brak przypadków toksyczności stopnia 4/5.
	Dagan 2016	PRT	Rak nosowo-zatokowy (ang. <i>sinonasal cancer</i> ) (N=84)	Toksyczność późna stopnia 3–5: 24% (w tym 3 zgony związane z leczeniem).
	Blanchard 2016	PRT vs IMRT	Rak ustnej części gardła (ang. <i>oropharynx cancer</i> ) (N=150)	Brak różnic w odniesieniu do toksyczności ostrej stopnia 3. PRT związana z istotną statystycznie redukcją wskaźnika stosowania rurki gastrostomijnej i utraty masy ciała (stopnia 3) w 3. i 12. miesiącu obserwacji.
	Herr 2014	PRT, następnie resekcja w obrębie twarzoczaszki	Nerwiak węchowy zarodkowy (N=22) Kadish stopień B (N=10) Kadish stopień C (N=12)	Toksyczność późna stopnia 4 (N=1, ślepotą ipsilateralną). Późna toksyczność stopnia 3: 23%.
	Fuji 2014	PRT; u większości pacjentów neoadjuwantowa, równoczesna lub adjuwantowa chemioterapia	Czerniak błony śluzowej nosa i zatok (ang. <i>sinonasal mucosal melanoma</i> ) (N=20).	Ostra toksyczność stopnia 3 - zapalenie błony śluzowej: 25%. Ostra toksyczność stopnia 3 - zapalenie skóry: 5%. Ostra toksyczność stopnia 4 (N=1). Brak przypadków późnej toksyczności stopnia 3. Późna toksyczność stopnia 4 (N=1, zaburzenia nerwu wzrokowego).
	Zenda 2011	PRT	Rak nosowo-zatokowy (ang. <i>sinonasal cancer</i> ) (N=39)	Brak przypadków ostrej toksyczności stopnia 3–5. Późna toksyczność stopnia 3–5: 13% (w tym 1 zgon związany z leczeniem).
<b>Hwang 2020b</b>	Zhang 2017	IMRT vs IMPT	Rak ustnej części gardła (N=584) IMRT (N=534) vs IMPT (N=50)	Niższe dawki na obszar zuchwy z IMPT ( $p<0,001$ ). Mniejsza liczba przypadków martwicy popromiennej kości (ang. <i>osteoradionecrosis</i> ) (2% vs 7.7%) i niższy stopień nasilenia (stopień 1 vs 1–4) z IMPT.
	Zenda 2015	PRT	Nowotwory jamy nosowej, zatok przynosowych lub naciekające podstawę czaszki (N=90)	Mediana czasu do wystąpienia późnej toksyczności stopnia 2+ wynosiła 39,2 miesiący. Toksyczność mogła wystąpić >5 lat po PRT (N=3). Późna toksyczność stopnia 3 (19%, N=17); Późna toksyczność stopnia 4 (7%, N=6).

### 7.1.1.5. Ograniczenia dowodów naukowych

Zidentyfikowano następujące ograniczenia i niepewności zebranego materiału dowodowego:

- przeglądy systematyczne obejmowały zróżnicowane interwencje, typy badań i jednostki chorobowe,
- badania włączane do przeglądów systematycznych były niskiej jakości, najczęściej bez grupy kontrolnej,
- krótki okres obserwacji w badaniach pierwotnych,
- populacja analizowana w badaniach niejednorodna (nowotwory o różnej lokalizacji i histologii, o różnym stopniu zaawansowania),
- niewielka liczebność populacji w badaniach klinicznych włączanych do przeglądów,
- w wielu badaniach brak definicji ocenianych punktów końcowych.

### 7.1.2. Badania pierwotne

#### 7.1.2.1. Metodyka

Ze względu na ograniczone dane naukowe lub ich brak jakie odnaleziono na etapie przeglądu badań wtórnych (przeглядów systematycznych) dla wybranych wskazań przeprowadzono wyszukiwania badań pierwotnych.

W dniach 12.08.2021, 14.09.2021, 29.09.2021, 18.10.2021, 27.10.2021, analityk Agencji przeprowadził przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej radioterapii protonowej we wskazaniach przewidzianych w zleceniu MZ dla których nie odnaleziono wystarczających dowodów naukowych w badaniach wtórnych. Przegląd wykonano w bazach: Medline *via* Ovid, Embase *via* Ovid, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Do niniejszej analizy klinicznej włączano badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia

<b>Populacja docelowa</b>	Pacjenci leczeni radioterapią protonową zgodnie ze wskazanymi: <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Czaszkogardłaki</b> dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2).</li><li>• <b>Mięsaki oczodołu</b> dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6).</li><li>• <b>Chłoniaki oczodołu</b> dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6).</li><li>• <b>Gruźlak przysadki mózgowej</b> dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1).</li><li>• <b>Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego</b> dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)</li><li>• <b>Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze</b> dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39)</li><li>• <b>Nowotwory złośliwe</b> dzieci i wieku dorosłego, o <b>różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła</b>, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne)</li></ul>
<b>Interwencja</b>	Radioterapia protonowa
<b>Komparator</b>	Nie ograniczano
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite (OS)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba zgonów</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• Kontrola miejscowa (LC)</li> <li>• Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)</li> <li>• Profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Metodyka badań klinicznych</b>	<p>Badania eksperymentalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania z grupą kontrolną z randomizacją</li> <li>• Badania z grupą kontrolną bez randomizacji</li> </ul> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną</li> <li>• Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną</li> <li>• Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną</li> </ul> <p>Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)</p> <p>Badania opisowe: Seria przypadków <math>\geq 5</math> pacjentów</p>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski. Wykluczono publikacje dotyczące dozymetrii.

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wyłączenia. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, w drugim etapie dokonano selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka). Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (Zał. 4).

### 7.1.2.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

1. **Czaszkogardlaki** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2; Priorytet 1)

**Tabela 19. Charakterystyka badań pierwotnych dot. czaszkogardlaków**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Fitzek 2006</b><sup>453</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena przeżycia całkowitego, kontroli lokalnej choroby oraz jakości życia u pacjentów z czaszkogardlakiem poprzez zastosowanie terapii protonowej samodzielnie lub w połączeniu z promieniami rentgenowskimi Me<sup>454</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej</li> <li>- program badawczy między dwoma ośrodkami</li> <li>- pacjenci leczeni protonoterapią w latach 1981-1988</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z czaszkogardlakiem – udokumentowany histopatologicznie nawrót choroby po zabiegu chirurgicznym (n=6) lub po częściowej resekcji guza/biopsja wycinająca (n=9)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 31,2 lata (zakres 8,2–53,2 lata), przeważającą część stanowi populacja dorosłych (dzieci: n=5), mediana wieku w grupie dorosłych: 36,2 lata, mediana wieku w grupie dzieci: 15,9</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 15</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> Leczenie chirurgiczne całościowe lub częściowa</p>	<p><u>Interwencja:</u> Terapia protonowa z zastosowaniem techniki konformalnej radioterapii trójwymiarowej (n=5) lub połączenie terapii protonowej z fotonową (dawka 160 MeV) (n=10). Mediana dawki promieniowania ogółem = 56,9 CGE (zakres: 53,4–67,5), mediana dawki protonów=26,9 CGE (zakres: 11,5–67,5)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- kontrola lokalna choroby</li> <li>- ocena okulistyczna i endokrynologiczna</li> <li>- jakość życia</li> <li>- toksyczność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja mieszana dzieci i dorosłych</li> <li>- mała liczebność populacji</li> <li>- badanie jednoramienne</li> <li>- brak możliwości dokładnego określenia przyczyny zaburzeń neurologicznych w przypadku zastosowania wcześniejszego leczenia chirurgicznego oraz radioterapii</li> </ul>

<sup>453</sup> Fitzek, M. M., Linggood, R. M., Adams, J., & Munzenrider, J. E. (2006). Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 64(5), 1348–1354. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.034>.

<sup>454</sup> Oznaczenie jednostki: megaelektronowolt.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>resekcja guza/biopsja wycinająca hormonalna terapia zastępcza poprzedzająca radioterapię (n=13)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów żyjących (n=11):13,1</p>			
<p><b>Rutenberg 2020<sup>455</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Zastosowanie terapii protonowej techniką podwójnie rozproszonej wiązki u pacjentów z rozpoznanyam czaszkogardlakiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- seria przypadków</li> <li>- analiza retrospektywna</li> <li>- badanie jednośrodkowe</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  Pacjenci <math>\geq 22</math>. r.ż. z rozpoznanyam czaszkogardlakiem po wcześniejszym niedoszczętnym leczeniu lub nawrocie choroby, nieleczeni uprzednio radioterapią</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci poniżej 22 r.ż.</p> <p><u>Mediana wieku:</u> mediana wieku w momencie rozpoznania: 26 lat (zakres: 19–53), mediana w momencie leczenia wynosiła 28 lat (zakres: 22–53)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=14</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> leczenie chirurgiczne przed zastosowaniem radioterapii (n=14)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u>  - obserwacja kliniczna 29 miesięcy</p>	<p><u>Interwencja:</u>  Terapia protonowa podwójnie rozproszoną dawką 54 GyRBE  Radioterapia adjuwantowa (n=11)  Radioterapia definitywna (n=3)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja guza</li> <li>- kontrola choroby</li> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- odpowiedź wolumetryczna guza (ang. <i>volumetric tumor response</i>)</li> <li>- ostra lub późna toksyczność oraz powikłania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie jednośrodkowe, typu opis serii przypadków</li> <li>- retrospektywny charakter badania</li> <li>- mała liczebność populacji</li> </ul>

<sup>455</sup> Rutenberg, M. S., Rotondo, R. L., Rao, D., Holtzman, A. L., Indelicato, D. J., Huh, S., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2020). Clinical outcomes following proton therapy for adult craniopharyngioma: a single-institution cohort study. *Journal of neuro-oncology*, 147(2), 387–395. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03432-9>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		- obserwacja radiograficzna: 26 miesięcy			

2. **Mięsaki oczodołu** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

Tabela 20. Charakterystyka badań pierwotnych dot. mięsaków oczodołu

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Casey 2019</b><sup>456</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant <i>National Institutes of Health</i> P30 CA 008748</p> <p><u>Cel:</u> Cel główny: analiza wyników kontroli miejscowej i przeżycia po napromienianiu fotonami w porównaniu z protonami u pacjentów pediatrycznych z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym głowy i szyi; Cel drugorzędowy: analiza wpływu dawki cyklofosfamidu na wyniki choroby.</p>	<p>- badanie kohortowe retrospektywne</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni radykalną chemioradioterapią od 2000 do 2018 roku: pacjenci leczeni od stycznia 2000 r. do czerwca 2013 r. otrzymywali IMRT, natomiast pacjenci leczeni od lipca 2013 r. do czerwca 2018 r. otrzymywali terapię protonową (oprócz 4 pacjentów, którzy nie otrzymali terapii protonowej z powodu barier logistycznych i/lub zdrowotnych uniemożliwiających podróż do centrum protonowego)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z <b>mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym</b> głowy i szyi n=76 z lokalizacją guza: okołoponową n=59 (78%), <b>oczodoł n=9 (12%)</b>, inne obszary głowy i szyi n=8 (10%)</p> <p>Populacja pediatryczna (≤25. r.ż.)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 76</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 7 lat (zakres 3–22) w kohorcie protonowej oraz 8 lat (zakres 2–25) w kohorcie IMRT</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> - radykalna radioterapia (n=71) lub resekcja chirurgiczna oraz uzupełniająca radioterapia (n=5); łącznie 51 pacjentów (67%) otrzymało IMRT a 25 (33%) terapię protonową - chemioterapia: 37 pacjentów (48%) otrzymało chemioterapię w trakcie lub zgodnie z protokołami COG; 24 pacjentów (32%) było leczonych schematem składającym się z irynotekanu, karboplatyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, ifosfamidu i etopozydu; 5 pacjentów (7%) było leczonych zgodnie z protokołami europejskimi; pozostali pacjenci (n=3) otrzymywali</p>	<p><u>Interwencja:</u> Definitywna radioterapia - terapia protonowa</p> <p><u>Komparator:</u> Definitywna radioterapia - terapia fotonowa</p>	<p>- wznowa miejscowa (ang. <i>local failure</i>)</p> <p>- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)</p> <p>- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)</p> <p>- ostra toksyczność (ang. <i>acute toxicity</i>)</p>	<p>- badanie retrospektywne</p> <p>- mała liczba zdarzeń</p> <p>- brak randomizacji grup: grupy otrzymującej protony w porównaniu z IMRT oraz standardowa lub zmniejszona dawka chemioterapii</p> <p>- ocena wyników dot. przeżycia i kontroli choroby dla łącznej grupy 76 pacjentów</p> <p>- pacjenci w grupach PRT i IMRT różnili się istotnie statystycznie w odniesieniu do histologii nowotworów (wyższy odsetek zmian o histologii embrionalnej w grupie PRT, p=0,01) oraz w odniesieniu do przyjmowanej w cyklu dawki cyklofosfamidu (wyższy odsetek pacjentów przyjmujących zredukowaną dawkę</p>

<sup>456</sup> Casey, D. L., Wexler, L. H., & Wolden, S. L. (2019). Worse Outcomes for Head and Neck Rhabdomyosarcoma Secondary to Reduced-Dose Cyclophosphamide. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 103(5), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.049>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>kombinację standardowych środków chemioterapeutycznych poza protokołem.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 2 lata (zakres 0,5–5) dla terapii protonowej oraz mediana 10 lat (zakres 1–17) dla terapii fotonowej</p>			<p>w grupie PRT, p&lt;0,0001). W badaniu nie raportowano istotnego statystycznie związku tych zmiennych z częstością występowania LF.</p>
<p><b>Indelicato 2019</b><sup>457</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena postępu choroby oraz toksyczności po zastosowaniu protonoterapii w leczeniu stadium I wg COG, stadium III wg IRS zarodkowego mięśniakomięśaka prążkowanokomórkowego oczodołu u dzieci poniżej 21 r.ż. (n=30)</p>	<p>- badanie prospektywne</p> <p>- seria przypadków</p> <p>- badanie jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni protonoterapią w okresie wrzesień 2006–październik 2008 kolejno włączani do badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci z zarodkowym <b>mięśniakomięśakiem prążkowanokomórkowym oczodołu</b> stadium I wg COG<sup>458</sup>, stadium III wg IRS<sup>459</sup></p> <p><b>Populacja pediatryczna (≤21. r.ż.)</b></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> uprzednia radioterapia</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 30</p> <p><u>Mediana wieku:</u> w czasie napromieniania 4,8 lat (zakres 1–11,4), 19 chłopców, 11 dziewczynek</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> chemioterapia indukcyjna<sup>460</sup> (2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii, 2 z chorobą stabilną, 26 z częściową odpowiedzią)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> przewidywany, minimalny czas obserwacji po PRT: 6 mies. mediana 4 lata (zakres 0,50–9,5)</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Terapia protonowa, 45 Gy (RBE) – dwie sekwencyjne frakcje 36 i 9 Gy (RBE)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie całkowite</p> <p>- przeżycie wolne od choroby (progresji)</p> <p>- kontrola choroby</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- małe badanie bez grupy kontrolnej</p> <p>- późne działania niepożądane mogą ujawnić się po raportowanej 4,8-letniej medianie obserwacji.</p>
<b>Yock 2005</b> <sup>461</sup>	- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<u>Interwencja:</u>	Kontrola choroby:	- małe badanie bez grupy kontrolnej

<sup>457</sup> Indelicato, D. J., Rotondo, R. L., Mailhot Vega, R. B., Uezono, H., Bradfield, S., Agarwal, V., Hol, M. L., & Bradley, J. A. (2019). 45 GyRBE for group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 58(10), 1404–1409. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1627412>.

<sup>458</sup> Children's Oncology Group.

<sup>459</sup> International Rhabdomyosarcoma Study Group.

<sup>460</sup> U 21 pacjentów CHT oparta na ifosfamidzie oraz u 9 pacjentów oparta na cyklofosfamidzie w niskich dawkach.

<sup>461</sup> Yock, T., Schneider, R., Friedmann, A., Adams, J., Fullerton, B., & Tarbell, N. (2005). Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63(4), 1161–1168. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.052> Vh.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Źródła finansowania:</u> grant 5 <i>National Institutes of Health/National Cancer Institute</i> PO1 CA 21239-26.</p> <p><u>Cel:</u> Wykazanie dawki ochronnej (ang. <i>dose savings</i>) dla struktur oczodołu, przydatków i OUN przy użyciu protonów oraz przedstawienie późnych efektów i porównanie zebranych wyników z danymi literaturowymi.</p>	<p>- jednoosrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni napromienianiem protonowym w latach 1995–2001</p>	<p>Pacjenci z <b>mięśniakomięsakiem prądkowokomórkowym (ang. <i>rhabdomyosarcoma, RMS</i>) oczodołu</b> n=7</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 7</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 7,6 lat (zakres 5,4–8,4), 5 chłopców, 2 dziewczynki</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 6,3 lat (zakres 3,5–9,7)</p>	<p>Protonoterapia (mediana dawki 46,6 CGE<sup>462</sup>) ze standardową chemioterapią +/- radioterapią konformalna fotonowa 3D (n=3/7)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- brak objawów choroby (ang. <i>no evidence of disease, NED</i>),</p> <p>- wznowa miejscowa (ang. <i>local failure, LF</i>)</p> <p>- wznowa odległa (ang. <i>distant failure, DF</i>)</p>	<p>- badanie retrospektywne</p> <p>- 3 pacjentów otrzymało do 20% leczenia fotonami z powodu innych wymagań protokołu leczenia <i>Harvard Cyclotron</i> w okresie ich leczenia</p>

### 3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

Tabela 21. Charakterystyka badań pierwotnych dot. chłoniaków oczodołu

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Sachsman 2015</b><sup>463</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena kontroli choroby, toksyczności i dawki promieniowania dostarczonej do różnych narządów krytycznych</p>	<p>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej</p> <p>- jednoosrodkowe</p> <p>- pacjenci włączani kolejno do badania w okresie od stycznia 2008 do stycznia 2014 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci z chłoniakiem nie-Hodgkina:</p> <p><b>Indolentny chłoniak oczodołu n=4 pacjenci w wieku 48-56 lat</b></p> <p>Chłoniak z komórek B, śródpiersiowy n=3</p> <p>Chłoniak plazmablastyczny n=2</p> <p>Chłoniak z komórek NK/T n=2</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 11</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Radioterapia definitywna n=6 (w tym 4 pacjentów z chłoniakiem nie-Hodgkina oczodołu)</p> <p>Radioterapia konsolidacyjna n=5</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie całkowite</p> <p>- kontrola lokalna choroby</p> <p>- ostra i późna toksyczność</p>	<p>- małe badanie bez grupy kontrolnej</p> <p>- kohorta obejmowała pacjentów z różną pierwotną lokalizacją choroby i różną histologią</p>

<sup>462</sup> Cobalt Gray Equivalent.

<sup>463</sup> Sachsman, S., Flampouri, S., Li, Z., Lynch, J., Mendenhall, N. P., & Hoppe, B. S. (2015). Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 56(9), 2608–2612. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1014364>.



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
poprzez zastosowanie terapii protonowej samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią w kohorcie kolejno leczonych pacjentów z NHL.		<p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>CHT +/- rytuksymab u wybranych pacjentów, Spośród 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu, żaden nie otrzymywał upřednio CHT, jeden pacjent otrzymywał rytuksymab</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 38 miesięcy</p>			

NHL – (ang. non-Hodgkin lymphoma) chłoniak nie-Hodgkina

4. **Gruzołaki przysadki mózgowej** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1; Priorytet 2)

Tabela 22. Charakterystyka badań pierwotnych dot. gruczolaków przysadki mózgowej

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Kennedy 2015<sup>464</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie wyników klinicznych, toksyczności i dozymetrii terapii protonowej gruczolaka przysadki</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- seria przypadków</li> <li>- jednoośrodkowe</li> <li>- pacjenci leczeni (z zamiarem wyleczenia) protonoterapią w latach 2007–2013</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci z <b>łagodnym gruczolakiem przysadki</b> n=17</p> <p><u>Minimalny okres obserwacji równy 12 mies.</u></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Pacjenci ze złośliwymi nowotworami przysadki mózgowej; pacjenci leczeni metodami innymi niż przezklinowa lub przezczaszkowa resekcja chirurgiczna, takimi jak radiochirurgia stereotaktyczna</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 62 lata (zakres 10–83 lat), dzieci i dorośli: 11 pacjentów płci męskiej i 6 płci żeńskiej</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Konformalna terapia protonowa 3D wiązką podwójnie rozproszoną jako: leczenie uzupełniające (n=11), terapia ratująca w przypadku nawrotu (n=5), leczenie radykalne (n=1)</p> <p>5 frakcji na tydzień przy 1,8 Gy (RBE) na frakcję</p> <p>Całkowita dawka wahała się od 45 do 50,4 Gy (RBE), mediana 45 Gy (RBE).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrola lokalna</li> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- powikłania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja mieszana dzieci i dorosłych</li> <li>- mała liczebność populacji</li> <li>- krótki okres obserwacji</li> </ul>

<sup>464</sup> Kennedy, W., Dagan, R., Rotondo, R., Louis, D., Morris, C., & Indelicato, D. (2015). Proton therapy for pituitary adenoma. *Applied Radiation Oncology*, 4(1), 22-27. Pozyskano z: <https://appliedradiationoncology.com/articles/proton-therapy-for-pituitary-adenoma>, dostęp z 29.10.2021.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Liczba pacjentów:</u> 17</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>Leczenie chirurgiczne u 16/17 pacjentów: resekcja przezklinowa (n=15), resekcja z dostępu przezczaszkowego, a następnie operacja przezklinowa (n=1); 5 pacjentów przeszło drugie leczenie chirurgiczne przed protonoterapią<sup>465</sup></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów: 3 lata (zakres 0,3 to 5,7)</p>			
<p><b>Lim 2020</b><sup>466</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena przeżycia całkowitego, kontroli lokalnej choroby i toksyczności po zastosowaniu terapii protonowej wiązką ołówkową u pacjentów z pierwotnym guzem mózgu lub podstawy czaszki</p>	<p>- badanie e retrospektywne bez grupy kontrolnej</p> <p>- seria przypadków</p> <p>- jednoosobowe</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową (z zamiarem wyleczenia) w latach 1997–2018</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p><b>Pacjenci z pierwotnym guzem mózgu lub podstawy czaszki, bez przerzutów:</b> największą populację stanowiły struniaki (n=58), chrzęstniakomięsaki (n=50), oponiaki (n=25) i glejaki o niskim stopniu złośliwości (n=24). <b>Gruzołaki przysadki:</b> n=5. pacjenci, dla których dostępne były dane z min. 12 mies. okresu obserwacji</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Połączenie terapii protonowej z fotonową, ponowne napromienianie, nowotwory o mieszanej histologii, przedwczesne przerwanie leczenia protonoterapią</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 30 lat (zakres 15-39 lat wśród wszystkich rozpoznań)</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Terapia protonowa wiązką ołówkową, mediana dawki: 70,0 Gy (RBE) (zakres 50,4–76,0)</p> <p>PRT leczenie pierwotne nowotworu: n=116</p> <p>PRT leczenie nawrotu/progresji nowotworu: n=60</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- ostra toksyczność</p> <p>- późna toksyczność</p> <p>- przeżycie całkowite</p> <p>- kontrola lokalna choroby</p> <p>- przeżycie wolne od progresji odległej</p> <p>- odsetek nawrotów</p> <p>- przeżycie wolne od późnej związanej z PRT toksyczności (ang. <i>PRT-related late toxicity-free survival</i>)</p>	<p>- mieszana populacja (młodzież i dorośli) z różnymi typami nowotworów, w grupie których występuje niewieki odsetek gruczolaków przysadki (2,8%)</p> <p>- brak informacji nt. wieku wyłącznie pacjentów z gruczolakami</p> <p>- brak danych dot. uprzedniego leczenia chirurgicznego pacjentów z gruczolakami</p> <p>- nie wskazano objawów ostrej i późnej toksyczności u pacjentów z gruczolakami</p>

<sup>465</sup> Raportowana w charakterystyce liczba pacjentów, którzy przeszli dwie operacje przed PRT n=4.

<sup>466</sup> Lim, P. S., Tran, S., Kroeze, S., Pica, A., Hrbacek, J., Bachtary, B., Walser, M., Leiser, D., Lomax, A. J., & Weber, D. C. (2020). Outcomes of adolescents and young adults treated for brain and skull base tumors with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatric blood & cancer*, 67(12), e28664. <https://doi.org/10.1002/pbc.28664>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Liczba pacjentów:</u> <b>5 pacjentów z gruczolakami</b> (176 ogółem, współczynnik mężczyźni do kobiet: 0,8)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u>  Leczenie chirurgiczne (n=169)  Chemioterapia (n=5)  Równoczesna chemioterapia z PRT (n=3)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów 66 miesięcy (zakres 12-236 miesięcy) wśród wszystkich rozpoznań</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- z analizy bezpieczeństwa (analiza późnej toksyczności) wykluczono 4 pacjentów (brak danych z okresu obserwacji dla późnej toksyczności n=3, brak możliwości weryfikacji czy zdarzenie było wynikiem toksyczności czy nawrotu n=1)</li> </ul>
<p><b>Petit 2008</b><sup>467</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stereotaktycznej radioterapii protonowej (ang. <i>proton stereotactic radiotherapy</i>, PSR) w leczeniu gruczolaków wytwarzających adrenokortykotropinę (przewlekła choroba Cushinga (ang. <i>Cushing's disease</i>, CD) i zespół Nelsona (ang. <i>Nelson's syndrome</i>, NS))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- seria przypadków</li> <li>- jednoośrodkowe</li> <li>- pacjenci leczeni stereotaktyczną radioterapią protonową w latach 1992–2005</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  Pacjenci z <b>gruczlakiem przysadki wytwarzającym adrenokortykotropinę</b> (ang. <i>adrenocorticotrophic hormone</i>, ACTH), którzy nie zostali wyleczeni przezklinową resekcją guza n=38  Pacjenci charakteryzowali się przewlekłą <b>chorobą Cushinga</b> n= 33 i <b>zespołem Nelsona</b> n=5</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Mediana wieku:</u> CD: 42 lata (zakres 14–60 lat); NS: 41 lat (zakres 29–53 lata); wspólna: 42 lata<sup>468</sup> (zakres 14–60 lat), 6 pacjentów płci męskiej i 32 płci żeńskiej</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 38 (33 z CD; 5 z NS)</p>	<p><u>Interwencja:</u>  Stereotaktyczna radioterapia protonowa  Mediana dawki promieniowania podawanej w jednej frakcji wynosiła 20 CGE (zakres 15–20)  Pacjenci przyjmowali leczenie hamujące funkcje wydzielnicze nadnerczy (głównie ketokonazol, metyrapon, aminoglutetymid).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź całkowita hormonalna i radiologiczna (ang. <i>complete response</i>, CR)</li> <li>- powikłania po leczeniu (ang. <i>treatment morbidity</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- krótki okres obserwacji niepozwalający na ocenę późnych powikłań związanych z PRT</li> <li>- populacja mieszana dzieci i dorosłych i brak wyodrębnionych danych dla poszczególnych podgrup pacjentów</li> <li>- mała liczebność populacji</li> <li>- populacja zróżnicowana pod względem wcześniejszego leczenia</li> </ul>

<sup>467</sup> Petit, J. H., Biller, B. M., Yock, T. I., Swearingen, B., Coen, J. J., Chapman, P., Ancukiewicz, M., Bussiere, M., Klibanski, A., & Loeffler, J. S. (2008). Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(2), 393–399. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1220>.

<sup>468</sup> Przedstawione mediany wieku stanowią wyczerpanie własne Agencji.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> Wszyscy pacjenci przeszli operację przezklinową bez wyleczenia biochemicznego (ang. <i>biochemical cure</i>). 4 miało wcześniej napromieniowanie fotonami (radioterapia frakcjonowana n=2, radiochirurgia Gamma Knife n=2). Pacjenci z NS przeszli obustronną adrenalectomię 29–228 miesięcy (mediana 40) przed PSR</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów: 62 miesiące (zakres 20–136)</p>			
<p><b>Ronson 2006</b><sup>469</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie doświadczenia w leczeniu protonowym gruczolaków przysadki</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków</p> <p>- jednoosódkowe</p> <p>- pacjenci, którzy ukończyli leczenie protonoterapią w okresie 31.01.1991–2.03.2001</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci z <b>pierwotnymi gruczolakami przysadki bez przerzutów</b>, którzy przeszli lub nie 1 lub więcej zabiegów chirurgicznych i mieli za sobą co najmniej 6 miesięcy obserwacji n=47</p> <p>Typy gruczolaków: nieczynne hormonalnie n=24, wydzielające hormon adrenokortykotropowy (ACTH) n=4, wydzielające hormon wzrostu (GH) n=11, wydzielające prolaktynę n=6, wydzielający hormon tyreotropowy (TSH) n=1, guz mieszany wydzielający GH i prolaktynę n=1</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 50 lat (zakres 15–79 lat), młodzież i dorośli: 25 pacjentów płci męskiej i 22 płci żeńskiej</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Konformalne napromieniowanie protonowe</p> <p>Mediana dawki wynosiła 54 CGE</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- komplikacje</p> <p>- odpowiedź na leczenie: radiograficzna (radiologiczna) endokrynologiczna subiektywna wizualna</p>	<p>- populacja mieszana młodzieży i dorosłych</p> <p>- mała liczebność populacji</p> <p>- brak grupy kontrolnej</p> <p>- krótki okres obserwacji</p>

<sup>469</sup> Ronson, B. B., Schulte, R. W., Han, K. P., Lored, L. N., Slater, J. M., & Slater, J. D. (2006). Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 64(2), 425–434. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.978>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Liczba pacjentów:</u> 47</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u>  Leczenie chirurgiczne u 42/47 pacjentów: resekcja przezklinowa (n=30), kraniotomia (n=12)  6 pacjentów przeszło 2 operacje (w każdym z tych przypadków liczone było ostatecznie leczenie chirurgiczne)  U 5 pacjentów uprzednie napromienianie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie:  - radiograficzna (radiologiczna): 47 miesięcy (zakres 6–139 miesięcy) n=44 (93,2%)  - endokrynologiczna: 83 miesiące (zakres 9–139 miesięcy) n=21 (91,3%) (na 23 pacjentów z gruczolakami wydzielającymi)  - subiektywna: 90 miesięcy (zakres 8–143 miesięcy) n=42 (89,4%)  W odniesieniu do oceny komplekacji:  - wizualna: 80 miesięcy (zakres 10–143 miesiące) n=43 (91,5%)  - endokrynologiczna: 74 (miesiące) (zakres 7–139 miesięcy) n=37 (80,9%)</p>			
<p><b>Wattson 2014</b><sup>470</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i toksyczności PRT w terapii czynnych</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni PRT w latach 1992–2012</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  Pacjenci z gruczolakami przysadki mózgowej czynnymi hormonalnie (w tym 79 (48%) z chorobą Cushinga, 10 (6%) z zespołem Nelsona, 61 (37%) z gruczolakiem wydzielającym hormon wzrostu, 12 (7%) z gruczolakiem wydzielającym prolaktynę, 3 (2%) z gruczolakiem</p>	<p><u>Interwencja:</u>  Radiochirurgia stereotaktyczna z zastosowaniem wiązki protonowej, PSRS (92% pacjentów, mediana dawki: 20 Gy (RBE)) oraz frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>fractionated stereotactic proton radiation</i>)</p>	<p>- odpowiedź na leczenie:  biochemiczna, radiologiczna</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- mała liczebność populacji</p> <p>- brak grupy kontrolnej</p>

<sup>470</sup> Wattson, D. A., Tanguturi, S. K., Spiegel, D. Y., Niemierko, A., Biller, B. M., Nachtigall, L. B., Bussière, M. R., Swearingen, B., Chapman, P. H., Loeffler, J. S., & Shih, H. A. (2014). Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 90(3), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.068>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
hormonalnie gruczolaków przysadki (ang. <i>functional pituitary adenomas, FPA</i> )		<p>przysadki wydzielającym hormon tyreotropowy).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Dane nt. okresu obserwacji &lt;6 mies., pacjenci, dla których brak było danych dot. przynajmniej jednego ocenianego punktu końcowego</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 43 lata (zakres 12-84)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 165</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> - wcześniejsza radioterapia fotonowa n=14 (8%) - wcześniejsza resekcja n=162 (98%) Mediana wcześniejszych przezklinowych procedur chirurgicznych: 1 (zakres 0–4)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji pacjentów 4,3 lata (zakres: 0,5–20,6 lat) dla n=144</p>	<p>therapy, PSRT) (8% pacjentów, 50,4 Gy (RBE))</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>		

5. **Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)

Tabela 23. Charakterystyka badań pierwotnych dot. nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<b>Kang 2019</b> <sup>471</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne</li> <li>- jednośrodkowe</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z przywójakiem okolicy głowy i szyi (ang. <b>HNPJ-head and neck</b>)</p>	<p><u>Interwencja:</u> Konwencjonalna frakcjonowana terapia protonowa, mediana dawki: 50,4 Gy (RBE)</p>	- przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang.)	- brak informacji nt. uprzedniego

<sup>471</sup> Kang, K. H., Lebow, E. S., Niemierko, A., Bussi re, M. R., Dewyer, N. A., Daly, J., McKenna, M. J., Lee, D. J., Loeffler, J. S., Busse, P. M., & Shih, H. A. (2020). Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. *Head & neck*, 42(4), 670–677. <https://doi.org/10.1002/hed.26044>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności oraz toksyczności terapii protonowej u pacjentów z przyzwojakiem głowy i szyi</p>	<p>- seria przypadków</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową w latach 1997–2016</p>	<p><b>paragangliomas</b>), po pełnym cyklu konwencjonalnej frakcjonowanej terapii protonowej)</p> <p>Dwóch pacjentów miało nowotwór złośliwy (zdefiniowany jako przerzut do tkanki nieneuroendokrynej, takiej jak węzły chłonne szyjne), dwóch pacjentów (z 17 badanych) miało biochemicznie funkcjonalnego HNPG.</p> <p>Typy przyzwojaków: szyjno-bębenkowy (ang. <i>glomus jugulotympanicum</i>) (n=33), zwoju nerwu błędnego (ang. <i>glomus vagale</i>) (n=3), kłębka szyjnego (ang. <i>carotid body tumor</i>) (n=4)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nawrót choroby nowotworowej, odmienna lokalizacja nowotworu, zmiana diagnozy, inna metoda terapii protonowej</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 49 lat (zakres 14–82)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 37; 31 (84%) stanowiły kobiety</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5,6 lat (zakres 0,8–18,4)</p>	<p>(zakres 45–68), mediana frakcji: 28 (zakres 25–34)</p> <p>Terapia protonowa definitywna (n=35), pooperacyjna i planowana (n=2)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika rozproszenia pasywnego (ang. <i>passive scatter technique</i>) (n=34) oraz technika skanowania wiązką ołówkową</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><i>RFS-recurrence-free survival</i>)</p> <p>- przeżycie całkowite</p> <p>- odpowiedź wolumetryczna guza</p> <p>- OAR (ang. <i>organs at risk</i>)</p> <p>- zmiany dot. słuchu</p> <p>- toksyczność i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>AEs-treatment-related adverse events</i>)</p>	<p>postępowania terapeutycznego</p> <p>- małe badanie bez grupy kontrolnej</p> <p>- zbyt krótki okres obserwacji oraz retrospektywny charakter badania nie pozwoliły w pełni ocenić kontroli guza oraz toksyczności terapii protonowej</p> <p>- brak możliwości oceny pozytywnego wpływu terapii protonowej na jakość życia pacjentów z przyzwojakiem okolicy głowy i szyi w związku z brakiem prospektywnych danych porównawczej terapii fotonowej</p>

6. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39; Priorytet 2)

**Tabela 24. Charakterystyka badań pierwotnych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Hoppe 2014</b><sup>472</sup></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie planów leczenia INPT vs IMRT vs 3DCRT u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina z zajęciem śródpiersiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej, seria przypadków (badanie dozymetryczne 2 fazy)</li> <li>- pacjenci pediatryczni i dorośli</li> <li>- jednoosrodkowe</li> <li>- pacjenci włączani do badania w okresie pomiędzy wrześniem 2009 r. a czerwcem 2013 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowany klasyczny chłoniak Hodgkina stopnia I–IIIB z zajęciem śródpiersia,</li> <li>- wykonany przed chemioterapią skan <sup>18</sup>F-FDG PET/CT</li> <li>- całkowita lub częściowa odpowiedź na standardową chemioterapię (potwierdzona badaniem <sup>18</sup>F-FDG PET/CT)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 23 lata (zakres: 7–57 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 15 (z nowo rozpoznany HL)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia:</li> <li>dzieci: 4 cykle (adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid lub winkrystyna, adriamycyna, metotreksat, prednizon)</li> <li>dorośli: 3-6 cykli (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 37 miesięcy (zakres: 26–55 miesięcy)</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>konsolidacyjna terapia protonowa INPT (ang. <i>involved-node proton therapy</i>); u jednego pacjenta zastosowano INRT z zastosowaniem planu łączącego IMRT oraz PRT</p> <p><u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u jednego pacjenta zastosowano technikę DIBH (ang. deep inspiration breath-hold).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczność</li> <li>- przeżycie wolne od nawrotów: RFS (ang. <i>relapse-free survival</i>)</li> <li>- przeżycie wolne od zdarzeń: EFS (ang. <i>event-free survival</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ograniczona liczba pacjentów (n=15)</li> <li>- heterogeniczna populacja (pacjenci o różnym stopniu zaawansowania choroby, populacja obejmująca zarówno dzieci jak i dorosłych)</li> <li>- brak standaryzacji protokołu chemioterapii (w badaniu zastosowano 7 schematów chemioterapii),</li> <li>- okres obserwacji niepozwalający na wnioskowanie dot. późnej toksyczności terapii (choroby serca, wtórne nowotwory)</li> </ul>

<sup>472</sup> Hoppe, B. S., Flampouri, S., Zaiden, R., Slayton, W., Sandler, E., Ozdemir, S., Dang, N. H., Lynch, J. W., Li, Z., Morris, C. G., & Mendenhall, N. P. (2014). Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 89(5), 1053–1059. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.029>.



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Hoppe 2017</b><sup>473</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie zadeklarowano.</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie wczesnych wyników chemioterapii i protonoterapii konsolidującej u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków, pacjenci włączani prospektywnie do jednego z protokołów leczenia,</p> <p>- wieloośrodkowe,</p> <p>- pacjenci leczeni PRT w okresie czerwiec 2008–sierpień 2015.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z chłoniakami Hodgkina leczeni chemioterapią i konsolidacyjną PRT wg jednego z protokołów leczenia następujących ośrodków:</p> <p>- University of Florida (n=39),</p> <p>- University of Pennsylvania (n=54)</p> <p>- Proton Collaborative Group (PCG) (n=45).</p> <p>Pacjenci z zajęciem śródpiersia stanowili 95,7% populacji (n=132).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina, pacjenci z chłoniakiem złożonym (ang. <i>composite lymphoma</i>), pacjenci, u których zastosowano PRT jako dawkę uzupełniającą promieniowanie (ang. <i>boost</i>) po terapii fotonowej,</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 20 lat (zakres 6–57 lat);</p> <p>pacjenci &lt;19 r.ż.: 42%,</p> <p>pacjenci &lt; 40 r.ż.: 93%</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 138, mężczyźni n=53 (38,4%), kobiety n=85 (61,6%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> wszyscy pacjenci w ramach interwencji otrzymali chemioterapię obejmującą:</p> <p>- ABVD x 2–3 cykli (adriamycyna + bleomycyna + winblastyna + dakarbazyna) (6,5%)</p>	<p><u>Interwencja:</u> Chemioterapia + konsolidacyjna protonoterapia, mediana dawki 21 Gy (RBE) dla pacjentów pediatrycznych [zakres: 15–36 Gy (RBE)] oraz 30,6 Gy(RBE) dla pacjentów dorosłych [zakres 20–45 Gy(RBE)]</p> <p><u>Technika kompensacji oddechowej:</u> u części pacjentów zastosowano technikę DIBH (ang. <i>deep inspiration breath-hold technique</i>)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>relapse-free survival</i>)</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- brak grupy kontrolnej (brak możliwości odniesienia wyników do innych badań z IMRT, 3D-CRT z uwagi na zróżnicowanie badanych kohort pod względem stopnia zaawansowania choroby, płci badanych, wieku pacjentów oraz obszaru zajętego chorobą; brak możliwości dostarczenia dowodów na redukcję późnej toksyczności)</p> <p>- brak możliwości weryfikacji jakości objętości tarczowej (TV) u większości pacjentów z uwagi na brak wyników badań obrazowych PET/CT wykonanych przed zabiegiem (ang. <i>baseline</i>)</p> <p>- brak standaryzacji techniki leczenia (w tym schematów chemioterapii, techniki napromieniania, systemów kontroli ruchomości oddechowej (ang. <i>motion management strategies</i>)).</p>

<sup>473</sup> Hoppe, B. S., Hill-Kayser, C. E., Tseng, Y. D., Flampouri, S., Elmongy, H. M., Cahlon, O., Mendenhall, N. P., Maity, A., McGee, L. A., & Plastaras, J. P. (2017). Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(9), 2179–2184. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx287>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 4 cykle (24,6%); ABVD x 5–6 cykli (22,5%)</li> <li>- ABVE-PC x 3–4 (adriamycyna + bleomycyna + siarczan winkrystyny + etopozyd + prednizon + cyklofosfamid (28,3%)</li> <li>- ABVE-PC x 5 cykli (5,1%)</li> <li>- ABVE-PC x 4 cykle + DECA (deksametazon + etopozyd + cisplatyna + cytarabina) lub IV (ifosfamid + winorebina) (4,3%)</li> <li>- Inne schematy (8,0%)</li> </ul> <p>Odpowiedź na leczenie chemioterapią w ocenie PET/CT uzyskało: całkowita odpowiedź (CR) – 83,3% pacjentów, częściowa odpowiedź (PR) – 10,9% pacjentów, nieznana (UN) – 5,8% pacjentów.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 32 mies. (zakres 5–92 mies.).</p>			
<p><b>König 2019<sup>474</sup></b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie dozymetrycznej spiralnej radioterapii IMRT z konsolidacyjnym napromienianiem wiązką protonową metodą aktywnego skanowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków,</li> <li>- jednośrodkowe,</li> <li>- pacjenci leczeni PRT w okresie wrzesień 2014–luty 2017.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z chłoniakiem śródpiersia dla których wskazania do terapii protonowej obejmowały: młody wiek (&lt;30 lat, n= 8) i/lub u kobiet wysoka oczekiwana dawka promieniowania na tkankę piersi (<math>D_{\text{średnia}} \geq 4,5\text{Gy}</math>; n=6) i/lub wysoka oczekiwana dawka napromieniania na tkankę serca (<math>D_{\text{średnia}} \geq 5\text{Gy}</math>; n=13) w przypadku konwencjonalnej radioterapii fotonowej.</p>	<p><u>Interwencja:</u> chemioterapia + protonoterapia konsolidacyjna; mediana dawki  NHL: 36Gy (RBE) [zakres 36–39,6 Gy (RBE)],  HL: 30Gy (RBE) [zakres: 20–30Gy (RBE)] (dawka uzależniona od stopnia zaawansowania choroby)</p> <p><u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u> aktywne skanowanie, brak danych dot. zastosowanej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami rekomendacji Cheson 2007<sup>475</sup>)</li> <li>- przeżycie wolne od progresji lokalnej (ang. <i>local progression free survival</i>, LPFS),</li> <li>- przeżycie wolne od progresji odległej (ang.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brak grupy kontrolnej,</li> <li>- retrospektywna analiza wyników leczenia,</li> <li>- okres obserwacji niepozwalający na ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności PRT,</li> <li>- mała liczebność grupy badanej (n=20).</li> </ul>

<sup>474</sup> König, L., Bougatf, N., Hörner-Rieber, J., Chaudhri, N., Mielke, T., Klüter, S., Haefner, M. F., Rieken, S., Haberer, T., Debus, J., & Herfarth, K. (2019). Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison. *Konsolidierende mediastinale Bestrahlung maligner Lymphome mittels aktivem Raster-scanning mit Protonenstrahlen: Klinische Ergebnisse und dosimetrischer Vergleich. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [i in]*, 195(7), 677–687. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01460-7>.

<sup>475</sup> Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S. T., Stroobants, S., Lister, T. A., Hoppe, R. T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J. M., Connors, J. M., Federico, M., Diehl, V., ... International Harmonization Project on Lymphoma (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(5), 579–586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
(ang. <i>active scanning</i> ) u pacjentów z chłoniakiem śródpiersia. Prezentacja krótkoterminowych wyników leczenia.		<p>Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina (HL) stanowili 45% (n=9), z chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) 55% (n=11)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> HL: 32 lata (zakres: 18–54 lat), NHL: 29 lat (zakres: 21–49 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=20, kobiety n=14, mężczyźni n=6</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> u 11 pacjentów NHL z dużą masą guza (ang. <i>bulky disease</i>) (<math>\geq 7,5</math>cm) indukcyjna chemioterapia obejmowała R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, oncovin, prednizon) +/-MTX (metotreksat)</p> <p>U 9 pacjentów HL: ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) +/- eskalowany BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, oncovin, prokarbazyn, prednizon) lub eskalowany BEACOPP</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 32 mies. (zakres: 21–48 mies.).</p>	<p>techniki kompensacji ruchomości oddechowej</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><i>distant progression free survival</i>, (DPFS), - toksyczność.</p>	
<p><b>Li 2011</b><sup>476</sup></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena potencjału radioterapii wiązką protonową 3D (3D-PBT)</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków, - jednoośrodkowe, - pacjenci leczeni PRT w okresie lipiec 2007 - luty 2009.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z chłoniakiem śródpiersia (pierwotnie</p>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia 3D, zakres dawki: 30,6–50,4 CGE, 6 pacjentów otrzymało dawkę z zakresu 30–40 CGE włącznie</p> <p><u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u> radioterapia trójwymiarowa (3D), brak danych</p>	<p>- ostra toksyczność - kontrola lokalna - odpowiedź metaboliczna na leczenie.</p>	<p>- mała liczebność, - brak grupy kontrolnej, - krótki okres obserwacji,</p>

<sup>476</sup> Li, J., Dabaja, B., Reed, V., Allen, P. K., Cai, H., Amin, M. V., Garcia, J. A., & Cox, J. D. (2011). Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 81(1), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.007>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
w odniesieniu do redukcji dawki promieniowania na normalne struktury u pacjentów z chłoniakiem śródpiersia w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii fotonowej.		oporny lub nawrotowy chłoniak <sup>477</sup> : n=7; chłoniak Hodgkina <sup>478,479</sup> : n=8  <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano  <u>Mediana wieku:</u> 33 lata (zakres: 26–45)  <u>Liczba pacjentów:</u> n=10, płeć żeńska n=7, płeć męska n=3  <u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> - chemioterapia: - radioterapia: dwa kursy napromieniania w obrębie klatki piersiowej (n=1; 20 Gy x 10 frakcji, 40 Gy x 20 frakcji), napromienianie całego ciała (n=1, 12 Gy), - przeszczep komórek macierzystych (n=3).  <u>Okres obserwacji:</u> pacjenci poddawani ocenie obrazowej w regularnych interwałach. Ostatnie dostępne inf. dot. pacjentów: grudzień 2009 r.	dot. zastosowanej techniki kompensacji ruchomości oddechowej  <u>Komparator:</u> brak		
<b>Nanda 2017</b> <sup>480</sup>  <u>Źródło finansowania:</u> nie raportowano	- badanie obserwacyjne - bez grupy kontrolnej, seria przypadków, rekrutacja pacjentów prospektywna w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. <i>outcomes tracking protocol</i> )	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci pediatryczni i dorośli ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina n=50 (84,7%) lub chłoniakiem nieziarniczym n=9 (15,3%) klatki piersiowej; pacjenci z chorobą oporną lub nawrotową	<u>Interwencja:</u> protonoterapia, mediana dawki: 30,6 Gy (RBE) (zakres: 15–45 Gy [RBE].)  <u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u>	- toksyczność płucna (ang. <i>pulmonary toxicity</i> )	- badanie skupia się jedynie na wystąpieniu toksyczności - brak grupy kontrolnej - krótki okres obserwacji w odniesieniu do

<sup>477</sup> Choroba przetrwała lub progresywna po leczeniu obejmującym chemioterapię, radioterapię lub przeszczep komórek macierzystych – ocena na podstawie badania PET.

<sup>478</sup> Chłoniak Hodgkina, typ klasyczny, stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosing Hodgkin lymphoma*), w początkowej ocenie stopień zaawansowania: II.

<sup>479</sup> Diagnoza u pozostałych 2 pacjentów z chłoniakiem nie-Hodgkina obejmowała: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B cell lymphoma*) stopień zaawansowania: II, rozlanego chłoniaka limfoblastycznego z komórek T (ang. *disseminated T-cell lymphoblastic lymphoma*).

<sup>480</sup> Nanda, R., Flampouri, S., Mendenhall, N. P., Indelicato, D. J., Jones, L. M., Seeram, V. K., & Hoppe, B. S. (2017). Pulmonary Toxicity Following Proton Therapy for Thoracic Lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 99(2), 494–497. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.001>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Cel:</u> Ocena toksyczności płucnej po terapii protonowej chłoniaka klatki piersiowej</p>	<p>- jednoosrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni PRT w okresie wrzesień 2009–kwiecień 2016</p>	<p>stanowili 18,6% (n=11), pacjenci z zajęciem śródpiersia 55 (93,2%), w tym 39 (66,1%) z manifestacją makroskopową w śródpiersiu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni kombinacją protonów lub fotonów</li> <li>- pacjenci z potencjalnym okresem obserwacji krótszym niż 6 miesięcy</li> </ul> <p><u>Mediana wieku:</u> brak informacji, wiek ≤18. r.ż. n=30; &gt;18. r.ż. n=29</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=59</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszczep komórek macierzystych (n=7)</li> <li>- chemioterapia</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 24,1 miesiąca (zakres: 6–82)</p>	<p>- leczenie oparte na sekwencjach swobodnego oddychania; od 2009 r. u wybranych pacjentów (u których oczekiwano klinicznie istotnej różnicy dawki dostarczanej do narządów krytycznych) stosowano technikę DIBH (ang. <i>deep inspiration breath hold</i>) z aktywnym systemy zatrzymywania oddechu (ang. <i>active breathing control</i>, ABC),</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>		<p>oceny późnej toksyczności</p>
<p><b>Tseng 2020<sup>481</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant</p> <p><u>Cel:</u> Ocena częstości występowania zapalenia</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków, rekrutacja pacjentów prospektywna w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. <i>outcomes tracking protocol</i>; University of Florida) i badania rejestrowego (ang.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w każdym wieku ze zdiagnozowanym (potwierdzonym badaniem histopatologicznym) opornym lub nawrotowym<sup>482</sup> (r/r) chłoniakiem Hodgkina (HL) (66%) lub agresywnym<sup>483</sup> chłoniakiem nieziarnicznym (NHL) (34%); do</p>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia, napromienianie śródpiersia, mediana dawki 36 Gy (RBE) (zakres: 20-54); u 4 pacjentów przeprowadzono dodatkowo SCT po protonoterapii, w tym u jednego zarówno przed jak i po PRT; cel protonoterapii: konsolidacyjna n=35</p>	<p>- przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>- przeżycie całkowite (OS)</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- badanie skupia się jedynie na wystąpieniu toksyczności</p> <p>- brak grupy kontrolnej,</p> <p>- krótki okres obserwacji</p>

<sup>481</sup> Tseng, Y. D., Hoppe, B. S., Dedeckova, K., Patel, C. G., Hill-Kayser, C. E., Miller, D. M., Maity, A., Mendenhall, N. P., Mailhot Vega, R. B., Yock, T. I., Baliga, S., Hess, C. B., Winkfield, K. M., Mohindra, P., Rosen, L. R., Tsai, H., Chang, J., Hartsell, W. F., & Plastaras, J. P. (2021). Risk of Pneumonitis and Outcomes After Mediastinal Proton Therapy for Relapsed/Refractory Lymphoma: A PTCOG and PCG Collaboration. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 109(1), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.055>.

<sup>482</sup> Chorobę nawrotową lub oporną definiowano jako nawrót (ang. *relapse*) po całkowitej lub częściowej odpowiedzi na terapię systemową i/lub choroba progresywna rozwinęła się w trakcie terapii systemowej. Pacjenci, którzy nie osiągnęli przynajmniej częściowej kategoryzowani byli jako pacjenci z chorobą pierwotnie chemooporną.

<sup>483</sup> Chłoniaki z dojrzałych komórek B: chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*), chłoniak „szarej strefy” (ang. *gray zone lymphoma*); chłoniaki z komórek T: chłoniak limfoblastycznych z komórek T (ang. *T-cell lymphoblastic lymphoma*), chłoniak z obwodowych komórek T (ang. *peripheral T-cell lymphoma*).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p>płuc u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem po zastosowaniu protonoterapii</p>	<p><i>registry study</i>; University of Pennsylvania, Proton Collaborative Group) oraz retrospektywna (Proton Therapy Center Czech, Massachusetts General Hospital)</p> <p>- wielośrodkowe; - pacjenci leczeni PRT w okresie 2009–2017</p>	<p>badania włączano również pacjentów z chorobą przetrwała po chemioterapii (ang. <i>persistent disease</i>)<sup>484</sup></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia fotonowa w skojarzeniu z protonoterapią - np. wzmocnienie protonowe (ang. <i>proton boost</i>)</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 28 (zakres: 8–73)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=85</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>- chemioterapia: schematy oparte na ABVD<sup>485</sup> n= 41 (49%), ABVE-PC<sup>486</sup> n=10 (12%), R-CHOP<sup>487</sup> lub R-CHP<sup>488</sup> n=19 (22%), R-EPOCH<sup>489</sup> n=6 (7%), inne n=8 (9%)</p> <p>- radioterapia n=15 (18%)</p> <p>- przeszczep komórek macierzystych (SCT): n= 45 (90%)</p> <p>Uprzednia terapia ratunkowa: mediana równa 1 linia leczenia (zakres 0-4).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> dla całej kohorty: mediana 25,6 mies. (zakres: 0,9–113,4)</p>	<p>(41%), konsolidacyjna reradioterapia n=3 (4%), ratunkowa n=46 (54%),</p> <p><u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u></p> <p>- napromienianie na głębokim wdechu (DIBH) (24%)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>		<p>- brak możliwości porównania wyników badania dot. toksyczności płucnej z wynikami innych badań z uwagi na zastosowanie klasyfikacji CTCAE v4 - <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (zastosowany w innych badaniach system klasyfikacji obejmuje schemat klasyfikacji RTOG - <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>)</p> <p>- heterogeniczność badanej kohorty (pacjenci leczeni zarówno ze zmianami makroskopowymi jak i mikroskopowymi, pacjenci z chłoniakiem Hodgkina i agresywnym chłoniakiem nieziarniczym, różny stopień odpowiedzi na uprzednie leczenie)</p> <p>- brak danych na temat zastosowania ponownego</p>

<sup>484</sup> Stopień 4 lub 5 w skali Deauville.

<sup>485</sup> Doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna.

<sup>486</sup> Doksorubicyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid.

<sup>487</sup> Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon.

<sup>488</sup> Nie raportowano. Schemat obejmuje zastosowanie leków jak w schemacie R-CHOP z pominięciem leku winkrystyna (Oncovin).

<sup>489</sup> Rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		dla kohorty żyjących pacjentów: mediana 26,3 miesiąca (zakres: 2,3–113,4)			planowania adaptacyjnego <sup>490</sup> - heterogeniczność interwencji (zastosowanie różnych technik napromieniania wiązka protonową) - retrospektywna analiza i klasyfikacja zdarzeń dot. toksyczności płucnej
<p><b>Wray 2016</b><sup>491</sup></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Zastosowanie protonoterapii u pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków, pacjenci leczeni w ramach protokołu obserwacji wyników (ang. <i>outcomes tracking protocol</i>), 5 pacjentów było uczestnikami badania II fazy</p> <p>- jednoosobowe, - pacjenci leczeni w latach 2010–2014</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> populacja pediatryczna pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, u 91% (n=20) pacjentów zajęcie śródpiersia. - pacjenci z nawrotem (n=4)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> nie raportowano, zakres: 6-18 lat</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 22 pacjentów pediatrycznych - kobiety (n=11) - mężczyźni (n=11)</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> żaden z pacjentów nie był upřednio leczony z zastosowaniem radioterapii; wszyscy pacjenci otrzymali chemioterapię przed PRT przeszczep komórek macierzystych</p>	<p><u>Interwencja:</u> chemioterapia + przeszczep komórek macierzystych (ASCT) + protonoterapia (mediana dawki wynosiła 21 Gy RBE, zakres: 15–36 Gy RBE)</p> <p><u>Technika kompensacji ruchomości oddechowej:</u> brak danych dot. zastosowanej techniki kompensacji ruchomości oddechowej</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie całkowite (ang. OS), - przeżycie wolne od progresji (ang. PFS), - radiologiczna odpowiedź na leczenie, - toksyczność (ang. toxicity)</p>	<p>- ograniczona liczba pacjentów (n=22), - krótki okres obserwacji – wczesne wyniki - heterogeniczna populacja obejmująca zarówno pacjentów z nawrotem jak i bez nawrotu choroby po chemioterapii, różne stopnie zaawansowania choroby - brak kontroli czynników zakłócających z uwagi na retrospektywny charakter badania - heterogeniczna interwencja – różne techniki napromieniania wiązką protonową</p>

<sup>490</sup> Z uwagi na zmiany w obrazie anatomicznym pacjenta, które zachodzą podczas radioterapii (np. zmniejszenie objętości guza) w leczeniu pacjentów stosowane jest dostosowanie planu leczenia do aktualnych warunków anatomicznych pacjenta. Pozyskano z: <https://www.inzynier-medyczny.pl/iim/2.2015/files/assets/basic-html/page50.html>, dostęp z 29.10.2021.

<sup>491</sup> Wray, J., Flampouri, S., Slayton, W., Joyce, M., Sandler, E., Morris, C. G., Li, Z., Indelicato, D. J., Mendenhall, N. P., & Hoppe, B. S. (2016). Proton Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Pediatric blood & cancer*, 63(9), 1522–1526. <https://doi.org/10.1002/pbc.26044>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		Okres obserwacji: 36 miesięcy (zakres: 10–79 mies.).			

7. **Nowotwory złośliwe** dzieci i wieku dorosłego, o **różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne; Priorytet 3)

**Tabela 25. Charakterystyka badań pierwotnych dot. nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Aljabab 2019</b><sup>492</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena wyników leczenia oraz toksyczności u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym ustnej części gardła, u których zastosowano terapię protonową z modulowaną intensywnością wiązki</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków</p> <p>- jednośrodkowe,</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową w latach 2015–2017</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> histologicznie potwierdzona diagnoza raka płaskonabłonkowego ustnej części gardła, leczenie z zamiarem wyleczenia, brak odległych przerzutów,</p> <p>Stadium zaawansowania raka<sup>493</sup>: stadium I-II: n=1, stadium III: n=4, stadium IVA–IVB: n=41</p> <p>Lokalizacja nowotworu: migdałki (n=27), podstawa języka (n=19)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 58 lat (rozstęp międzykwartylowy: 36–80)<sup>494</sup></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 46 (mężczyźni stanowili 93,5% badanej populacji)</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>- u żadnego z badanych nie zastosowano wcześniej radioterapii ani chemioterapii indukcyjnej</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa z modulowaną intensywnością (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT), mediana dawki: 70 Gy (zakres 60-74,4 Gy)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika skanowania ołówkowego</p> <p>Strategia leczenia:</p> <p>IMPT-n=4</p> <p>Równoczesna chemioradioterapia IMPT-n=25</p> <p>Przezustna chirurgia robotowa (ang. <i>transoral robotic surgery</i>, TORS) z następczą równoczesną chemioradioterapią IMPT-n=5</p> <p>TORS z następczą IMPT-n=12</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie całkowite (OS)</p> <p>- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p> <p>- kontrola lokoregionalna (LRC)</p> <p>- odpowiedź guza na leczenie</p> <p>- toksyczność ostra i późna</p>	<p>- ograniczona dokładność wskaźników dot. przeżycia i toksyczności w związku z gromadzeniem danych za pośrednictwem elektronicznej dokumentacji (oraz w związku z retrospektywnym charakterem badania)</p> <p>- możliwość wystąpienia błędów w raportowaniu danych w związku z brakiem wystandaryzowanego narzędzia, z którego pomocą zbierane były informacje od badanych</p> <p>- małe badanie bez randomizacji</p> <p>- krótki okres obserwacji</p>

<sup>492</sup> Aljabab, S., Liu, A., Wong, T., Liao, J. J., Laramore, G. E., & Parvathaneni, U. (2019). Proton Therapy for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Initial Clinical Experience at the University of Washington. *International journal of particle therapy*, 6(3), 1–12. <https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00053.1>.

<sup>493</sup> American Joint Committee on Cancer, edycja 7.

<sup>494</sup> Rozstęp (zakres) międzykwartylowy (ang. *interquartile range*, IQR).



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>- uprzednie leczenie chirurgiczne: przezustna chirurgia robotowa (ang. <i>transoral robotic surgery</i>, TORS) i dyssekcja szyi (n=17), zwiadowcze wycięcie migdałków (n=5), dyssekcja szyi (n=4)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 19,2 miesiące (rozstęp międzykwartyłowy: 11,2–28,4) dla 38 badanych, u których obserwacja wyniosła min. 1 rok</p>			
<p><b>Bagley 2020a</b><sup>495</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> częściowe wsparcie przez <i>National Institutes of Health</i> (NIH) i <i>National Cancer Institute</i> (NCI) P30CA016672</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie długoterminowych wyników oceny jakości życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL) związanej z kserostomią u pacjentów z rakiem ustnej części gardła leczonych terapią protonową o modulowanej intensywności (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT).</p>	<p>- badanie retrospektywne prospektywnie otrzymanych wyników QoL związanych z kserostomią,</p> <p>- seria przypadków – badanie <i>pretest/posttest</i>,</p> <p>- jednośrodkowe,</p> <p>- pacjenci leczeni protonoterapią od 1 maja 2012 r. do 31 grudnia 2016 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z rakiem ustnej części gardła w stadium III/IV, M0 (zgodnie z 7. edycją <i>American Joint Committee on Cancer staging manual</i>), którzy byli leczeni terapią protonową i mieli udokumentowane wyniki w skali jakości życia związanej z kserostomią (ang. <i>Xerostomia Related QoL Scale</i>, XeQoLS) na początku leczenia i co najmniej raz później (w trakcie leczenia lub po 10 tygodniach, 6 miesiącach, 12 miesiącach lub 24 miesiącach po leczeniu).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 64 lata (zakres 37-84 lata)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=69, w tym 9 (13%) kobiet oraz 60 (87%) mężczyzn</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <p>- III n=14 (20%)</p> <p>- IV n=55 (80%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>chemioterapia indukcyjna: n= 5 (7%)</p> <p>Chemioterapia indukcyjna+ jednoczasowa: n=11 (16%)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> terapia protonowa o modulowanej intensywności</p> <p>Mediana dawki 69,3 Gy RBE (zakres 60–70 Gy RBE)</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>- jednoczesna n=38 (55%)</p> <p>- indukcyjna i jednoczesna: n=11 (16%)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- jakość życia związana z kserostomią (suchość jamy ustnej)</p>	<p>- XeQoLS opisuje jakość życia związaną z kserostomią, z perspektywy pacjenta; jednak pomiary te nie są skorelowane z bardziej obiektywnymi narzędziami do pomiaru nasilenia objawów lub funkcji gruczołów ślinowych,</p> <p>- krótki okres obserwacji</p> <p>- zwrotność odpowiedzi zmniejszająca się z upływem czasu,</p> <p>- wyniki tej analizy pojedynczej instytucji mogą różnić się od wyników uzyskanych w innych instytucjach oferujących IMPT ze względu na różnice w populacjach pacjentów, planowaniu napromieniania, dostarczaniu leczenia i dostępnych zasobach do wielodyscyplinarnego leczenia objawów.</p>

<sup>495</sup> Bagley, A. F., Ye, R., Garden, A. S., Gunn, G. B., Rosenthal, D. I., Fuller, C. D., Morrison, W. H., Phan, J., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., Wu, R., Liu, A. Y., & Frank, S. J. (2020). Xerostomia-related quality of life for patients with oropharyngeal carcinoma treated with proton therapy. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 142, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.012>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		Okres obserwacji: 24 miesiące <sup>496</sup>			
<p><b>Bagley 2020b</b><sup>497</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> częściowe wsparcie przez <i>National Institutes of Health (NIH)</i> i <i>National Cancer Institute (NCI)</i> P30CA016672</p> <p><u>Cel:</u> ocena zastosowania trzech metod terapii - terapii protonowej, fotonoterapii techniką modulowanej wiązki intensywności oraz radioterapii stereotaktycznej u pacjentów z rakiem ustnej części gardła pod kątem skuteczności oraz występowania toksyczności</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków – badanie posttest</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni od 16 sierpnia 1999 r. do 19 marca 2019 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, u których wcześniej zastosowano dawkę promieniowania min. 45Gy na ustną część gardła, u których rozwinął się nawrotowy lub wtórny rak pierwotny, powtórne promieniowanie z zamiarem wyleczenia z zastosowaniem wysoce konformalnej radioterapii (fotonoterapia techniką modulowanej intensywności wiązki lub protonoterapia lub radioterapia stereotaktyczna)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 65 lat (zakres 27–84 lata)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 69 (84% badanych stanowili mężczyźni)</p> <p>Lokalizacja nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podstawa języka n=48</li> <li>- migdałki n=9</li> <li>- podniebienie miękkie n=3</li> <li>- ściana gardła/przestrzeń przygardłowa n=7</li> <li>- przestrzeń tętnicy szyjnej n=2</li> </ul> <p>Stan sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>: 0 (17%), 1 (58%), 2 (13%), nieznanym (12%)</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PBT: dawka 68 (zakres 46–72),</li> <li>- IMRT: dawka 66 (zakres 45–75),</li> <li>- SBRT: dawka 70 (zakres 60–72)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa (ang. <i>proton beam radiotherapy</i>, PBT), fotonoterapia techniką modulowanej intensywności wiązki (ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i>, IMRT), radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>, SBRT)</p> <p>PBT: n=14 (20%), IMRT: n=40 (58%), SBRT: n=15 (22%)</p> <p>Chemioterapia równoczesna: n=39 (57%), Chemioterapia równoczesna i indukcyjna: n=13 (19%)</p> <p>Mediana dawki promieniowania z podziałem na interwencje: PBT: 66Gy (zakres 34–70Gy), IMRT: 66Gy (zakres 50-70Gy), SBRT: 45Gy (zakres 40–45Gy)</p> <p>Mediana odstępu czasowego między terapią inicjacyjną a powtórny napromienianiem: PBT: 3,3 lata (1,0–20,5 lat), IMRT: 8,6 lat (zakres 0,4–21,3 lat), SBRT: 2,8 lata (zakres 0,6–25,3 lat)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)</li> <li>- przeżycie całkowite (OS)</li> <li>- kontrola lokalna (LC)</li> <li>- kontrola lokoregionalna (LRC)</li> <li>- toksyczność ostra i późna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ograniczona wielkość próby oraz heterogeniczność populacji badanej uniemożliwiają rzetelną identyfikację grupy pacjentów, którym powtórne napromienianie przynosi najwięcej korzyści,</li> <li>- brak randomizacji oraz retrospektywny charakter badania wpływają na mniejszą dokładność wyników analizy,</li> <li>- brak podziału wyników kontroli lokalnej, przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od choroby ze względu na zastosowaną formę terapii</li> <li>- schematy leczenia oraz techniki terapii w okresie leczenia zmieniały się co może wpływać na wyniki miejscowej kontroli i toksyczności</li> <li>- brak informacji nt. statusu HPV u znacznego odsetka pacjentów, co mogłoby mieć wpływ na uzyskane wyniki leczenia</li> </ul>

<sup>496</sup> Kwestionariusz XeQoLS został wypełniony przed leczeniem (punkt wyjściowy), w trakcie leczenia i do 2 lat po leczeniu.

Okres obserwacji trwający 2 lata obejmuje ostre i przewlekłe fazy zdrowienia, ale ciągła ewolucja QoL związanej z kserostomią po upływie 2 lat nie została ujęta w niniejszym badaniu.

<sup>497</sup> Bagley, A. F., Garden, A. S., Reddy, J. P., Moreno, A. C., Frank, S. J., Rosenthal, D. I., Morrison, W. H., Gunn, G. B., Fuller, C. D., Shah, S. J., Ferrarotto, R., Sturgis, E. M., Gross, N. D., & Phan, J. (2020). Highly conformal reirradiation in patients with prior oropharyngeal radiation: Clinical efficacy and toxicity outcomes. *Head & neck*, 42(11), 3326–3335. <https://doi.org/10.1002/hed.26384>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p>Terapia ratunkowa przed powtórny napromieniowaniem: n=13 (19%), w tym żaden z pacjentów nie otrzymał terapii ratunkowej po SBRT.</p> <p>Chemioterapia równoczesna i indukcyjna: n=13 (19%)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata</p>			
<p><b>Bahig 2021<sup>498</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Częściowe finansowanie z grantu <i>National Cancer Institute, National Institutes of Health</i> Grant P30CA016672</p> <p><u>Cel:</u> Ocena jakości życia u pacjentów z rakiem ustnej części gardła poddanych terapii protonowej na podstawie wyników kwestionariusza FACT-HN</p>	<p>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej</p> <p>- seria przypadków</p> <p>- jednoosobowe</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową w latach 2011-2018f</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 18</math>. r.ż., potwierdzona biopsją diagnoza raka ustnej części gardła (ang. <i>oropharynx</i>), typ histologiczny: rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell cancer, SCC</i>), leczenie terapią protonową z modulowaną intensywnością z zamiarem wyleczenia, posiadanie wypełnionego co najmniej 1 kwestionariusza FACT-HN (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck</i>)</p> <p>Stadium zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji AJCC (8 edycja):</p> <p>- T1: n=20</p> <p>- T2: n=23</p> <p>- T3: n=4</p> <p>- T4: n=9</p> <p>- T4a: n=1</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak diagnozy SCC, wcześniejsze napromienianie głowy i szyi, napromienianie paliatywne, występowanie odległych przerzutów</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 60 (zakres 41–84)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 57 (86% stanowili mężczyźni), 91% przypadków stanowił rak</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa z modulowaną intensywnością (ang. <i>intensity-modulated proton therapy, IMPT</i>) z uwzględnieniem następujących sposobów leczenia:</p> <p>- równoczesna chemioradioterapia+IMPT (ang. <i>concurrent chemo-IMPT</i>) (n=42)</p> <p>- terapia neoadjuwantowa + chemioradioterapia+IMPT (ang. <i>induction+chemo-IMPT</i>) (n=11)</p> <p>- terapia neoadjuwantowa+IMPT (ang. <i>induction+IMPT</i>) (n=5)</p> <p>- wyłącznie IMPT (n=13)</p> <p>- przezustna chirurgia robotowa TORS+chemioradioterapia IMPT (ang. <i>trans-oral robotic surgery+chemo-IMPT</i>)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika modulowanej intensywności dawki IMPT</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes, PRO</i>) dot. jakości życia z podziałem na następujące składowe: dobrostan fizyczny (ang. <i>physical well-being, PWB</i>), dobrostan społeczny/rodzinny (ang. <i>social/family well-being, SWB</i>) dobrostan funkcjonalny (ang. <i>functional well-being, FWB</i>)</p> <p>- problemy związane z rakiem szyi i głowy (ang. <i>head and neck cancer concerns, HNCC</i>)</p>	<p>- heterogeniczność pacjentów: włączenie pacjentów z HPV ujemnym oraz HPV dodatnim, palących oraz niepalących, leczonych chemioterapią indukcyjną oraz równoczesną chemioterapią i TORS. W innych badaniach wykazano, że leczenie systemowe wiąże się z większym obciążeniem objawami.</p> <p>- brak danych długoterminowych</p> <p>- możliwość wystąpienia błędów systematycznego związanego z faktem, że pacjenci są świadomi jakie leczenie otrzymują i oczekują lepszych wyników w porównaniu z konwencjonalną radioterapią, co może wpływać na wyniki raportowane przez pacjentów</p> <p>- brak porównania typu <i>head to head</i> z wynikami dla IMRT</p>

<sup>498</sup> Bahig, H., Gunn, B. G., Garden, A. S., Ye, R., Hutcheson, K., Rosenthal, D. I., Phan, J., Fuller, C. D., Morrison, W. H., Reddy, J. P., Ng, S. P., Gross, N. D., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., Gillison, M., & Frank, S. J. (2021). Patient-Reported Outcomes after Intensity-Modulated Proton Therapy for Oropharynx Cancer. *International journal of particle therapy*, 8(1), 213–222. <https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00081.1>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		ustnej części gardła związany z wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i> , HPV), 49% niepalący  <u>Okres obserwacji:</u> mediana 2,8 lat (zakres: 2,2-3,5)			
<b>Cao 2021</b> <sup>499</sup>  <u>Źródła finansowania:</u> częściowe finansowanie z grantu <i>National Cancer Institute Cancer Center Support Grant P30CA016672</i> .  <u>Cel:</u> Ocena występowania kserostomii po leczeniu IMRT lub IMPT u pacjentów z rakiem ustnej części gardła.	- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków - jednośrodkowe, - pacjenci leczeni terapią protonową, kolejno włączani w okresie: styczeń 2011–czerwiec 2015	<u>Kryteria włączenia:</u> rak płaskonabłonkowy wywodzący się z części ustnej gardła; brak poprzedniej radioterapii; brak przerzutów odległych; dostępna ocena występowania kserostomii po zakończeniu leczenia  <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano  Pacjenci leczeni IMPT byli uczestnikami dwóch badań prospektywnych (NCT 00991094, NCT 01627093).  <u>Mediana wieku:</u> IMRT: 59 lat (zakres: 32–84), IMPT: 60 lat (zakres: 33–85)  <u>Liczba pacjentów:</u> IMRT: n=429, IMPT: n=103  <u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> chemioterapia neoadjuwantowa (schematy oparte na platynie i taksanach): n=188 (35%)  <u>Okres obserwacji: mediana:</u> 36,2 mies. (IMRT: 35,8 mies., IMPT: 37,7 mies.)	<u>Interwencja:</u> fotonoterapia techniką modulowanej intensywności wiązki (ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i> , IMRT) lub protonoterapia o modulowanym natężeniu (ang. <i>intensity modulated proton therapy</i> , IMPT).  Dawka: - dla pacjentów otrzymujących chemioradioterapię: CTV1: 70 Gy, CTV2: 63 Gy, CTV3: 57 Gy - dla pozostałych pacjentów: CTV1: 66 Gy, CTV2: 60 Gy, CTV3: 54 Gy. Technika radioterapii wybierana na podstawie preferencji pacjenta.  Chemoradioterapia (związki platyny z lub bez cetuksymabu) u 369 <sup>500</sup> (69%) pacjentów.  <u>Technika napromieniania:</u> metoda skanowania ołówkowego (ang. <i>scanning beam</i> IMPT)  <u>Komparator:</u> brak	- późna toksyczność: wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> , PRO): występowanie i nasilenie kserostomii oceniane w kwestionariuszu specyficznym dla kserostomii (ang. <i>xerostomia specific Questionnaire</i> , XQ).	- retrospektywny charakter badania, - relatywnie niewielka liczebność grupy pacjentów otrzymujących IMPT w porównaniu do IMRT, - brak danych dot. początkowego (przed leczeniem) nasilenia kserostomii, - ocena stopnia nasilenia kserostomii dokonywana przez pacjentów (w literaturze odnotowano różnice w ocenie nasilenie kserostomii dokonywanej przez pacjentów vs przez lekarzy <sup>501</sup> ), - spośród 532 pacjentów dane z kwestionariusza dostępne były dla 191 (36%) pacjentów w okresie 18–24 mies. po zakończeniu leczenia, i 237 (45%) 24–36 mies. po zakończeniu leczenia, - w badaniu nie uwzględniono danych z protokołów

<sup>499</sup> Cao, J., Zhang, X., Jiang, B., Chen, J., Wang, X., & Wang, L. i in. (2021). *Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia*. *Radiotherapy And Oncology*, 160, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.036>.

<sup>500</sup> Wartość raportowana w tekście; wartość raportowana w tabeli nr 1: grupa IMRT n=289, IMPT n=79, łącznie n=368.

<sup>501</sup> Meirovitz, A., Murdoch-Kinch, C. A., Schipper, M., Pan, C., & Eisbruch, A. (2006). *Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 66(2), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.002>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
					ponownego planowania adaptacyjnego <sup>502</sup> .
<p><b>Chou 2021</b><sup>503</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Porównanie zastosowania terapii protonowej (technika modulowanej intensywności, IMPT) z terapią fotonową (technika obrotowa z modulacją intensywności dawki, VMAT) u pacjentów z rakiem nosogardła</p>	<p>- badanie kohortowe retrospektywne z nierównoczesną grupą kontrolną</p> <p>- jednoośrodkowe</p> <p>- analiza porównawcza dwóch grup: pacjenci leczeni IMPT w latach 2016–2018 oraz pacjenci leczeni VMAT w latach 2014–2018</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Grupa: <b>pacjenci z rakiem nosogardła (ang. nasopharyngeal cancer)</b>, u których w latach 2016–2018 zastosowano IMPT, 2. Grupa: pacjenci z rakiem nosogardła, u których w latach 2014–2018 zastosowano VMAT</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia protonowa z zastosowaniem techniki rozpraszania pasywnego (ang. <i>passive scattering proton therapy</i>), terapia protonowa skojarzona z terapią fotonową, napromienianie okolicy szyi i głowy</p> <p><u>Mediana wieku:</u></p> <p>- IMPT: 47,6 lat (zakres 22,6–79,2),</p> <p>- VMAT: 50,1 lat (zakres 27,3–79,2)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 80 pacjentów w grupie IMPT oraz w 80 grupie VMAT.</p> <p>Pacjenci sparowani techniką <i>Propensity Score Matching</i></p> <p>Wskaźnik współzachorowalności wg Charlson (ang. <i>Charlson comorbidity index</i>)<sup>504</sup>:</p> <p>0-1: n=69 (IMPT), n=63 (VMAT)</p> <p>≥2: n=11 (IMPT), n=17 (VMAT)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika modulowanej intensywności (ang. <i>Intensity Modulated Proton Beam Therapy</i>, IMPT), średnia dawka promieniowania: 18GyE</p> <p><u>Komparator:</u> terapia fotonowa, technika obrotowa z modulacją intensywności dawki (ang. <i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>, VMAT), średnia dawka promieniowania: 38GyE</p> <p>Sposób leczenia:</p> <p>Chemioterapia+chemioradioterapia: n=10 (IMPT), n=10 (VMAT)</p> <p>Chemioradioterapia: n=59 (IMPT), n=59 (VMAT)</p> <p>Wyłącznie radioterapia: n=11 (IMPT), n=11 (VMAT)</p>	<p>- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)<sup>505</sup></p> <p>- całkowite<sup>506</sup> przeżycie</p> <p>- toksyczność i ostre zdarzenia niepożądane (ang. acute adverse event; AEs)</p> <p>- kontrola choroby</p> <p>- wznowa miejscowa</p> <p>- wznowa odległa</p>	<p>- możliwość niedoszacowania subiektywnej toksyczności z uwagi na retrospektywny charakter badania</p> <p>- brak oceny późnej toksyczności oraz niektórych wyników leczenia, które są w dalszym ciągu zgłaszane przez pacjentów i będą podlegały dalszym badaniom</p> <p>- ryzyko potencjalnego błędu selekcji dot. statusu społeczno-ekonomicznego dwóch grup, wynikający z faktu, że IMPT nie jest refundowane w przeciwieństwie do VMAT.</p>

<sup>502</sup> Z uwagi na zmiany w obrazie anatomicznym pacjenta, które zachodzą podczas radioterapii (np. zmniejszenie objętości guza) w leczeniu pacjentów stosowane jest dostosowanie planu leczenia do aktualnych warunków anatomicznych pacjenta. Na podstawie: pozyskano z: <https://www.inzynier-medyczny.pl/iim/2.2015/files/assets/basic-html/page50.html>, dostęp z 29.10.2021.

<sup>503</sup> Chou, Y. C., Fan, K. H., Lin, C. Y., Hung, T. M., Huang, B. S., Chang, K. P., Kang, C. J., Huang, S. F., Chang, P. H., Hsu, C. L., Wang, H. M., Hsieh, J. C., Cheng, A. J., & Chang, J. T. (2021). Intensity Modulated Proton Beam Therapy versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Cancers*, 13(14), 3555. <https://doi.org/10.3390/cancers13143555>.

<sup>504</sup> Umożliwia oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku pacjenta, u którego występują choroby współistniejące.

<sup>505</sup> Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*) zdefiniowano jako czas między pierwszą radioterapią i nawrotem choroby lub zgonem pacjenta.

<sup>506</sup> Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*) zdefiniowano jako przedział czasowy (w miesiącach) od pierwszego zastosowania radioterapii do zgonu pacjenta lub zakończenia badania.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		Klasyfikacja guza wg WHO: I: n=1 (IMPT), n=1 (VMAT) II: n=24 (IMPT), n=21 (VMAT) III: n=55 (IMPT), n=58 (VMAT)  <u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano  <u>Okres obserwacji:</u> IMPT: 24,1 miesiący (zakres 18,2–34,3); VMAT: 42,2 (19,1–62,6)			
<b>Chuong 2019<sup>507</sup></b>  <u>Źródła finansowania:</u> Nie raportowano  <u>Cel:</u> Ocena parametrów leczenia i wyników ostrej toksyczności u pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- seria przypadków</li> <li>- badanie wielośrodkowe</li> <li>- pacjenci leczeni terapią protonową w latach 2010–2017</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci po leczeniu chirurgicznym, otrzymujący protonoterapię jako leczenie definitywne lub pooperacyjne  <u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci leczeni paliatywnie w tym pacjenci, którzy byli ponownie napromieniani  <u>Mediana wieku:</u> 61,1 lat (zakres: 9,7-96,3 lat)  <u>Liczba pacjentów:</u> 105 - nowotwór ślinianek przyusznych n=90 (86%) - nowotwór ślinianek podżuchwowych n=15 (14%) <u>Histologia guza:</u> - rak płaskonabłonkowy, n=22 - rak śluzowo-naskórkowy, n=22 - gruczorakorak, n=12 - rak gruczołowo-torbielowaty, n=10 - rak wielopostaciowy, n= 8 - rak zrazikowokomórkowy, n=5 - pozostałe, n=2 - nieznanne, n=8  <u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> -leczenie chirurgiczne, n= 74 (70,5%)	<u>Interwencja:</u> terapia protonowa, chemioterapia  <u>Technika napromieniania:</u> - skanowanie wiązką ołówkową, n=35 - skanowanie jednolite, n=70 Mediana dawki: 66,5 GyE  <u>Sposób leczenia:</u> - technika protonowa + chemioterapia n=21 (20%)  <u>Komparator:</u> brak	- ostra toksyczność	- brak informacji o wynikach dot. późnej toksyczności oraz kontroli guza - celem badania było porównanie zastosowania terapii w grupie historycznej, jednakże nie przedstawiono wyników porównawczych dwóch grup

<sup>507</sup> Chuong, M., Bryant, J., Hartsell, W., Larson, G., Badiyan, S., Laramore, G. E., Katz, S., Tsai, H., & Vargas, C. (2019). Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 59(2), 196–200. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1698764>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		Okres obserwacji: 14,3 miesiąca (zakres: 0,8–60,3) od momentu zakończenia PBT			
<p><b>Dagan 2016</b><sup>508</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena ostrej toksyczności u pacjentów z nowotworami okolicy ślinianek przyusznych leczonych terapią protonową</p>	<p>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej</p> <p>- seria przypadków</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dorośli i dzieci, leczenie terapią protonową z zamiarem wyleczenia nowotworu, w którym docelowa objętość promieniowania obejmowała pojedynczy obszar ślinianki przyusznej z dawką min. 50 Gy, brak przerzutów odległych, brak radioterapii okolicy głowy i szyi w wywiadzie, brak aktywnych wtórnych nowotworów (poza rakiem płaskonabłonkowym lub podstawnomórkowym skóry), zastosowanie (lub nie) chemioterapii</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 50 lat (zakres 11–80 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 23 (kobiety: n=8, mężczyźni: n=15)</p> <p><u>Lokalizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ślinianki: n=17 (73,9%),</li> <li>- skóra z naciekiem okołonerwowym: n=5 (21,7%),</li> <li>- mięsak Ewinga: n=1 (4,3%)</li> </ul> <p>Leczenie chirurgiczne: n=16 (70%) Chemioterapia: n=7 (30%)</p> <p><u>Stopień zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1: n= 2 (9%)</li> <li>- T2: n= 3 (13%)</li> <li>- T3: n= 5 (22%)</li> <li>- T4a: n= 6 (26%)</li> <li>- T4b: n=7 (30%)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p>Mediana dawki promieniowania: 70 Gy RBE (zakres 55,8-74,4 Gy RBE)</p> <p>Strategia leczenia: adjuwantowa protonoterapia (n=16), terapia protonowa (n=7)</p> <p>Najczęstszym wskazaniem do protonoterapii było zajęcie podstawy czaszki oraz wiek dziecięcy.</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika rozproszenia pasywnego</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- ostra toksyczność (ze szczególnym uwzględnieniem toksyczności śluzówkowej)</p>	<p>- brak grupy kontrolnej pacjentów leczonych konwencjonalną radioterapią fotonową</p> <p>- brak zgłaszanych przez pacjentów danych nt. jakości życia po zastosowanej terapii protonowej</p> <p>- niepełne dane dot. toksyczności w okresie podoстрыm oraz czasu do jej ustąpienia</p>

<sup>508</sup> Dagan, R., Bryant, C. M., Bradley, J. A., Indelicato, D. J., Rutenberg, M., Rotondo, R., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2016). A Prospective Evaluation of Acute Toxicity from Proton Therapy for Targets of the Parotid Region. *International journal of particle therapy*, 3(2), 285–290. <https://doi.org/10.14338/IJPT-16-00010.2>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni</p>			
<p><b>Dagan 2021</b><sup>509</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena długoterminowej kontroli choroby, przeżycia oraz toksyczności u pacjentów z rakiem nosa i zatok leczonych terapią protonową samodzielnie lub jako terapia uzupełniająca</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej</p> <p>- seria przypadków</p> <p>- jednoośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową w latach 2007-2018</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z nowotworem złośliwym nosa i zatok przynosowych (ang. <i>sinonasal cancer</i>), bez przerzutów, leczeni terapią protonową z zamiarem wyleczenia</p> <p>Histologia nowotworu:</p> <p>- rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>): n=42</p> <p>- łagodny nowotwór ślinianek (ang. <i>minor salivary carcinoma</i>): n=42</p> <p>- rak gruczołowo-torbielowaty (ang. <i>adenoid cystic carcinoma</i>): n=23</p> <p>- gruczolakorak nieokreślony (ang. <i>adenocarcinoma not other specified, NOS</i>): n=10</p> <p>- rak śluzowo-naskórkowy (ang. <i>mucoepidermoid carcinoma</i>): n=6</p> <p>- rak neuroendokryny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>): n=55</p> <p>- nerwiak węchowy zarodkowy (ang. <i>olfactory neuroblastoma</i>): n=55</p> <p>- niezróżnicowany rak nosa i zatok (ang. <i>sinonasal undifferentiated carcinoma, SNUC</i>): n=16</p> <p>- rak drobnokomórkowy (ang. <i>small cell carcinoma</i>): n=3</p> <p>- rak neuroendokryny nieokreślony (ang. <i>neuroendocrine carcinoma not other specified, NOS</i>): n=3</p> <p>- pozostałe: rak anaplastyczny (ang. <i>anaplastic carcinoma</i>), rak mięsakowaty (ang.</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p>Terapia protonowa zastosowana samodzielnie: n=26 (18%)</p> <p>Terapia adjuwantowa n=117 (82%)</p> <p>Leczenie chirurgiczne:</p> <p>- zabieg endoskopowy n=58, - kraniotomia<sup>510</sup> n=47,</p> <p>- zabieg otwarty n=12</p> <p>Rodzaj resekcji:</p> <p>- całkowita resekcja guza: n=10</p> <p>- częściowa resekcja guza: n=14</p> <p>Równoczesna chemioterapia: 70% badanych</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika rozpraszania pasywnego protonów z zastosowaniem przyspieszonego hiperfrakcjonowania</p> <p>Mediana dawki u 91% badanych: 73,6 Gy (1,2 Gy RBE/frakcję dwa razy dziennie)<sup>511</sup></p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- kontrola lokalna (LC)</p> <p>- kontrola okolicy szyi (ang. <i>neck control</i>)</p> <p>- kontrola lokalno-regionalna (ang. <i>local-regional control, LRC</i>)</p> <p>- brak przerzutów odległych</p> <p>- przeżycie wolne od choroby (DFS)</p> <p>- przeżycie całkowite (OS)</p> <p>- przeżycie specyficzne dla przyczyny (ang. <i>cause-specific survival, CSS</i>)</p>	<p>- możliwość wystąpienia błędów selekcji (ang. <i>selection bias</i>) w związku z retrospektywnym charakterem badania</p> <p>- ograniczone wnioski nt. korzyści zastosowanej techniki radioterapii, schematów frakcjonowania, leczenia chirurgicznego oraz terapii systemowej w związku ze znacznym zróżnicowaniem badanych i brakiem randomizacji</p> <p>- możliwość braku odnotowania ważnych zdarzeń dot. kontroli choroby i toksyczności w związku z ograniczonym dostępem do ośrodka wielu badanych (miejsce zamieszkania)</p> <p>- brak możliwości określenia wpływu postępow w terapii protonowej na wyniki opisywanego badania</p>

<sup>509</sup> Dagan, R., Uezono, H., Bryant, C., Holtzman, A. L., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2021). Long-term Outcomes from Proton Therapy for Sinonasal Cancers. *International journal of particle therapy*, 8(1), 200–212. <https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00068.1>.

<sup>510</sup> Zabieg polegający na usunięciu fragmentu kości czaszki.

<sup>511</sup> Ekwiwalentu radiobiologicznego (Gy RBE).



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><i>sarcomatoid carcinoma</i>), rak mieloblastyczny (ang. <i>ameloblastic carcinoma</i>), rak wrzecionowatokomórkowy (ang. <i>spindle cell carcinoma</i>): n=4</p> <p>Stadium zaawansowania: T1: 7 (5%), T2: 7 (5%), T3: n=35 (24%), T4: n=94 (66%) N0: n=127 (89%) N1: n=6 (4%) N2: n=10 (7%) G1: n=16 (11%) G2: n=33 (23%) G3: n=74 (52%) nie określono: n=20 (14%)</p> <p>Zajęcie oczodołów (ang. <i>orbital invasion</i>): n=58 (41%) Zajęcie wewnątrzczaszkowe (ang. <i>intracranial invasion</i>): n=62 (43%) Zajęcie nerwów czaszkowych (ang. <i>cranial nerve invasion</i>): n=40 (28%)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wiek &lt;18 lat, pacjenci paliatywni, brak potwierdzenia raka złośliwego w badaniach histologicznych (czerniak błon śluzowych, mięsak kości/tkanek miękkich, chłoniak), odległe przerzuty, rak głowy i szyi w wywiadzie, aktywny wtórny nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowe nowotwory skóry), obserwacja onkologiczna &lt;6 miesięcy od zakończenia radioterapii</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 60 lat (zakres 18–82)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 143</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3,4 lata (zakres 0,1–12,5) oraz 4,9 lat (zakres 0,9–12,5) dla pacjentów pozostających przy życiu</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Dionisi 2019</b><sup>512</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena powtórnego napromieniania terapią protonową w przypadku nawrotowego raka części nosowej gardła</p>	<p>-badane retrospektywne, bez grupy kontrolnej, seria przypadków, -jednoośrodkowe, -pacjenci leczeni od lutego 2015 r. do października 2018 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy rak części nosowej gardła</li> <li>- brak przerzutów (ang. <i>M0 disease</i>)</li> <li>- brak ciężkich chorób współistniejących</li> <li>- status sprawności wg ECOG: ≤2,</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 58 lat (zakres: 37–76 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=17, w tym 10 (58,8%) mężczyzn</p> <p>Histologia guza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy n=6 (35,3%)</li> <li>- rak nierogowaczący n=4 (23,5%)</li> <li>- rak niezróżnicowany n=7 (42,2%)</li> </ul> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>Radioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia konformalna 3D CRT, (ang. <i>three dimensional conformal radiation therapy</i>) n=6 (35,3%)</li> <li>- radioterapia z modulacją intensywności wiązki IMRT, (ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>) n=11 (64,7%)</li> <li>- brachyterapia n=1 (5,9%)</li> </ul> <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia indukcyjna + jednoczesna n=12 (7,6%)</li> <li>- chemioterapia jednoczesna n=4 (23,5%)</li> <li>- brak chemioterapii n=1 (5,9%)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 10 miesięcy (zakres: 2–41 miesięcy)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa, chemioterapia</p> <p>Mediana dawki: 60 Gy RBE (zakres: 30,6-66 Gy RBE)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednopolowa (SFO, ang. <i>single-field optimization</i>) - n=13 (76,5%)</li> <li>- wielopolowa (MFO, ang. <i>multifield optimization</i>) - n=4 (23,5%)</li> </ul> <p>Schemat chemioterapii n=9 (52,9%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia indukcyjna n=1, (5,9%)</li> <li>- chemioterapia indukcyjna + jednoczesna n=1 (5,9%)</li> <li>- chemioterapia uzupełniająca CDDP n=3 (17,6%)</li> <li>- chemioterapia uzupełniająca CBDCA n=4 (23,5%)</li> <li>- bez chemioterapii n=8 (47,1%)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczność ostra i późna</li> <li>- przeżycie całkowite (OS)</li> <li>- kontrola miejscowa (LC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mała liczba pacjentów</li> <li>- retrospektywny charakter badania</li> <li>- brak grupy kontrolnej</li> </ul>

<sup>512</sup> Dionisi, F., Croci, S., Giacomelli, I., Cianchetti, M., Caldara, A., Bertolin, M., Vanoni, V., Pertile, R., Widesott, L., Farace, P., Schwarz, M., & Amichetti, M. (2019). Clinical results of proton therapy reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 58(9), 1238–1245. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1622772>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Fan 2020</b><sup>513</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> finansowanie z NIH/NCI Cancer Center P30 CA008748</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie wyników leczenia i toksyczności terapii protonowej z modulacją intensywności (IMPT) w leczeniu pacjentów z rakiem jamy nosowej i zatok przynosowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- seria przypadków</li> <li>- jednośrodkowe</li> <li>- pacjenci włączani kolejno do badania w latach 2013–2018</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z rakiem jamy nosowej i zatok przynosowych leczeni z intencją wyleczenia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie bez intencji wyleczenia (ang. <i>non-curative intent</i>)</li> <li>- leczenie z intencją paliatywną</li> </ul> <p><u>Mediana wieku:</u> nie raportowano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;70 lat: 65 (76%) pacjentów, w tym 52 (76%) wcześniej nienapromienianych</li> <li>- ≥70 lat: 21 (24%) pacjentów, w tym 16 (24%) wcześniej nienapromienianych</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=86, w tym 56 (65%) mężczyzn oraz 30 (35%) kobiet</p> <p><u>Status pierwotnego napromieniania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci wcześniej nienapromieniani n=68 (79%)</li> <li>- pacjenci wcześniej napromieniani n=18 (21%)</li> </ul> <p><u>Umiejscowienie nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jama nosowa lub zatoka sitowa n=52 (60%), w tym 45 (66%) u pacjentów wcześniej nienapromienianych</li> <li>- inne zatoki n=34 (40%), w tym 23 (34%) u pacjentów wcześniej nienapromienianych</li> </ul> <p><u>Histologia nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy n=35 (41%)</li> <li>- gruczolakorak n=4 (4%)</li> <li>- rak gruczolowato-torbielowaty n=11 (13%)</li> <li>- rak niezróżnicowany typu nosowo-zatokowego n=6 (7%)</li> <li>- nerwiak węchowy zarodkowy n=7 (8%)</li> <li>- neuroendokryny n=5 (6%)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- konformalna radioterapia protonowa 3D (ang. <i>3D conformal proton technique</i>, 3DCPT) n=40 (47%), w tym 30 (44%) pacjentów wcześniej nie napromienianych</li> <li>- terapia protonowa z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT) n=46 (53%), w tym 38 (56%) pacjentów wcześniej nie napromienianych</li> </ul> <p><u>Mediana dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ogółem: 70 RBE (zakres 45–86 RBE)</li> <li>- pacjenci wcześniej nienapromieniani: 70 RBE (zakres 45–86 RBE)</li> <li>- pacjenci po wcześniejszej RT: 68 RBE (zakres 54–76 RBE)</li> </ul> <p><u>Chemioterapia:</u> n=55 (64%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na bazie cisplatyny n=41 (75%)</li> <li>- na bazie karboplatyny n=9 (16%)</li> <li>- cetuksymab n=3 (5%)</li> <li>- inny schemat n=2 (4%)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrola lokalna (ang. <i>local control</i>, LC)</li> <li>- kontrola odległa (ang. <i>distant control</i>, DC)</li> <li>- przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS)</li> <li>- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)</li> <li>- toksyczność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywne badanie dot. leczenia heterogennej grupy guzów zatok przynosowych</li> <li>- dane dotyczące toksyczności zostały wykonane przez przegląd danych z kart pacjentów i potencjalnie może być więcej toksyczności, które zostały pominięte, jeśli nie zostały one udokumentowane na wykresie</li> <li>- ograniczony czas obserwacji</li> </ul>

<sup>513</sup> Fan, M., Kang, J. J., Lee, A., Fan, D., Wang, H., Kitpanit, S., Fox, P., Sine, K., Mah, D., McBride, S. M., Tsai, C. J., Riaz, N., Dunn, L. A., Sherman, E. J., Michel, L., Singh, B., Ganly, I., Wong, R. J., Boyle, J. O., Cohen, M. A., ... Lee, N. Y. (2020). 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*, 126(9), 1905–1916. <https://doi.org/10.1002/cncr.32776>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- inne n=18 (21%)</li> </ul> <u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1-2 n=24 (35%)</li> <li>- T3-4 n=62 (64%)</li> </ul> <u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie chirurgiczne n=43 (50%)</li> <li>- napromienianie n=18 (21%)</li> </ul> <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana dla wszystkich pacjentów: 23,4 miesiąca (zakres 1,7–69,3 miesiąca)</li> <li>- mediana wśród żyjących pacjentów: 28,1 miesiąca (zakres 2,3–69,3 miesiąca)</li> </ul>			
<b>Frank 2015<sup>514</sup></b>  <u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano  <u>Cel:</u> Przedstawienie wczesnych wyników leczenia nowotworów głowy i szyi wielopolową optymalizacją IMPT (MFO-IMPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- seria przypadków</li> <li>- jednoosrodkowe</li> <li>- pacjenci włączani kolejno do badania według protokołu</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> nowotwory złośliwe głowy i szyi, pacjenci otrzymujący jednocześnie chemioterapię lub nie  <u>Histologia nowotworu:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy (SCC) n=10 (66,7%)</li> <li>- rak gruczołowato-torbielowaty (ACC) n=5 (33,3%)</li> </ul> <u>Pierwotna lokalizacja guza</u> SCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- część ustna gardła (n=8),</li> <li>- część nosowa gardła (n=1)</li> <li>- lokalizacja nieznana z przerzutami do szyjki macicy (n=1)</li> </ul> ACC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- część nosowa gardła (n=3)</li> <li>- zatoki przynosowe (n=2)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano	<u>Interwencja:</u> terapia protonowa z modulacją intensywności wiązki z wielopolową optymalizacją (MFO-IMPT), dawka: chemoradioterapia - 70 Gy, radioterapia - 66 Gy  <u>Technika napromieniania:</u> IMPT  <u>Komparator:</u> brak  Jednoczesna chemoradioterapia: n=12 (80%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ostra toksyczność</li> <li>- odpowiedź na leczenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania</li> <li>- mała grupa pacjentów</li> </ul>

<sup>514</sup> Frank, S. J., Cox, J. D., Gillin, M., Mohan, R., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Gunn, G. B., Weber, R. S., Kies, M. S., Lewin, J. S., Munsell, M. F., Palmer, M. B., Sahoo, N., Zhang, X., Liu, W., & Zhu, X. R. (2015). Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 89(4), 846–853. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.019>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Mediana wieku:</u> 48 lat<sup>515</sup> (zakres: 28-67)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 15</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia indukcyjna: n=5 (33,3%)</li> <li>- zabieg chirurgiczny: n=3 (20%)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 28 mies. (zakres: 20-35)</p>			
<p><b>Gadkaree 2019</b><sup>516</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena wyników protonoterapii u pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym nosogardła z zajęciem podstawy czaszki</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków,</li> <li>- jednośrodkowe,</li> <li>- pacjenci leczeni w latach 2000–2016</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> rak gruczołowo-torbielowaty nosogardła z zajęciem podstawy czaszki</p> <p>Stadium zaawansowania nowotworu: Tx, T1, T2 (n=2), T3, T4 (n=10)</p> <p>Zajęcie podstawy czaszki: n=10</p> <p>Zajęcie zatok jamistych: n=6</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p>Wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;60 lat (n=5),</li> <li>&lt;60 lat (n=7)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 12 (kobiety: n=9, mężczyźni: n=3)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa (n=10), jednakże jeden pacjent otrzymał IMRT a u 2 pacjentów nie sprecyzowano</p> <p>Zastosowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia (n=4, 33%)</li> <li>- radioterapia+chemioterapia (n=6, 50%)</li> <li>- chemioterapia+ radioterapia+leczenie chirurgiczne (n=2, 17%)</li> </ul> <p>Zakres dawki promieniowania: 50–76 Gy</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- przeżycie wolne od progresji</li> <li>- kontrola loko-regionalna</li> </ul> <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczność związana z leczeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania co ogranicza wyciąganie wiarygodnych wniosków</li> <li>- mała grupa pacjentów</li> <li>- brak rozgraniczenia odpowiedzi na leczenie u badanych poddanych różnym formom terapii tj. radioterapia, radioterapia+chemioterapia chemioterapia+radioterapia+leczenie chirurgiczne</li> <li>- długi okres badania wiąże się z możliwością zmiany technik i schematów leczenia, co mogłoby się wiązać z uzyskaniem innych wyników leczenia</li> </ul>

<sup>515</sup> Wyliczenia własne Agencji.

<sup>516</sup> Gadkaree, S. K., Parikh, A. S., Rodarte, A. I., Lehmann, A., Gray, S. T., & Lin, D. T. (2019). Adenoid Cystic Carcinoma of the Skull Base: Response to Radiation Therapy and Outcomes in a Retrospective Case Series. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 81(5), 505–510. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696706>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Grant 2015<sup>517</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena toksyczności ostrej i danych dozymetrycznych u pacjentów pediatrycznych z guzami ślinianki przyusznej lub podżuchwowej leczonych uzupełniającą radioterapią fotonowo-elektronową (X/E RT) lub protonoterapią (PT)</p>	<p>- badanie kohortowe retrospektywne z grupą kontrolną</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni w latach 1996–2014</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z <b>nowotworami gruczołów ślinowych</b></p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 14 lat (zakres 6-18 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=24, w tym 11 (46%) chłopców i 13 (54%) dziewcząt</p> <p>- PT: n=13</p> <p>- X/E RT: n=11</p> <p><u>Histologia nowotworu:</u></p> <p>- rak śluzowonaskórkowy n=12 (50%) (7 PT, 5 X/E RT)</p> <p>- rak gruczołowato-torbielowaty n=5 (21%) (3 PT, 2 X/E RT)</p> <p>- gruczolakorak n=2 (8%) (tylko PT)</p> <p>- gruczolak zrazikowokomórkowy n=2 (8%) (tylko X/E RT)</p> <p>- gruczolak wielopostaciowy n=1 (4%) (tylko PT)</p> <p>- mioepitelioma (mięśniakonabloniak) n=1 (4%) (tylko X/E RT)</p> <p>- niezróżnicowany n=1 (4%) (tylko X/E RT)</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <p>- T1-2 n= 19 (79%) (10 PT, 9 X/E RT)</p> <p>- T3-4 n=3 (13%) (tylko PT)</p> <p>- Tx n=2 (8%) (tylko X/E RT)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana:</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <p>- metodą rozpraszania pasywnego (ang. <i>passive scatter proton therapy</i>, PSPT) n=8</p> <p>- z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT) n= 5</p> <p>Mediana dawki: 60 Gy (zakres 56,4–66)</p> <p><u>Chemioterapia:</u> Jeden pacjent otrzymał jednoczesną chemioterapię opartą na cisplatynie</p> <p><u>Komparator:</u> radioterapia fotonowo-elektronowa (ang. <i>photon/electron-based radiation therapy</i>):</p> <p>- terapią wiązką elektronów (ang. <i>electron beam therapy</i>, EBT) n=8</p> <p>- radioterapią z modulacją intensywności (ang. <i>intensity modulated radiotherapy</i>, IMRT) n=3</p> <p>Mediana dawki: 60 Gy (zakres 54–66)</p> <p><u>Chemioterapia:</u> Jeden pacjent otrzymał jednoczesną chemioterapię opartą na cisplatynie</p>	<p>- toksyczność ostra</p> <p>- utrata wagi</p>	<p>- bezpośrednie porównanie kohort jest ograniczone charakterem badania</p> <p>- niewielka liczba pacjentów w każdej kohorcie</p> <p>- krótki czas obserwacji pacjentów otrzymujących PT</p> <p>- rozbieżne częstości leczenia szyi ipsilateralnej (73% w RT fotonowo-elektronowej vs 33% w PT, P=0,10) mogą mylić dane dotyczące toksyczności i danych dozymetrycznych, m.in. w przypadku ostrej dysfagii</p> <p>- kohorta RT fotonowo-elektronowej obejmowała zarówno plany EBT, jak i IMRT</p> <p>- brak analiz podgrup</p> <p>- istotna statystycznie różnica pomiędzy grupą PRT a grupą X/E RT w zakresie mediany długości obserwacji (8 mies. vs 92 mies.)</p>

<sup>517</sup> Grant, S. R., Grosshans, D. R., Bilton, S. D., Garcia, J. A., Amin, M., Chambers, M. S., McGovern, S. L., McAleer, M. F., Morrison, W. H., Huh, W. W., Kupferman, M. E., & Mahajan, A. (2015). Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 116(2), 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.022>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 35 miesięcy (zakres 2–218 miesięcy) dla całej kohorty</li> <li>- PRT: 8 miesięcy (zakres 2–48 miesięcy)</li> <li>- X/E RT: 92 miesiące (zakres 2–218 miesięcy)</li> </ul>			
<p><b>Grant 2020</b><sup>518</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> częściowe współfinansowanie z NIH/NCI Grant P30CA016672</p> <p>Cel: Ocena wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów (ang. patient reported outcomes, PRO) w odniesieniu do połykania po zastosowaniu IMPT w terapii raka ustnej części gardła z zastosowaniem ankiety MDADI (M.D. Anderson Dysphagia Inventory).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analiza wtórna danych z prospektywnego, jednoosobowego badania kohortowego typu <i>longitudinal</i> (PA11-0803),</li> <li>- pacjenci leczeni w okresie maj 2012–maj 2017</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z rakiem ustnej części gardła leczeni radykalnie z zastosowaniem IMPT, którzy wypełnili przynajmniej jeden kwestionariusz MDADI przed leczeniem i jeden po leczeniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 63 lat (zakres: 37–84 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 71</p> <p>Lokalizacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podstawa języka: n= 35 (49,3%)</li> <li>- migdałki: n= 32 (45,1%)</li> <li>- bruzda językowo-gardłowa: n= 4 (5,6%)</li> </ul> <p>Stopień zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- III n=13 (18,3%)</li> <li>- IV n= 58 (81,7%)</li> </ul> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> indukcyjna terapia systemowa: 21% (n=15)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies.</p>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia o modulowanym natężeniu (ang. <i>intensity modulated proton therapy, IMPT</i>), dawką na masę guza i margines: 66–70 Gy, dawka na obszary elektywne (ang. <i>elective volumes</i>): 54–63 Gy,</p> <p>72% pacjentów (n=51) otrzymywało jednoczesną terapię systemową.</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika modulowanego natężenia</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia: samoocena zaburzeń połykania w skali MDADI (ang. M.D. Anderson Dysphagia Inventory)</li> <li>- toksyczność w teście oceny dysfagii z zastosowaniem baru,</li> <li>- zastosowanie u pacjentów żywienia pozajelitowego PEG (przeżytkowa endoskopowa gastrostomia).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywna analiza danych z badania jednoramiennego,</li> <li>- brak grupy porównawczej,</li> <li>- liczba pacjentów, dla których możliwa była analiza danych malejąca wraz z okresem obserwacji (1 rok: 37/71 pacjentów, 2 rok: 36/71 pacjentów),</li> <li>- niska wiarygodność zewnętrzna/przydatność (ang. <i>applicability</i>) wyników badania z uwagi na fakt, że badanie przeprowadzone było w jednym ośrodku,</li> <li>- wykorzystanie tylko jednego narzędzia do oceny funkcji połykania (kwestionariusz MDADI).</li> </ul>
<p><b>Hanania 2021</b><sup>519</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne z prospektywną oceną ostrej</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym ślinianek przyusznych oraz z przerzutami (lub podejrzeniem przerzutów)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa, chemioterapia</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ostra i późna toksyczność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania (mimo prospektywnej oceny ostrej toksyczności)</li> <li>- jednoosobowe badanie</li> </ul>

<sup>518</sup> Grant, S. R., Hutcheson, K. A., Ye, R., Garden, A. S., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Brandon Gunn, G., Fuller, C. D., Phan, J., Reddy, J. P., Moreno, A. C., Lewin, J. S., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., & Frank, S. J. (2020). Prospective longitudinal patient-reported outcomes of swallowing following intensity modulated proton therapy for oropharyngeal cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 148, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.021>.

<sup>519</sup> Hanania, A. N., Zhang, X., Gunn, G. B., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Fuller, C. D., Phan, J., Reddy, J. P., Moreno, A., Chronowski, G., Shah, S., Ausat, N., Hanna, E., Ferrarotto, R., & Frank, S. J. (2021). Proton Therapy for Major Salivary Gland Cancer: Clinical Outcomes. *International journal of particle therapy*, 8(1), 261–272. <https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00044.1>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p>Cel: Ocena toksyczności i kontroli choroby u pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych (SGCs, ang. <i>salivary gland cancers</i>) leczonych terapią protonową</p>	<p>toksyczności bez grupy kontrolnej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- seria przypadków</li> <li>- jednoośrodkowe</li> <li>- pacjenci dorośli z nowotworami gruczołów ślinowych leczeni terapią protonową w okresie: od sierpnia 2011 r. do lutego 2020 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 54 lata (zakres: 23-87 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 72 (guz pierwotny n=52, guz wtórny n=19)</p> <p>Histologia guza:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. rak ślinianek przyusznych (n=66)</li> <li>2. rak ślinianek podżuchwowych (n=6), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak śluzowo-naskórkowy (n=15, 21%)</li> <li>-rak gruczołowo-torbielowaty (n=13, 18%)</li> <li>- rak płaskonabłonkowy (n=9, 12%)</li> <li>- rak przewodu ślinowego (n=5, 7%)</li> <li>-gruczolakorak (n=5, 7%)</li> <li>- rak zrazikowokomórkowy (n=9, 12%)</li> <li>-rak z gruczolaka wielopostaciowego (ang. <i>carcinoma ex pleomorphic adenoma</i>) (n=8, 11%)</li> <li>- inne (n=8, 11%)</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia (n=9)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 30 miesięcy (zakres: 3-94 miesiące)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- technika rozpraszania pasywnego PSPT (ang. <i>passively scattered proton therapy</i>) - n=19</li> <li>- technika modulowanej intensywności IMPT (ang. <i>Intensity Modulated Beam Proton Therapy</i>) - n=53</li> <li>- jednopolowa (SFO, ang. <i>single-field optimization</i>) - n=32</li> <li>- wielopolowa (MFO, ang. <i>mult-field optimization</i>) - n=21</li> </ul> <p>Mediana dawki: 64 Gy RBE</p> <p>Sposób leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- definitywne n=9 (12%)</li> <li>- adjuwantowe n=63 (88%)</li> <li>- chemioterapia n=26 (36%)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie bez progresji choroby (PFS)</li> <li>- przeżycie całkowite (OS)</li> <li>- kontrola choroby (LC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mieszana histologia nowotworowa</li> <li>- objawy późnej toksyczności mogły być w niektórych przypadkach zaniżone, szczególnie u pacjentów, którym dalsza opieka została udzielona w innych ośrodkach</li> </ul>
<p><b>Jiri 2020</b><sup>520</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> European Regional Development Fund-Project: "Engineering Applications of Microworld Physics"</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- seria przypadków</li> <li>- pacjenci leczeni w okresie styczeń 2013 – czerwiec 2018</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> guzy pierwotne i obustronne obszary węzłów chłonnych szyi, wszyscy pacjenci leczeni z zamiarem wyleczenia; Większość pacjentów (65%) skierowano na terapię protonową z innych ośrodków ze względu na zaawansowaną chorobę i niezadowalające parametry dawki dla narządów krytycznych z radioterapii</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa z modulowaną intensywnością (IMPT)</p> <p>Średnia dawka: 72,9 GyE (zakres: 60–76 GyE)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> skanowanie wiązką ołówkową</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- przeżycie wolne od choroby</li> <li>- kontrola lokalna</li> <li>- toksyczność ostra i późna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania</li> <li>- badanie jednoośrodkowe</li> <li>- mała liczebność populacji badanej</li> <li>- krótki okres obserwacji</li> <li>- chemioterapia neoadjuwantowa</li> </ul>

<sup>520</sup> Jiří, K., Vladimír, V., Michal, A., Matěj, N., Silvia, S., Pavel, V., Kateřina, D., Jana, P., Barbora, O., Eliška, R., Petr, L., Matěj, P., Alexander, G., & Jozef, R. (2020). Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer: dosimetric parameters and 2-year results. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 278(3), 763–769. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06175-5>.



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i profilu toksyczności u pacjentów z nowotworami nosogardła leczonych radioterapią protonową wiązką ołówkową.</p>		<p>fotonowej o modulowanej intensywności lub młody wiek</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 47,2 lata (zakres: 22,8–73,2)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=43<sup>521</sup>, w tym mężczyźni 30 (70%)</p> <p>Jednoczesna chemioterapia n=34 (85%)<sup>522</sup></p> <p><u>Histologia nowotworu:</u>  Płaskonabłonkowy n=38 (89,5%)  Nie zróżnicowany n=3 (7%)  Nabłoniak limfatyczny n=2 (4,5%)</p> <p>Kliniczne stadium zaawansowania:  I n= 0 (0%)  II n= 8 (18,5%)  III n= 19 (44,2%)  IVa n=10 (23,3%)  IVb n=6 (14%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u>  W badaniu raportowano zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej zgodnie ze standardem leczenia jednostki kierującej na protonoterapię i decyzją lekarza prowadzącego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 24 miesiące (zakres: 1,5–62)</p>	<p><u>Komparator:</u> brak</p>		<p>i adiuwantowa podawana na podstawie decyzji lekarza prowadzącego w ośrodku referencyjnym, ze względu na dużą liczbę ośrodków referencyjnych istnieje duża heterogeniczność w zakresie przepisywania chemioterapii.</p>

<sup>521</sup> W badaniu istnieje rozbieżność w zakresie raportowanej liczby pacjentów tj. zarówno w metodologii, wynikach jak i tabelach pojawia się liczba 40 lub 43 – bez wyjaśnienia przyczyn tychże rozbieżności.

<sup>522</sup> W badaniu raportowane są odmienne odsetki pacjentów przyjmujących równoczesną chemioterapię, w tekście pojawia się liczba 34 (84%) w tabeli charakterystyki pacjentów 33 (22,5%).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Lin 1999</b><sup>523</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> analiza zastosowania promieniowania protonowego w przypadku nawrotowego raka części nosowej gardła</p>	<p>- badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej, opis serii przypadków</p> <p>- jednoośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni od grudnia 1991 r. do września 1997 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z nawracającym lub przetrwałym rakiem części ustnej gardła potwierdzonym biopsją</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 54,5 lat (zakres: 31-68)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=16</p> <p>- kobiety (n=4)</p> <p>- mężczyźni (n=12)</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 23,7 miesięcy (zakres: 4–47 miesięcy)</p>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia, radioterapia</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <p>- protonoterapia (n=16)</p> <p>- radioterapia fotonowa (n=16)</p> <p>- brachyterapia (n=4)</p> <p>Zastosowane leczenie:</p> <p>- chemioterapia (n=12) (cisplatyna, metotreksat, fluorouracyl, siarczan bleomycyny, etopozyd, chlorowodorek doksorubicyny)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- przeżycie całkowite</p> <p>- przeżycie wolne od progresji</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- mała grupa pacjentów</p>
<p><b>Manzar 2020</b><sup>524</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie Mayo Clinic Department of Radiation Oncology, Rochester, Minnesota, USA</p> <p><u>Cel:</u> Ocena korzyści klinicznych leczenia raka ustnej części gardła terapią protonową z modulacją intensywności (ang.</p>	<p>- badanie retrospektywne z nierównoczesową grupą kontrolną</p> <p>- jednoośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni od kwietnia 2013 r. do maja 2018 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci <math>\geq 18</math> lat z rakiem wywodzącym się z ustnej części gardła z histologią płaskonabłonkową, leczeni definitywnie lub uzupełniająco metodą VMAT lub IMPT w okresie od kwietnia 2013 r. do maja 2018 r.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- udział pacjenta w badaniu klinicznym dot. deeskalacji dawki lub oszczędzania błony śluzowej,</p> <p>- powtórne napromienianie,</p> <p>- nawrót choroby,</p> <p>- oddzielne współistniejące nowotwory złośliwe,</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> IMPT</p> <p>- uzupełniająca (60–66 Gy) n=19 (41,3%)</p> <p>- definitywna (70Gy) n=27 (58,7%)</p> <p>Laterałość:</p> <p>- dwustronna: n=40 (87,0%)</p> <p>- jednostronna: n=6 (13,0%)</p> <p>Jednoczesna chemioterapia: n=36 (78,3%)</p> <p><u>Komparator:</u> VMAT</p>	<p>- przeżycie całkowite</p> <p>- toksyczność oceniona przez dostawcę usługi</p> <p>- jakość życia oceniana przez pacjentów</p>	<p>- mniejsza częstość oceny toksyczności zgłaszanej przez świadczeniodawcę u pacjentów z VMAT (70,3% w porównaniu z 89,1% IMPT)</p> <p>- niewielka liczba pacjentów leczonych IMPT</p> <p>- retrospektywny charakter badania</p> <p>- porównywalność grup terapeutycznych może być utrudniona przez odmienne społeczne determinanty zdrowia, odzwierciedlone w zmiennych (np. pacjenci z kohorty IMPT byli istotnie</p>

<sup>523</sup> Lin, R., Slater, J. D., Yonemoto, L. T., Grove, R. I., Teichman, S. L., Watt, D. K., & Slater, J. M. (1999). Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology*, 213(2), 489–494. <https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv29489>.

<sup>524</sup> Manzar, G. S., Lester, S. C., Routman, D. M., Harmsen, W. S., Petersen, M. M., Sloan, J. A., Mundy, D. W., Hunzeker, A. E., Amundson, A. C., Anderson, J. L., Patel, S. H., Garces, Y. I., Halyard, M. Y., McGee, L. A., Neben-Wittich, M. A., Ma, D. J., Frank, S. J., Whitaker, T. J., & Foote, R. L. (2020). Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 147, 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.010>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><i>intensity modulated proton therapy, IMPT</i>) w porównaniu do wolumetrycznej modulowanej terapii łukowej (ang. <i>volumetric modulated arc therapy, VMAT</i>) w leczeniu raka ustnej części gardła przekłada się na korzyści kliniczne.</p>		<p>- przerwane leczenie, - histologia niepłaskonabłonkowa.</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 61 lat (zakres 40–88 lat)</p> <p>- ≤60 lat n=139 - &gt;60 lat n=166</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=305, w tym 267 (87.5%) mężczyzn oraz 38 (12.5%) kobiet</p> <p>- IMPT n=46 - VMAT n=259</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <p>X n=4 (1,3%) I n=3 (1,0%) II n=7 (2,3%) III n=23 (7,5%) IVA n=245 (80,3%) IVB n=17 (5,6%) IVC n=6 (2,0%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <p>- leczenie operacyjne przed radioterapią uzupełniającą u chorych z nowotworami pierwotnymi o małej objętości</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>- IMPT: mediana 12 miesięcy - VMAT: mediana 30 miesięcy</p>	<p>- uzupełniająca (60–66 Gy) n=148 (57,1%) - definitywna (70Gy) n=111 (42,9%)</p> <p>Laterałość:</p> <p>- dwustronna: n= 221 (85,3%) - jednostronna: n=38 (14,7%)</p> <p>Zestawienie łączne dla IMPT i VMAT:</p> <p>- RT uzupełniająca: n=167 (54,8%) - RT definitywna: n=138 (45,2%) - RT obustronna: n=261 (85,6%) - RT jednostronna: n=44 (14,4%)</p> <p><u>Jednoczesna chemioterapia:</u> n=173 (66,8%)</p>		<p>statystycznie starsi, p=0,04, a w kohorcie VMAT więcej pacjentów paliło tytoń, p=0,009)</p> <p>- ubezpieczenie Medicare wybiera dla starszych pacjentów IMPT, tworząc grupę, która jak się sugeruje uzyskuje mniej objawów w wynikach zgłoszonych przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes, PROs</i>)</p> <p>- wszystkim pacjentom zaproponowano IMPT, a sposób leczenia, jaki otrzymali, określał ubezpieczyciel pacjenta</p>
<p><b>McDonald 2016</b><sup>525</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> częściowe wsparcie przez biostatystykę i bioinformatykę <i>Winship Cancer Institute of Emory</i></p>	<p>- badanie retrospektywne z grupą kontrolną</p> <p>- wieloośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni w latach 2010–2014</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z pierwotnym nowotworem złośliwym części nosowej gardła, jamy nosowej lub zatok przynosowych, w dowolnym stopniu zaawansowania T, N0-2, otrzymujący radioterapię definitywną lub po zabiegu chirurgicznym z chemioterapią lub bez chemioterapii, którzy otrzymali radioterapię na obszar guza pierwotnego i obu regionów szyjnych węzłów chłonnych.</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa,</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> terapia protonowa</p> <p>Mediana dawki dla guza pierwotnego: 71,4 Gy RBE</p>	<p>- toksyczność ostra</p>	<p>- retrospektywne porównanie pacjentów, bez losowego przydziału do metody leczenia</p> <p>- mała kohorta</p> <p>- braki równowagi między kohortami w charakterystyce pacjentów a parametrami leczenia, które mogą być</p>

<sup>525</sup> McDonald, M. W., Liu, Y., Moore, M. G., & Johnstone, P. A. (2016). 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. *Radiation oncology (London, England)*, 11, 32. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0600-3>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><i>University</i> oraz NIH/NCI Numer P30CA138292</p> <p><u>Cel:</u> Ocena punktów końcowych dotyczących ostrej toksyczności w kohorcie pacjentów otrzymujących radioterapię głowy i szyi przy użyciu: terapii protonowej lub radioterapii z modulacją intensywności (ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>, IMRT).</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po radioterapii głowy i szyi lub z drugim współistniejącym aktywnym nowotworem złośliwym</li> </ul> <p><u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PRT: 46,7 lat (zakres 16–71 lat)</li> <li>- IMRT: 54,1 lat (zakres 22–77 lat)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=40, w tym 25 (62,5%) mężczyzn i 15 (37,5%) kobiet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PRT: n=14, w tym 11 (78,6%) mężczyzn i 3 (21,4%) kobiety</li> <li>- IMRT: n=26, w tym 14 (53,8%) mężczyzn i 12 (46,2%) kobiet</li> </ul> <p><u>Histologia nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- płaskonabłonkowy n=16 (13 IMRT, 3 PT)</li> <li>- nisko zróżnicowany n=5 (tylko IMRT)</li> <li>- niezróżnicowany typu nosowo-zatokowego n=9 (4 IMRT, 5 PRT)</li> <li>- nerwiak węchowy zarodkowy n=6 (1 IMRT, 5 PRT)</li> <li>- neuroendokryny n=1 (tylko IMRT)</li> <li>- nabłoniak limfatyczny n=2 (1 IMRT, 1 PRT)</li> <li>- śluzowonaskórkowy wysokiego stopnia n=1 (tylko IMRT)</li> </ul> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1: n=1 (tylko IMRT)</li> <li>- T2: n=5 (4 IMRT, 1 PRT)</li> <li>- T3: n=10 (8 IMRT, 2 PRT)</li> <li>- T4: n=24 (13 IMRT, 11 PRT)</li> </ul> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące</p>	<p><u>Komparator:</u> radioterapia z modulacją intensywności</p> <p>Mediana dawki dla guza pierwotnego: 71,8 Gy</p> <p><u>Chemioterapia:</u> n=35</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- indukcyjna: n=3 (tylko PRT)</li> <li>- jednoczesna: n=30 (23 IMRT, 7 PT)</li> <li>- jednoczesna i uzupełniająca: n=2 (tylko PRT)</li> </ul>		<p>związane z wynikami toksyczności (istotne statystycznie różnice między kohortami, np. w kohorcie leczonej PRT raportowano więcej guzów pierwotnych o lokalizacji w zatokach przynosowych)</p> <p>- ograniczona statystyczna moc oceny lub kontroli wszystkich potencjalnych zmiennych, które mogą być związane z toksycznością</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><b>Morimoto 2014</b><sup>526</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Ocena wyników zastosowania radioterapii cząsteczkowej protonów i jonów węgla w przypadku nieresekcyjnych, miejscowo zaawansowanych nowotworów głowy i szyi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne, seria przypadków</li> <li>- badanie jednośrodkowe</li> <li>- pacjenci leczeni od kwietnia 2003 r. do grudnia 2009 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak wcześniejszego napromieniania nieoperacyjnego pierwotnego raka głowy i szyi, bez przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów leczonych PRT:</u> średnia wieku: 55 lat &lt;60 lat, n=26 (55,4%) &gt;60 lat, n=21 (44,6%)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=57</p> <p>Liczba pacjentów leczonych protonoterapią: n=47 (82%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety (n=22)</li> <li>- mężczyźni (n=25)</li> </ul> <p>Liczba pacjentów leczonych jonami węgla: n=10 (18%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety (n=6)</li> <li>- mężczyźni (n=4)</li> </ul> <p>Lokalizacja guza pacjentów leczonych PRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zatoka przynosowa (n=33)</li> <li>- nosogardło (n=5)</li> <li>- jama nosowa (n=4)</li> <li>- ślinianka przyuszna (n=2)</li> <li>- ucho zewnętrzne/środkowe (n=2)</li> <li>- przestrzeń gardłowa (n=1)</li> </ul> <p>Histopatologia guza leczonych PRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak gruczołowo-torbielowaty: ACC, ang. adenoid cystic carcinoma (n=22)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia, radioterapia jonami węgla</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- protonoterapia (n=47)</li> </ul> <p>65,0 GyE/26 frakcji (n=30) 70,0 GyE/28 frakcji (n=1) 70,2 GyE/26 frakcji (n=16)</p> <p>- radioterapia jonami węgla (n=10)</p> <p>57,6 GyE/16 frakcji (n=6) 60,8 GyE/16 frakcji (n=2) 70,2 GyE/26 frakcji (n=2)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- przeżycie wolne od progresji</li> <li>- kontrola lokalna</li> <li>- toksyczność ostra i późna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej</li> <li>- mała grupa pacjentów</li> <li>- krótki czas obserwacji pozwalający na pełną ocenę toksyczności późnej</li> </ul>

<sup>526</sup> Morimoto, K., Demizu, Y., Hashimoto, N., Mima, M., Terashima, K., Fujii, O., Otsuki, N., Murakami, M., Fuwa, N., & Nibu, K. (2014). Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. *Japanese journal of clinical oncology*, 44(5), 428–434. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyu010>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak kolczystokomórkowy: SCC, <i>ang. squamous cell carcinoma</i> (n=13)</li> <li>- nerwiak węchowy zarodkowy ONB, <i>ang. olfactory neuroblastoma</i> (n=4)</li> <li>- gruczolakorak: AD, <i>ang. adenocarcinoma</i> (n=3)</li> <li>- czerniak złośliwy: MM, <i>ang. malignant melanoma</i> (n=2)</li> <li>- rak niezróżnicowany: UDC, <i>ang. undifferentiated carcinoma</i> (n=3)</li> </ul> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32,1 miesiąca (zakres: 6,4–80,4 miesiący)</p>			
<p><b>Nakajima 2021<sup>527</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak źródeł finansowania</p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii protonowej w nowotworach złośliwych zatok przynosowych.</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni terapią protonową w okresie: maj 2014–wrzesień 2019</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> histologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy jamy nosowej lub zatok przynosowych; brak przerzutów odległych; brak wcześniejszej radioterapii wokół zmiany, 6-miesięczny okres obserwacji dla osób, które przeżyły.</p> <p>Lokalizacja nowotworu: jama nosowa lub zatoka sitowa n=45 (73%), zatoka szczękowa 17 (27%)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Średnia wieku:</u> 70 lat (zakres: 23-92)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=62, 41 (66%) mężczyzn</p> <p>Histologia guza: - czerniak błon śluzowych n=22 (35%), - rak płaskonabłonkowy n=17 (27%),</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa, dawka 70,2 Gy RBE: n=48 (77%), 60,8 Gy RBE: 18 (29%)</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika skanowania punktowego SFUD (<i>ang. single-field uniform dose</i>) n=20 (32%) IMPT n= 42 (68%)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrola lokalna (LC),</li> <li>- kontrola regionalna (RC),</li> <li>- przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS),</li> <li>- przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>- przeżycie całkowite (OS),</li> <li>- toksyczność ostra i późna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania,</li> <li>- badanie jednośrodkowe,</li> <li>- różne podtypy histologiczne nowotworów,</li> <li>- krótki okres obserwacji niepozwalający na właściwą ocenę skuteczności i toksyczności.</li> </ul>

<sup>527</sup> Nakajima, K., Iwata, H., Hattori, Y., Nomura, K., Hashimoto, S., Toshito, T., Hayashi, K., Kuroda, Y., Fukano, H., Ogino, H., & Shibamoto, Y. (2021). Spot Scanning Proton Therapy for Sinonasal Malignant Tumors. *International journal of particle therapy*, 8(1), 189–199. <https://doi.org/10.14338/IJPT-D-20-00043.1>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak gruczołowo-torbielowaty n=10 (16%),</li> <li>- nerwiak węchowo zarodkowy n=6 (10%),</li> <li>- mięsakorak n=2 (3%),</li> <li>- inne n=5 (8%).</li> </ul> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> leczenie chirurgiczne (15%); chemioterapia przed PRT: 5 (8%) Chemioterapia po PRT: 1 (2%) Chemioterapia przed i po PRT: 4 (6%)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17 miesięcy (zakres 6–66 miesięcy)</p>			
<p><b>Pasalic 2020</b><sup>528</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cancer Center Support (Core) Grant P30 CA016672</p> <p><u>Cel:</u> Ocena wyników leczenia, wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>, PRO) oraz toksyczności zgłaszanej przez lekarzy (ang. <i>physician-reported toxicities</i>) w kohorcie pacjentów z rakiem jamy nosowej i zatok przynosowych leczonych protonoterapią.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków – badanie <i>pretest/posttest</i></li> <li>- jednośrodkowe</li> <li>- pacjenci zrekrutowani w okresie 2011–2019</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z guzem jamy nosowej lub zatok przynosowych (u wszystkich pacjentów uzyskano potwierdzenie histopatologiczne).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 55 lat (rozstęp międzykwartyłowy: 15–89 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 64</p> <p>Stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nawrót: n=18 (28,1%)</li> <li>- T1: n=4 (6,3%)</li> <li>- T2: n= 9 (14,1%)</li> <li>- T3: n= 3 (4,6%)</li> <li>- T4: n= 30 (46,9%)</li> </ul> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia głowy i szyi n=13 (20,3%),</li> <li>- leczenie chirurgiczne: n=44 (68,8%),</li> <li>- chemioterapia: n=17 (26,6%).</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa, mediana dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapia pooperacyjna: mediana 60 CGE (zakres: 54–70),</li> <li>- radioterapia radykalna: mediana 66 CGE (zakres: 60–70).</li> </ul> <p>Jednoczesną chemioterapię otrzymywało n=40 pacjentów (62,5%).</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> technika rozpraszania pasywnego (ang. <i>passive scatter technique</i>) n=14 (21,9%) lub terapia wiązką ołówkową (ang. <i>pencil beam therapy</i>) n=39 (60,9%) lub technika mieszana powyższych n=11 (17,2)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczność ostra i późna</li> <li>- jakość życia.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrola lokalna,</li> <li>- występowanie przerzutów odległych (ang. <i>distant metastatic control</i>, DMC),</li> <li>- przeżycie wolne od choroby</li> <li>- przeżycie całkowite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brak grupy kontrolnej,</li> <li>- krótki okres obserwacji niepozwalający na pełną ocenę późnej toksyczności,</li> <li>- heterogeniczna grupa badana (np. pacjenci nowozdiagnozowani vs z nawrotem choroby, różna histologia guzów, stopień zaawansowania),</li> <li>- heterogeniczna interwencja – różne rodzaje leczenia (np. radioterapia pooperacyjna, radioterapia radykalna, różne schematy chemioterapii, dawki i frakcje promieniowania),</li> <li>- różna (uzależniona od punktu czasowego) utrata pacjentów z okresu obserwacji 6–33%.</li> </ul>

<sup>528</sup> Pasalic, D., Ludmir, E. B., Allen, P. K., Thaker, N. G., Chapman, B. V., Hanna, E. Y., Su, S. Y., Ferrarotto, R., Glisson, B. S., Reddy, J. P., Brandon Gunn, G., Fuller, C. D., Phan, J., Rosenthal, D. I., Morrison, W. H., Garden, A. S., & Frank, S. J. (2020). Patient-reported outcomes, physician-reported toxicities, and treatment outcomes in a modern cohort of patients with sinonasal cancer treated using proton beam therapy. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 148, 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.007>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<u>Okres obserwacji:</u> mediana 33 mies. (rozstęp międzykwartyłowy: 10–52 mies.)			
<p><b>Romesser 2016</b><sup>529</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Przedstawienie wieloinstytucjonalnego raportu klinicznego dotyczącego zastosowania radioterapii wiązką protonów (ang. <i>proton beam radiotherapy</i>, PBRT) w napromienianiu z intencją wyleczenia nawrotowego raka głowy i szyi (ang. <i>head and neck cancer</i>, HNC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywna analiza prospektywnie zarządzanej wieloinstytucjonalnej bazy danych protonoterapii</li> <li>- bez grupy kontrolnej</li> <li>- badanie wieloośrodkowe</li> <li>- pacjenci włączani do badania kolejno w okresie od lutego 2011 r. do września 2014 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z nawrotowym rakiem głowy i szyi leczeni protonoterapią z zamiarem wyleczenia z wywiadem co najmniej jednym uprzednim cyklem radioterapii definitywnej z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiotherapy</i>, EBRT) głowy i szyi</p> <p><u>Umiejscowienie nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>część ustna gardła</b> n= 17 (18,5%)</li> <li>- <b>jama nosowa/zatoki przynosowe</b> n=12 (13,0%)</li> <li>- <b>jama ustna</b> n=12 (13,0%)</li> <li>- <b>ślinianki</b> n=11 (12,0%)</li> <li>- <b>krtani/ gardło dolne</b> n=10 (10,9%)</li> <li>- <b>część nosowa gardła</b> n=9 (9,8%)</li> <li>- inne n= 21 (22,8%)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ponowna RT obejmująca w skojarzeniu PBRT i brachyterapię</li> <li>- brak zgody na włączenie do prospektywnej bazy danych rejestru</li> </ul> <p><u>Mediana wieku:</u> 63 lata (rozstęp międzykwartyłowy 51,5–70 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=92, w tym 65 (70,7%) mężczyzn i 27 (29,3%) kobiet</p> <p><u>Histologia nowotworu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rak płaskonabłonkowy n=52 (56,5%)</li> <li>- gruczolakorak n=9 (9,8%)</li> <li>- rak jamy nosowo-gardłowej n=4 (4,3%)</li> <li>- mięsak n=5 (5,4%)</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> terapia protonowa</p> <p>Mediana przepisanej dawki całkowitej: 60,6 (50,0–66,1) Gy RBE</p> <p>Mediana przepisanej dawki/frakcji: 2,0 (2,0–2,0) Gy RBE</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrola loko-regionalna</li> <li>- aktuarialne przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>actuarial freedom from distant metastasis survival</i>)</li> <li>- aktuarialne przeżycie całkowite (ang. <i>actuarial overall survival</i>)</li> <li>- toksyczność ostra</li> <li>- toksyczność późna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywny charakter badania</li> <li>- brak możliwości określenia ilościowo liczby pacjentów leczonych paliatywną chemioterapią lub samym leczeniem chirurgicznym</li> <li>- heterogeniczność badanej grupy</li> </ul>

<sup>529</sup> Romesser, P. B., Cahlon, O., Scher, E. D., Hug, E. B., Sine, K., DeSelm, C., Fox, J. L., Mah, D., Garg, M. K., Han-Chih Chang, J., & Lee, N. Y. (2016). Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 95(1), 386–395. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.036>.



Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rak gruczołowato-torbielowaty n=2 (2,2%)</li> <li>- rak niezróżnicowany typu nosowozatokowego n=3 (3,3%)</li> <li>- guz zraz kowokomórkowy n=2 (2,2%)</li> <li>- nerwiak węchowy zarodkowy n=2 (2,2%)</li> <li>- rak mioepitelialny n=2 (2,2%)</li> <li>- rak z komórek Merkela n=1 (1,1%)</li> <li>- rak podstawnokomórkowy n=1 (1,1%)</li> <li>- nerwiak węchowy zarodkowy n=2 (2,2%)</li> <li>- inne n=7 (7,6%)</li> </ul> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> <u>EBRT (Liczba wcześniejszych EBRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 n=76 (82.6%)</li> <li>- 2 n=13 (14.1%)</li> <li>- ≥3 n=3 (3.2%)</li> </ul> <p><u>Wcześniejsza chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tak n=45 (48.9%)</li> <li>- nie n=40 (43.5%)</li> <li>- nie określono n=7 (7.6%)</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji: mediana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10,4 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 5,3–17,5 miesiąca) dla wszystkich pacjentów</li> <li>- 13,3 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 8,2–19,2 miesięcy) dla pacjentów, którzy przeżyli</li> </ul>			
<p><b>Sharma 2018<sup>530</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> ocena jakości życia po zastosowaniu terapii protonowej oraz</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kohortowe badanie prospektywne z grupą kontrolną</li> <li>- badanie jednośrodkowe</li> <li>- pacjenci leczeni od kwietnia 2013 r. do kwietnia 2015 r.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i gardła (<i>OPSCC, ang. oropharyngeal squamous cell carcinoma</i>) w latach 2013–2015</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p>	<p><u>Interwencja:</u> protonoterapia (PBS), fotonoterapia IMRT, chemioterapia</p> <p><u>Technika napromieniania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMRT poprzez terapię łukiem z modulacją wolumetryczną VMAT (<i>ang. volumetric arc therapy</i> - n=33)</li> </ul>	-jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- krótki czas obserwacji</li> <li>- brak randomizacji pacjentów</li> <li>- wybór terapii był warunkowany zgodą ubezpieczyciela</li> </ul>

<sup>530</sup> Sharma, S., Zhou, O., Thompson, R., Gabriel, P., Chalian, A., Rassekh, C., Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Jr, Aggarwal, C., Bauml, J., Cohen, R. B., Lukens, J. N., Swisher-McClure, S., Ghiam, A. F., Ahn, P. H., & Lin, A. (2018). Quality of Life of Postoperative Photon versus Proton Radiation Therapy for Oropharynx Cancer. *International journal of particle therapy*, 5(2), 11–17. <https://doi.org/10.14338/IJPT-18-00032.1>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
radioterapii IMRT poprzez terapię VMAT w przypadku raka ustnej części gardła		<p><u>Mediana wieku:</u> brak Średnia wieku: - VMAT: 58 lat - PBS: 60 lat</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=64 (100%) VMAT n=33 (51,6%) - mężczyźni n=27 (82%) - kobiety n=6 (18%)</p> <p>PBS n=31 (48,4%) - mężczyźni n=27 (87%) -kobiety n=4 (13%)</p> <p>Umieszczenie nowotworu: - migdałki: VMAT (n=20 (61%), PBS n=20 (65%)) - podstawa języka: VMAT n=13 (39%), PBS n=11 (35%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> - leczenie chirurgiczne</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p>	<p>- PBS (<i>ang. pencil beam therapy</i>) terapia wiązką ołówkową (n=31)</p> <p>Mediana dawki: - VMAT: 62,6 Gy - PBS: 61,7 Gy</p> <p>Zastosowane leczenie: Chemioterapia: - cisplatylna (VMAT: 13 (39%), PBS: 7 (23%)) - cetuksymab (VMAT: 1 (3%), PBS: 5 (16%))</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>		
<p><b>Sio 2016</b><sup>531</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <i>US National Cancer Institute</i></p> <p><u>Cel:</u> Porównanie chemioterapii z radioterapią protonową (chemo-IMPT) z chemioterapią z IMRT (chemo-IMRT)</p>	<p>- badanie kohortowe prospektywne - wielośrodkowe - pacjenci włączani do badania kolejno w latach 2006–2015 - Ocena objawów prospektywna na podstawie raportów pacjentów w ramach narzędzia MDASI-</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek &gt;18. r.ż., tkankowe rozpoznanie raka płaskonabłonkowego wywodzącego się z części ustnej gardła (lokalizacja: nasada języka, migdałki lub okoliczne struktury); równoczesna chemioterapia (w tym indukcyjna) jako element leczenia definitywnego; otrzymanie leczenia IMPT lub IMRT w jednej placówce oraz wypełnienie MDASI przed rozpoczęciem radioterapii i co najmniej 3 z 6 cotygodniowych badań MDASI zaplanowanych podczas RT (faza ostra) lub 1 badania w ciągu pierwszych</p>	<p><u>Interwencja:</u> Protonoterapia (IMPT) w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>Średnia (SD) dawka: 67,0 (4,1) Gy lub Gy (RBE) Mediana (zakres) dawki: 70,0 (59,0–70,0)</p> <p><u>Komparator:</u> IMPT w skojarzeniu z chemioterapią</p>	<p>- raportowane przez pacjentów objawy związane z RT należące do następujących dziedzin: ogólna ocena objawów, aspekty psychospołeczne, ból i funkcjonowanie. Grupa 11 objawów o największym</p>	<p>Istotne statystycznie różnice w wyjściowych parametrach obu grup: Chemo-IMPT vs chemo-IMRT: - większy odsetek pacjentów z rakiem zlokalizowanym u nasady języka (57,1% vs 50,0%) i w pozostałych lokalizacjach (11,4% vs 0,0%), mniejszy z lokalizacją w migdałkach (31,4% vs 50,0%) (łącznie p=0,029),</p>

<sup>531</sup> Sio, T. T., Lin, H. K., Shi, Q., Gunn, G. B., Cleeland, C. S., Lee, J. J., Hernandez, M., Blanchard, P., Thaker, N. G., Phan, J., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Morrison, W. H., Fuller, C. D., Mendoza, T. R., Mohan, R., Wang, X. S., & Frank, S. J. (2016). Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 95(4), 1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.044>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
w zakresie występowania objawów u pacjentów z rakiem ustnej części gardła.	HN (ang. <i>MD Anderson Symptom Inventory-Head and Neck Cancer</i> ) oceniającego ciężkość ich objawów w ostatnich 24 godzinach. Poszczególne objawy oraz 5 i 11 najcięższych objawów zostało włączonych do porównania pomiędzy IMPT i IMRT.	3 miesiące po radioterapii (faza podostra); opcjonalnie: dane dla fazy przewlekłej (tj. ankiety zebrane ponad 3 miesiące po radioterapii).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> Chirurgiczna resekcja guzów pierwotnych lub węzłów chłonnych w początkowym leczeniu, wcześniejsza radioterapia; dowody wskazujące na odległe przerzuty  <u>Średnia wieku (SD):</u> IMPT: 59,1 lat (10,2) IMRT: 58,2 lat (9,9)  <u>Liczba pacjentów:</u> Chemo-IMPT: 35 pacjentów (dane dla fazy wyjściowej: 35, ostrej: 33, podostrej: 26, przewlekłej: 18). Chemo-IMRT: 46 pacjentów (dane dla fazy wyjściowej: 46, ostrej: 46, podostrej: 43, przewlekłej: 28).  <u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> IMPT: 26 (74,3%) IMPRT: 11 (23,9%)  <u>Okres obserwacji:</u> Chemo-IMPT: 7,7 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25–75: 3,97–22,77 miesiąca) Chemo-IMRT: 2,68 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25–75: 0,30–10,27 miesiąca)	Średnia (SD) dawka: 69,3 (2,4) Gy lub Gy (RBE) Mediana (zakres) dawki: 70,0 (58,0–70,0)	obciążeniu dla pacjentów to: smak pokarmu, suchość w ustach, przełykanie/żucie, zmęczenie, ból, apetyt, wydzielanie śluzu, sen, ból/podrażnienie ust, senność, przygnębienie.	- większy odsetek pacjentów z nowotworem w stadium T1/T2 (88,6% vs 60,9%; p=0,02), - większy odsetek pacjentów otrzymał chemioterapię indukcyjną (74% vs 24%; p<0,0001), - niższe wyjściowe nasilenie trudności w przełykaniu/żuciu (0,83 vs 1,87; p=0,041)
<b>Takagi 2014</b> <sup>532</sup> <u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano	- badanie retrospektywne z grupą kontrolną	<u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzenie histologiczne raka gruczołowo-torbielowatego (ACC)	<u>Interwencja:</u> protonoterapia, radioterapia  <u>Technika napromieniania:</u>	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS)	- badanie retrospektywne - aby uzyskać więcej wyników na temat zastosowania terapii konieczne jest

<sup>532</sup> Takagi, M., Demizu, Y., Hashimoto, N., Mima, M., Terashima, K., Fujii, O., Jin, D., Niwa, Y., Morimoto, K., Akagi, T., Daimon, T., Sasaki, R., Hishikawa, Y., Abe, M., Murakami, M., & Fuwa, N. (2014). Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 113(3), 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.031>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
<p><u>Cel:</u> analiza wyników leczenia raka gruczołowo-torbielowatego ACC (<i>ang. adenoid cystic carcinoma</i>) głowy i szyi za pomocą cząsteczek protonów (PRT) i jonów węgla (CIT)</p>	<p>- badanie jednośrodkowe - pacjenci leczeni od lutego 2002 do marca 2012</p>	<p>- brak przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych - brak wcześniejszego leczenia - warunek leczenia samą terapią cząsteczkową - leczenie z zamiarem radykalnym - czas trwania obserwacji dłuższy niż 6 miesięcy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci po leczeniu chirurgicznym - pacjenci z nawrotami</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 59,5 lat (zakres: 24–83 lata) - PRT: 61,5 lat (zakres: 26–83 lata) - CIT: 58,5 lat (zakres: 24–81 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=80, w tym PRT: 40, CIT: 40 - kobiety n=53 - mężczyźni n=27</p> <p><u>Umiejscowienie guza:</u> - jama nosowa i zatoki przynosowe: n=41 (PT: 19, CIT: 22) - nosogardło: n=12 (PRT: 7, CIT: 5) - główne gruczoły ślinowe: n=11 (PRT: 6, CIT: 5) - część ustna gardła: n=5 (PRT: 4, CIT: 1) - jama ustna: n=6 (PRT: 3, CIT: 3) - inne: n=5 (PRT: 1, CIT: 4)</p> <p><u>Stadium zaawansowania:</u> - T1: n=2 (3%) - T2: n=10 (13%) - T3: n=19 (24%) - T4: n=49 (61%)</p> <p><u>Uprzednie postępowanie terapeutyczne:</u> brak</p>	<p>- terapia protonowa PRT (<i>ang. proton therapy</i>)</p> <p><u>Komparator:</u> - terapia jonami węgla CIT (<i>ang. carbon ion therapy</i>)</p> <p><u>Dawka:</u> - 57,6 GyE w 16 frakcjach (n=9) PRT: 0, CIT: 9 - 65,0 GyE w 26 frakcjach (n=47) PRT: 25, CIT: 22 - 70,2 GyE w 26 frakcjach (n=20) PRT: 15, CIT: 5 - inne (n=5) PRT: 0, CIT: 4</p>	<p>- kontrola miejscowa (LC) - toksyczność</p>	<p>przeprowadzenie badania prospektywnego - krótki okres obserwacji - analiza wykazała istotnie statystycznie różnice w charakterystyce pacjentów między grupą, która była leczona jonami węgla (CIT), a pacjentami napromienianymi cząsteczkami protonów (PRT) w zakresie dawek podawanego napromieniania</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Okres obserwacji:</u> 38 miesięcy (zakres: 6–115 miesięcy)</p> <p>PR: 53 miesięcy (6–80 miesięcy)</p> <p>CIT: 26 miesięcy (7–115 miesięcy)</p>			
<p><b>Toyomasu 2018<sup>533</sup></b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Określenie wyników klinicznych monoterapii cząsteczkowej [tj. terapii protonowej (ang. <i>proton therapy</i>, PT) lub terapii jonami węgla (ang. <i>carbon ion therapy</i>, CIT)] u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowej i zatok przynosowych</p>	<p>- badanie retrospektywne z nierównoczesną grupą kontrolną,</p> <p>- jednoośrodkowe,</p> <p>- pacjenci leczeni od sierpnia 2001 roku do marca 2012 roku</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- rak płaskonabłonkowy jamy nosowej i zatok przynosowych bez przerzutów odległych, potwierdzony histopatologicznie, zgodnie z siódmą wersją <i>International Union Against Union for International Cancer Control staging system</i> i potwierdzony tomografią komputerową (CT), rezonansem magnetycznym (MRI), i pozytonową tomografią emisyjną 18F-fluorodeoksyglukozy</p> <p>- brak wcześniejszego leczenia</p> <p>- brak leczenia skojarzonego z chemioterapią</p> <p>- okres obserwacji &gt; 6 miesięcy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 60 lat (zakres 35–92 lata)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=59, w tym 45 (76%) mężczyzn i 14 (24%) kobiet</p> <p>- PT: n=38 (64%)</p> <p>- CIT: n=21 (36%)</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <p>- I: n=2 (3%)</p> <p>- II: n=2 (3%)</p> <p>- III: n=8 (14%)</p> <p>- IVA: n=25 (43%)</p> <p>- IVB: n=16 (27%)</p> <p>- niesklasyfikowane: n= 6 (10%)</p> <p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> brak (zgodnie z kryteriami włączenia)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> terapia protonowa metodą pasywnego napromieniania o wiązkach 150 i 190 MeV w 3 protokołach leczenia:</p> <p>- 65 Gy RBE w 26 frakcjach n=17 (44%)</p> <p>- 70 Gy RBE w 28 frakcjach n=4 (12%)</p> <p>- 70,2 Gy RBE w 26 frakcjach n=17 (44%)</p> <p><u>Komparator:</u> terapia jonami węgla metodą pasywnego napromieniania o wiązce 320-MeV w 4 protokołach leczenia:</p> <p>- 57,6 Gy RBE w 16 frakcjach n=3 (16%)</p> <p>- 60,8 Gy RBE w 16 frakcjach n=3 (16%)</p> <p>- 65 Gy RBE w 26 frakcjach n=12 (52%)</p> <p>- 70,2 Gy RBE w 26 frakcjach n=3 (16%)</p> <p><u>Mediana przepisanej dawki:</u> 67,7 Gy RBE (zakres 65,3-74,3 Gy RBE) w dawce równoważnej</p> <p><u>Protokół leczenia:</u></p> <p>- 57,6 Gy (RBE)/16 frakcje (65,28) n=3 (5%)</p>	<p>- przeżycie całkowite</p> <p>- przeżycie wolne od progresji</p> <p>- kontrola miejscowa</p> <p>- toksyczność</p>	<p>- retrospektywny charakter badania</p> <p>- mała grupa pacjentów</p>

<sup>533</sup> Toyomasu, Y., Demizu, Y., Matsuo, Y., Sulaiman, N. S., Mima, M., Nagano, F., Terashima, K., Tokumaru, S., Hayakawa, T., Daimon, T., Fuwa, N., Sakuma, H., Nomoto, Y., & Okimoto, T. (2018). Outcomes of Patients With Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Treated With Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 101(5), 1096–1103. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.041>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana 30 miesięcy (zakres 8–127 miesięcy) dla wszystkich pacjentów i 65 miesięcy (zakres 9–127 miesięcy) dla osób, które przeżyły</p>	<p>- 60,8 Gy (RBE)/16 frakcje (69,92) n=3 (5%)  - 65 Gy (RBE)/26 frakcje (67,71) n=29 (47%)  - 70,2 Gy (RBE)/26 frakcje (74,30) n=20 (35%)  - 70 Gy (RBE)/28 frakcji (72,92) n=4 (8%)</p>		
<p><b>Yasuda 2021</b><sup>534</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie <i>Japan Society for the Promotion of Science</i> Grant KAKENHI 19 K08088</p> <p><u>Cel:</u> Ocena czy pacjenci z rakiem gardła leczeni terapią protonową z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT) mieli znacznie mniej ostrej toksyczności niż pacjenci leczeni terapią promieniami rentgenowskimi z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated X-ray therapy</i>, IMXT)</p>	<p>- badanie kohortowe retrospektywne z równoczesną dopasowaną grupą kontrolną</p> <p>- jednośrodkowe</p> <p>- pacjenci leczeni IMPT lub IMXT od czerwca 2016 roku do marca 2019 roku</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z rakiem gardła leczeni:</p> <p>- IMPT: rak nosogardła (n=7), rak ustnej części gardła (n=5) oraz na rak krtaniowej części gardła (n=3)</p> <p>- IMXT: rak nosogardła (n=15), rak ustnej części gardła (n=58) oraz rak krtaniowej części gardła (n=54)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie raportowano</p> <p><u>Mediana wieku:</u> nie raportowano</p> <p>- IMPT: 9 pacjentów (60%) w wieku 18–65 lat i 6 pacjentów (40%) w wieku &gt;65 lat</p> <p>- IMXT: 71 pacjentów (55,9%) w wieku 18–65 lat i 56 pacjentów (44,1%) w wieku &gt;65 lat</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>- IMPT: n=15, w tym 14 (93,3%) mężczyzn oraz 1 (6,7%) kobieta</p> <p>- IMXT: n=127, w tym 116 (91,3%) mężczyzn oraz 11 (8,7%) kobiet</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u></p> <p>- IMPT: T 0–2 n=9 (60,0%) i T 3–4 n=6 (40,0%)</p> <p>- IMXT: T 0–2 n=76 (59,8%) i T 3–4 n=51 (40,2%)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> terapia protonowa z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated proton therapy</i>, IMPT)</p> <p>Dawka i frakcje radioterapii:</p> <p>- 70 Gy (E) w 35 frakcjach n=13 (86,7%)</p> <p>- 71 Gy (E) w 33 frakcjach n=0 (0,0%)</p> <p>- 71,4 Gy (E) w 34 frakcjach n=2 (13,3%)</p> <p><u>Komparator:</u> terapia promieniami rentgenowskimi z modulacją intensywności (ang. <i>intensity-modulated X-ray therapy</i>, IMXT) z jednoczesną chemioterapią</p> <p>Ta sama metoda podania dawki, jak w przypadku IMPT w tym samym okresie leczenia</p> <p>Dawka i frakcje radioterapii:</p> <p>- 70 Gy (E) w 35 frakcjach n=121 (95,3)</p> <p>- 71 Gy (E) w 33 frakcjach n=6 (4,7%)</p> <p>- 71,4 Gy (E) w 34 frakcjach n=0 (0,0%)</p>	<p>- ostra toksyczność</p> <p>- odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)</p> <p>- odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)</p>	<p>- krótki okres obserwacji</p> <p>- brak analizy toksyczności późnej i podostrej</p>

<sup>534</sup> Yasuda, K., Minatogawa, H., Dekura, Y., Takao, S., Tamura, M., Tsushima, N., Suzuki, T., Kano, S., Mizumachi, T., Mori, T., Nishioka, K., Shido, M., Katoh, N., Taguchi, H., Fujima, N., Onimaru, R., Yokota, I., Kobashi, K., Shimizu, S., Homma, A., ... Aoyama, H. (2021). Analysis of acute-phase toxicities of intensity-modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients. *Journal of radiation research*, 62(2), 329–337. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraa130>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		<p><u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> nie raportowano</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana:  - IMPT: dla wszystkich 15 pacjentów: 7,6 miesiąca; mediana dla 13 pacjentów, którzy ukończyli ewaluację: 12,5 miesiąca w momencie analizy w czerwcu 2019 r.  - IMXT: nie raportowano</p>	<p>Wszyscy pacjenci leczeni IMPT (n=15) i IMXT (n=127) otrzymali jednoczesną chemioradioterapię (ang. <i>concurrent chemoradiotherapy</i>, CCRT)</p>		
<p><b>Zakeri 2021</b><sup>535</sup></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie raportowano</p> <p><u>Cel:</u> Celem była ocena skuteczności (kontrola guza, przeżycie) i toksyczności PBRT.</p>	<p>- badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, seria przypadków,  - jednośrodkowe  - pacjenci leczeni PBRT od października 2013 r. do października 2018 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci leczeni PBRT z powodu guzów dużych gruczołów ślinowych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>  - pierwotne guzy skóry,  - guzy mniejszych gruczołów ślinowych,  - obustronna radioterapia szyi,  - radioterapia paliatywna.</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 53 lata (zakres 13-88 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=68, w tym 32 (47,1%) płci męskiej oraz 36 (52,9%) płci żeńskiej</p> <p><u>Histologia nowotworu (najliczniejsze typy):</u>  - gruczolowo-torbielowaty n=15 (22,1%)  - zrazikowokomórkowy n=10 (14,7%)  - śluzowo-naskórkowy n=8 (11,8%)  - rak w gruczolaku wielopostaciowym n=7 (10,3%)  - przewodowy ślinianek n=7 (10,3%)  - gruczolak wielopostaciowy n=6 (8,8%)  - mioepitelialny gruczolak ekspleomorficzny n=5 (7,4%)  - inne n=9 (13,2%)</p> <p><u>Kliniczne stadium zaawansowania:</u>  T1 n=33 (48,5%)  T2 n=23 (33,8%)</p>	<p><u>Interwencja:</u> terapia protonowa</p> <p><u>Technika napromieniania:</u> skanowanie równomierne lub wiązką ołówkową</p> <p>Mediana dawki 66,07 CGE (średnia: 64,92 CGE; zakres: 54,05–70,46 CGE):  - dawka &gt;50, ≤60 n=1 (1,5%)  - dawka &gt;60, ≤67 n=55 (80,9%)  - dawka ≥ 67 n=12 (17,6%)</p> <p><u>Jednoczesna chemioterapia:</u> n=13 (19,1%)</p> <p><u>Schemat jednoczesnej chemioterapii:</u>  - cisplatyna n=12 (92,3%)  - karboplatyna n=1 (7,7%)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p>	<p>- kontrola loko-regionalna (ang. <i>locoregional control</i>),  - przerzuty odległe,  - przeżycie wolne od progresji (PFS),  - przeżycie całkowite (OS).</p>	<p>- retrospektywne zbieranie danych  - niejednorodność histologii guza  - krótki okres obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 3 lata)</p>

<sup>535</sup> Zakeri, K., Wang, H., Kang, J. J., Lee, A., Romesser, P., Mohamed, N., Gelblum, D., Sherman, E., Dunn, L., Boyle, J., Wong, R., Chen, L., Yu, Y., Tsai, C. J., McBride, S. M., Riaz, N., & Lee, N. (2021). Outcomes and prognostic factors of major salivary gland tumors treated with proton beam radiation therapy. *Head & neck*, 43(4), 1056–1062. <https://doi.org/10.1002/hed.26563>.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Ograniczenia
		T3 n=8 (11,8%) T4 n=4 (5,9%) <u>Typ nowotworu:</u> - pierwotny n=56 (82,4%) - nawrót choroby n=12 (17,6%)  <u>Upřednie postępowanie terapeutyczne:</u> zabieg chirurgiczny bez wcześniejszej radioterapii uzupełniającej u pacjentów z chorobą nawrotową n=12 (17,6%)  <u>Okres obserwacji:</u> mediana 36,4 miesiąca (zakres: 1,4-67,9 miesiąca)			

### 7.1.2.3. Wyniki – skuteczność kliniczna

1. **Czaszkogardlaki** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2; Priorytet 1)

Tabela 26. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu czaszkogardlaków

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Fitzek 2006</b>	Mediana czasu obserwacji żyjących pacjentów (n=11): 13,1 lat od momentu rozpoczęcia radioterapii Mediana czasu obserwacji 10 pacjentów (jeden w): 15,5 lat	Czaszkogardlaki (3 przypadki guzów torbielowatych, 2 przypadki guzów litych, 10 przypadków guzów mieszanych)	15	<b>kontrola lokalna:</b> 5-letnia: 93% 10-letnia: 85%	5-letnie: 93% 10-letnie: 72%	Nie oceniano	4
<b>Rutenberg 2020</b>	Mediana okresu obserwacji klinicznej wyniosła 2,4 lat (zakres 1,4–7,1), a mediana radiologicznego okresu obserwacji wyniosła 2,2 lat (0,9–5,3)	Czaszkogardlaki	14	<b>Kontrola lokalna:</b> 3-letnia: 100%  <b>Progresja guza:</b> n=0  <b>Mierzalna wolumetryczna regresja guza po leczeniu</b> n=13	3 letnie: 100%	Mediana czasu od wcześniejszej operacji do nawrotu u 9 pacjentów poddawanych leczeniu wyniosła 6 miesięcy (1,2–39,6)	0



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				<p><b>Choroba stabilna</b> po 5 latach n=1</p> <p><b>Mediana odpowiedzi wolumetrycznej u 7 pacjentów, dla których dostępne było obrazowanie:</b> 83% (zakres 18,5–100%)</p> <p><b>Mierzalna regresja guza</b> n=7/7 (100%)</p> <p><b>Całkowita odpowiedź radiograficzna</b> n=3 (30%)</p> <p><b>Wolumetryczna regresja &gt;80%</b> n=3 18,5% wolumetryczna regresja n=1</p>			

2. **Mięsaki oczodołu** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

Tabela 27. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii mięsaków oczodołu

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/ od choroby	Zgon
<b>Casey 2019</b>	Mediana: 10 lat (zakres 1–17) dla terapii fotonowej oraz 2 lata (zakres 0,5–5) dla terapii protonowej	<b>Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy</b> głowy i szyi z lokalizacją guza: okołoponową, <b>oczodół</b> , inne obszary głowy i szyi	76, w tym 9 pacjentów z mięśniakomięsakiem w lokalizacji oczodołowej	Łącznie dla 76 pacjentów: <b>2-letnia wznowa miejscowa:</b> PRT vs IMRT: 14,6% vs 7,9% ( $p=0,07$ )  <b>Wznowa miejscowa wśród pacjentów z guzami oczodołu i innych okolic głowy i szyi</b> $n=0$  <b>Wznowa odległa:</b> $n=14$ (18,4%) jako pierwsze zdarzenie przy skumulowanej 2-letniej częstości występowania wznowy odległej wynoszącej 18,7%	Łącznie dla 76 pacjentów: OS 2-letnie: 84,1% - PRT vs IMRT – brak istotnej statystycznie różnicy	Łącznie dla 76 pacjentów: Przeżycie wolne od zdarzeń <sup>536</sup> 2-letnie: 74,6%  - PRT vs IMRT – brak istotnej statystycznie różnicy	0 w trakcie ostatniej obserwacji
<b>Indelicato 2019</b>	Mediana: 4 lata (zakres 0,50–9,5)	Zarodkowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy oczodołu	30	<b>5-letnia kontrola lokalna:</b> 97% <b>Wznowa miejscowa po 6 mies.:</b> $n=1$  <b>Wznowa odległa:</b> $n=0$	5-letnie: 100%	DFS 5-letnie: 97%  W okresie analizy 22 miesiące wolne od choroby.	0 w trakcie ostatniej obserwacji
<b>Yock 2005</b>	Mediana: 6,3 roku (zakres 3,5–9,7)	<b>Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy oczodołu</b> (5 przypadków zarodkowych, 1 pęcherzykowaty, 1 nie określono)	7	<b>Wznowa miejscowa:</b> $n=1$ <sup>537</sup>  <b>Wznowa odległa:</b> $n=0$	100% w trakcie ostatniej obserwacji	7 (100%) Nie odnotowano choroby (ang. <i>disease free</i> ) u żadnego z pacjentów w trakcie ostatniej obserwacji	0 w trakcie ostatniej obserwacji

<sup>536</sup> Zdarzenie definiowane jako progresja choroby w tym wznowa miejscowa lub odległa.

<sup>537</sup> Pacjenta poddano enukleacji oraz radiochirurgii stereotaktycznej. Pacjent wolny od choroby w ostatnim okresie obserwacji.

3. **Chłoniaki oczodołu** dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

Tabela 28. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu chłoniaków oczodołu

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Sachsman 2015</b>	Mediana: 38 mies.	Chłoniak nie-Hodgkina, w tym indolentny chłoniak oczodołu	11, w tym 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu	3-letnia: 91% <sup>538</sup>  Dla 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu: brak nawrotów lokalnych w okresie obserwacji (ang. <i>local recurrences</i> )	Łącznie dla 11 pacjentów: 3-letnie: 91%  Dla 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu: nie odnotowano zgonu w okresie obserwacji	NR	Łącznie dla 11 pacjentów: 2 <sup>539, 540</sup>  Dla 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu: nie odnotowano zgonu w okresie obserwacji

4. **Gruczolaki przysadki mózgowej** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1; Priorytet 2)

Tabela 29. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu gruczolaków przysadki mózgowej

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Kennedy 2015</b>	Mediana czasu obserwacji: 3 lata (zakres 0,3 to 5,7 lat)	Łagodne gruczolaki przysadki	17	<b>Kontrola lokalna:</b> 3-letnia <sup>541</sup> : 100%  Obiektywna ocena kontroli biochemicznej była niedostępna dla 4 pacjentów z guzami wydzielniczymi.	3-letnie: 100%	Nie raportowano	1 współwystępujący zgon, który wystąpił po 4,98 roku po leczeniu z powodu choroby sercowo-naczyniowej

<sup>538</sup> Nawrót w polu napromieniania (ang. *recurrence in-field*) raportowany u jednego pacjenta z chłoniakiem z komórek NK/T.

<sup>539</sup> Jeden pacjent z chłoniakiem z komórek NK/T, jeden pacjent z chłoniakiem plazmablastycznym.

<sup>540</sup> Dla najdłuższego okresu obserwacji.

<sup>541</sup> 3-letnia kontrola lokalna radiologiczna definiowana jako stabilizacja lub regresja wielkości guza.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Lim 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: 66 miesięcy (zakres 12–236 miesięcy)	Guczolaki przysadki (wśród innych nowotworów mózgu lub podstawy czaszki)	5 (ogółem nowotwory: 176)	<b>Kontrola lokalna:</b> 6-letnia: 100% (dot. gruczolaków) 83,2% (ogółem)  <b>Niepowodzenie leczenia</b> (ang. <i>failure</i> ): 17,6% (ogółem)	<b>6-letnie:</b> 100% (dot. gruczolaków) 90,2% (ogółem)	6-letnie: 97,4% (ogółem) <sup>542</sup>	0 (wśród pacjentów z gruczolakiem przysadki)
<b>Petit 2008</b>	Mediana czasu obserwacji: 62 miesiące (zakres 20–136 miesięcy)	Guczolaki przysadki wytwarzające ACTH, które nie zostały wyleczone za pomocą przezklinowej resekcji guza (choroba Cushinga i zespół Nelsona)	38 (33 z CD; 5 z NS)	Choroba Cushinga: - nie stwierdzono nawrotu CD (podczas ostatniej wizyty kontrolnej) u pacjentów całkowicie odpowiadających na leczenie - nie stwierdzono dowodów na wzrost guza w badaniach kontrolnych u pacjentów z prawidłowym UFC - spośród 4 pacjentów (12%) z utrzymującymi się podwyższonymi poziomami UFC, u 2 uzyskano radiologiczne dowody na lokalną progresję nowotworu i przeszło następnie przezklinową resekcję guza (ang. <i>transsphenoidal resection of the tumor, TSS</i> ) w okresie obserwacji  Zespół Nelsona:	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

<sup>542</sup> Przeżycie wolne od progresji odległej (ang. *distant progression-free survival*).

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				<p>- brak dowodów na progresję biochemiczną lub radiograficzną po medianie 9 lat (zakres 8–11) obserwacji u pacjentów</p> <p>Choroba Cushinga<sup>543</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź całkowita: 52% (17 pacjentów); mediana czasu: 14 miesięcy (zakres 5–49)</li> <li>- Wskaźniki aktuarialne odpowiedzi całkowite: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 rok: 21%</li> <li>- 2. rok: 45%</li> <li>- 3. rok: 49%</li> <li>- 4. rok: 49%</li> <li>- 5. rok: 55%</li> <li>- 6. rok: 55%</li> </ul> </li> </ul> <p>Zespół Nelsona<sup>544</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CR: 100% (5 pacjentów); mediana czasu: 22 miesiące (zakres 15–27)</li> </ul> <p>W okresie obserwacji (mediana 9 lat, zakres 8–11 lat) u pacjentów nie odnotowano progresji biochemicznej i radiologicznej</p>			

<sup>543</sup> Odpowiedź całkowita (CR) została zdefiniowana jako utrzymująca się ( $\geq 3$  miesiące) normalizacja UFC po zakończeniu okresu wypłukiwania, podczas którego zaprzestano leczenia. Miejscowa kontrola guza, zdefiniowana jako brak powiększenia guza w obrazowaniu, była również wymagana do określenia CR.

<sup>544</sup> CR zdefiniowano jako normalizację ACTH w osoczu i miejscową kontrolę guza.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
Ronson 2006	Mediana czasu obserwacji radiologicznej: 47 miesięcy (zakres 6–139 miesięcy)	Pierwotne gruczolaki przysadki bez przerzutów (nieczynne hormonalnie n=24, wydzielające hormon ACTH n=4, wydzielające hormon wzrostu (GH) n=11, wydzielające prolaktynę n=6, wydzielający hormon tyreotropowy (TSH) n=1, guz mieszany wydzielający GH i prolaktynę n=1)	47	<b>Radiologiczna odpowiedź na leczenie</b> (u wszystkich pacjentów wielkość guza uległa regresji lub stabilizacji w czasie ostatniej kontroli radiologicznej): - całkowita regresja guza n=10 (24,4%); - częściowa regresja guza n=12 (29,3%); - stabilizacja guza n=19 (46,3%) - współczynnik aktuarialny całkowitej regresji guza: 22% +/- 7,7% (1 SD) po 5 latach  <b>Endokrynologiczna odpowiedź na leczenie:</b> - znormalizowany lub obniżony poziom hormonów (osiągnięta kontrola biochemiczna) n=18 (85,7%) - normalizacja hormonalna n=8 (38,1%) - obniżony poziom n=10 (47,6%) - aktuarialny wskaźnik normalizacji hormonalnej: 22,8% +/- 9,2% po 5 latach  <b>Subiektywna odpowiedź na leczenie:</b>	87,2% <sup>545</sup>	Nie raportowano	n=6 (12,8%): - Średni czas do zgonu: 93,3 +/- 35,6 miesiąca (zakres 52–149 miesięcy) - 2 zgony (4,3%) były wtórne do skutków choroby Cushinga - 3 zgony (6,4%) nie były związane z nowotworem lub czynnikami leczenia - przyczyna 1 zgonu (2,1%) jest nieznana

<sup>545</sup> Wyliczenie własne Agencji.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawa prezentowanych objawów n=30 (71,4%)</li> <li>- brak ogólnej zmiany n=5 (11,9%)</li> <li>- nasilenie objawów n=7 (16,6%)</li> </ul>			
<b>Wattson 2014</b>	<p>Mediana czasu obserwacji: - dla odpowiedzi biochemicznej 52 mies. (zakres 6–247)</p> <p>- dla odpowiedzi radiologicznej: 43 mies. (zakres 6–237)</p>	<p>Gruczolaki przysadki czynne hormonalnie (ang. <i>functional pituitary adenomas</i>, FPA)</p>	<p>165 (144 dla odpowiedzi biochemicznej, 140 dla odpowiedzi radiologicznej)</p>	<p>Kontrola lokalna w ocenie radiologicznej: 98%</p> <p><b>Odpowiedź biochemiczna<sup>546</sup>:</b>            mediana czasu do CR: 47 mies. [95% CI: 36–59]            CR [3-letnia]: 42% [95% CI: 34-51]            CR [5-letnia]: 59% [95% CI: 50-69]</p> <p>Czas do wystąpienia CR był istotnie krótszy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi ACTH<sup>547</sup> w porównaniu do pozostałych podtypów<sup>548</sup> (31 mies. [95% CI: 22–44] vs 60 mies. [95% CI: 47–98]; p=0,001)</p> <p><b>Odpowiedź radiologiczna:</b>            raportowana w badaniu odpowiedź radiologiczna obejmowała kontrolę lokalną (brak choroby lub</p>	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

<sup>546</sup> W publikacji raportowano również wyniki w podziale na typ FPA.

<sup>547</sup> Gruczolakami wydzielającymi ACTH – hormon kortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*), tj. w chorobie Cushinga i zespole Nelsona.

<sup>548</sup> Tj. gruczolakiem wydzielającym hormon wzrostu, gruczolakiem wydzielającym prolaktynę, gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon tyreotropowy.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				stabilna choroba resztkowa): 98% Progresja: 2%			

5. **Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)

**Tabela 30. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola lokalna	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Kang 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 5,6 lat (zakres 0,8–18,4)	Przyzwojaki okolicy głowy i szyi	37	<p><b>Mediana regresji guza</b> (ang. <i>median absolute and percent volumetric shrinkage</i>): 2 cc<sup>549</sup> (zakres 0–63), 37% (zakres 0–80)</p> <p><b>Nawrót lokalny</b> n=1 (mediana okresu obserwacji 5.6 lat (zakres: 0.8-18.4)</p> <p>W przypadku 65% leczonych guzów nastąpiła regresja o <math>\geq 20\%</math>.</p> <p>Zaobserwowano poprawę u 26 pacjentów w występowaniu objawów choroby: dyzartia (67%)<sup>550</sup>, szum w uszach (57%), ból/uścisk ucha (33%), ból głowy (33%), zawroty głowy i zaburzenia równowagi (29%), chrypka (22%), utrata słuchu (12%), osłabienie ramion (25%)</p> <p>Ocena słuchu: brak znaczących zmian (n=4), poprawa (n=1), pogorszenie (n=2)</p>	5-letnie: 97% (95% CI: 80–100)	5-letnie: 97% (95% CI: 81–100)	2 (z powodu nowotworów wtórnych – przerzutowy rak piersi)

<sup>549</sup> Centymetr sześcienny (ang. cubic centimeter).

<sup>550</sup> Terminem dysartria określa się zaburzenia mowy wynikające z uszkodzenia ośrodków i dróg nerwowych unerwiających narządy mowy.



6. **Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze** dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39; Priorytet 2)

Tabela 31. Wyniki badań pierwotnych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Hoppe 2014</b>	Mediana czasu obserwacji: 37 miesięcy (zakres: 26–55 miesięcy)	pacjenci pediatryczni i dorośli z rozpoznany chłoniakiem Hodgkina	n=15	<b>Nawrót:</b> (ang. <i>relapse</i> ): n=1	Nie raportowano	3-letnie RFS: 93% (95% CI: 65%-99%)  3-letnia EFS: 87% (95% CI: 59–97)	Nie raportowano
<b>Hoppe 2017</b>	Mediana czasu obserwacji: mediana 32 mies. (zakres: 5–92 mies).	- pacjenci pediatryczni i dorośli z <b>chłoniakiem Hodgkina</b>	n=138	Nawroty (ang. <i>recurrences</i> ): - w polu napromieniania: n=6, - w polu napromieniania i poza: n=1, - poza polem napromieniania: n=3.	Nie raportowano.	3-letnie RFS (przeżycie wolne od nawrotu, ang. <i>relapse-free survival</i> ): 92% Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wyniosła w 3 roku 47 mies. w 5. roku 15 mies. w 8. roku 0 mies. dorośli: 96% dzieci: 87%  Mediana czasu do wystąpienia nawrotu w 3. roku: dorośli: 27 mies. dzieci: 20 mies.  PR: 78% vs CR+UN: 94% (p=0 ,0034)  Mediana czasu do wystąpienia nawrotu w 3 roku: CR: 43 mies. PR: 4 mies.	Nie raportowano.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Konig 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 32 mies. (zakres: 21–48 mies.).	Dorośli pacjenci z chłoniakiem śródpiersia (Hodgkina lub nie-Hodgkina)	n=20	Nawrót (ang. <i>relapse</i> ) w polu napromieniania u jednego pacjenta 6 mies. po PRT.  U jednego pacjenta nawrót (ang. <i>relapse</i> ) poza polem napromieniania po 2 mies. od PRT, następnie nawrót w polu napromieniania po 6 mies. po PRT (raportowane w kontroli lokalnej).	Nie raportowano.	2-letnie LPFS (ang. <i>local progression free survival</i> ): 95,5%  2-letnie DPFS (ang. <i>distant progression free survival</i> ): 95,0%	Nie raportowano.
<b>Li 2011</b>	Pacjenci leczeni PRT w okresie lipiec 2007–luty 2009.  Ostatnie dostępne inf. dot. pacjentów: grudzień 2009 r.	Dorośli pacjenci z chłoniakiem śródpiersia, w tym 8 z HL	n=10	<b>Kontrola choroby w objętości napromieniania</b> (ang. <i>treatment volume</i> ): n=6 <sup>551</sup>  <b>Całkowita odpowiedź metaboliczna:</b> 6 (86%) (6/7; wskaźnik raportowany w odniesieniu do 7 pacjentów z chorobą resztkową (ang. <i>residual disease</i> ) w badaniu PET przed PRT.	Nie raportowano.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
<b>Nanda 2017</b>	Mediana czasu obserwacji: 24,1 miesiąca (zakres: 6–82)	-pacjenci pediatryczni i dorośli ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem nieziarnicznym	n=59	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano.
<b>Tseng 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: dla całej kohorty: 25,6 mies. (zakres: 0,9–113,4)  dla kohorty żyjących pacjentów:	-pacjenci w każdym wieku ze zdiagnozowanym nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina lub agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym	n=85	<b>Nawrót choroby</b> (ang. <i>failure</i> ): - w polu napromieniania: HL n=1 (2%), NHL n=4 (14%), - w polu napromieniania i poza polem: HL n=0, NHL n=1 93%) - poza polem napromieniania: HL n=7 (12%), NHL n=5 (17%), - nie określono HL n=0, NHL n=1 (3%)	2-letnie przeżycie całkowite (OS): 91%  HL: 96% vs NHL: 81% (p=0,001)	2-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS): 73%  HL: 84% vs NHL: 52% (p=0,0015)	-1 zgon z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej z rozlanym zapaleniem płuc po przeszczepie

<sup>551</sup> U wszystkich pacjentów z chorobą oporną na uprzednią terapię za wyłączeniem pacjenta z rozlanym chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
	26,3 miesiąca (zakres: 2,3–113,4)			Nie odnotowano nawrotów w obrębie marginesów pola napromieniania.			
Wray 2016	Mediana czasu obserwacji: 36 miesięcy	-pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowanym <b>chłoniakiem Hodgkina</b>	n=22	Raportowana w badaniu liczba nawrotów: n=3  nawrót u pacjentów w stadium choroby wysokiego ryzyka: n=3 (n=2 poza polem napromieniania, n=1 w polu i poza polem napromieniania)  Obrazowanie PET w trakcie leczenia uzyskano u 14 pacjentów, po 2–3 cyklach chemioterapii (w tym: u 6 (43%) uzyskano częściową odpowiedź w przypadku testu Deauville 3,4 lub 5, a u 8 (57%) odpowiedź całkowitą w przypadku testu Deauville 1 i 2. 2 z 4 (67%) pacjentów leczonych z powodu nawrotów osiągnęło częściową odpowiedź na PET, a 2 osiągnęło odpowiedź całkowitą przed ASCT. 17 pacjentów miało powolną odpowiedź CT. W sumie 57% uzyskało pełną odpowiedź w obrazowaniu PET.	2 i 3-letnie przeżycie całkowite: 94%	2 i 3-letnie przeżycie bez progresji choroby: 86%	n=1 (zgon z powodu nawrotu choroby w węzłach nadobojczykowych, płucach, śródpiersiu)

7. **Nowotwory złośliwe** dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne; Priorytet 3)

**Tabela 32. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Aljabab 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 19,2 miesiące (zakres 11,2–28,4) dla 38 badanych, u których obserwacja wyniosła min. 1 rok	Rak płaskonabłonkowy ustnej części gardła	46	<b>Kontrola loko-regionalna:</b> 100% <sup>552</sup>  Podczas ostatniej obserwacji odnotowano: - <b>wznowę loko-regionalną:</b> n=0, - <b>wznowę odległą:</b> n=2. - <b>całkowitą odpowiedź guza</b> uzyskano w okresie od 3 do 6 miesięcy u wszystkich badanych poddanych definitywnej protonoterapii <sup>553</sup> .	<b>Przeżycie całkowite:</b> ostatnia obserwacja (mediana 19,2 miesiące): 95,7% <sup>554</sup>	Ostatnia obserwacja (mediana 19,2 miesiące): 93,5% <sup>555</sup>	2 (jeden zgon związany z rozszewem odległym nowotworu wystąpił po 14 miesiącach, drugi zgon spowodowany aspiracyjnym zapaleniem płuc wystąpił po 22 miesiącach, pacjentowi założono przeszskórną endoskopową gastrostomię (ang. <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i> , PEG) bezpośrednio po TORS, brak powrotu funkcji połykania)
<b>Bagley 2020a</b>	2 lata <sup>556</sup>	Rak ustnej części gardła	69	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Bagley 2020b</b>	2 lata	Rak ustnej części gardła	69	Wyniki raportowane łącznie dla wszystkich interwencji zastosowanych w grupie badanej.	Wyniki raportowane łącznie dla wszystkich interwencji zastosowanych w grupie badanej.	Wyniki raportowane łącznie dla wszystkich interwencji zastosowanych w grupie badanej.	Nie raportowano

<sup>552</sup> Do kontroli loko-regionalnej (ang. *local regional control*) nie wliczono przetrwałej choroby szyi wymagającej ratunkowego/konsolidacyjnego wycięcia węzłów szyjnych, ponieważ planowane wycięcie węzłów szyjnych u pacjenta z przerzutami do węzłów chłonnych jest częścią standardowego algorytmu leczenia.

<sup>553</sup> Odpowiedź całkowitą guza pierwotnego (ang. *primary tumor complete response*) zdefiniowano jako brak widocznego guza w kontrolnym badaniu obrazowym oraz podczas laryngoskopii. Pełną odpowiedź węzła szyjnego zdefiniowano jako widoczne w badaniu obrazowym zmniejszenie węzła do <1,5cm w wymiarze maksymalnym bez niepewnej patomorfologii.

<sup>554</sup> Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*) zdefiniowano jako czas od momentu rozpoczęcia radioterapii do wystąpienia pierwszego zdarzenia obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny).

<sup>555</sup> Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*) zdefiniowano jako czas od momentu rozpoczęcia radioterapii do wystąpienia pierwszego zdarzenia obejmującego nawrót choroby lub zgon.

<sup>556</sup> Kwestionariusz XeQoLS został wypełniony przed leczeniem (punkt wyjściowy), w trakcie leczenia i do 2 lat po leczeniu.

Okres obserwacji trwający 2 lata obejmuje ostre i przewlekłe fazy zdrowienia, ale ciągła ewolucja QoL związanej z kserostomią po upływie 2 lat nie została ujęta w niniejszym badaniu.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Bahig 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 2,8 roku (95%CI, 2,2-3,5)	Rak ustnej części gardła	57	<b>Wznowa miejscowa/pierwotna:</b> 4 (7%)  <b>Wznowa okolicy szyi</b> (ang. <i>neck failure</i> ): 1 (2%)  <b>Przerzuty odległe</b> (ang. <i>distant failure</i> ): 4 (7%)	Nie raportowano	1-roczone: 95% 2-letnie: 84%	Nie raportowano
<b>Cao 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 36,2 mies. (IMRT: 35,8 mies., IMPT: 37,7 mies.)	Rak ustnej części gardła	IMRT: 429 IMPT: 103	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Chou 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: IMPT-24,1 miesiący (zakres 18,2-34,3), VMAT-42,2 (19,1-62.6)	Rak nosogardła	IMPT: 80 VMAT: 80	<b>Nawroty loko-regionalne:</b> IMPT-2, VMAT-4  <b>Wznowa odległa:</b> IMPT-2, VMAT-14	<b>2-letnie OS:</b> IMPT: 100% VMAT: 89,5%	<b>2-letnie PFS:</b> IMPT: 94,4% VMAT: 83,7%  Następujące czynniki były istotnie statystycznie związane z niższym PFS: Stadium zaawansowania II-III (HR = 6,912 (95% CI 1,877-25,456, p=0,004) oraz utrata masy ciała (ang. <i>body weight loss</i> , BWL)>7% (HR-3,216, 95% CI 1,062-9,742	IMPT: 0 VMAT: 9
<b>Chuong 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 14,3 miesiąca (zakres: 0,8-60,3) od momentu zakończenia PBT	Nowotwór gruczołów ślinowych	105	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Dagan 2016</b>	Okres obserwacji: 6 tygodni	Rak ślinianek przyusznych	23	Procentowa mediana utraty masy ciała w wyniku terapii wynosiła 3% (tylko jeden badany doświadczył utraty masy ciała >10%). Żaden pacjent nie wymagał zgłębnika, dożylnego nawadniania ani zastosowania płynnej diety.	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
Dagan 2021	Mediana czasu obserwacji: 3,4 lata (zakres 0,1-12,5) oraz 4,9 lat (zakres 0,9-12,5) dla pacjentów pozostających przy życiu	Rak nosa i zatok	143	<p><b>Kontrola lokalna:</b> 3-letnia: 80% 5-letnia: 80%</p> <p><b>Kontrola lokalno-regionalna:</b> (ang. <i>Local-regional control</i>) 3-letnia 5-letnia: 78%</p> <p><b>Kontrola okolicy szyi</b> (ang. <i>neck control</i>): 5-letnia-96%</p> <p><b>Nawroty marginalne</b> (ang. <i>marginal recurrence</i>): n=9</p> <p>Mediana czasu do progresji dla wszystkich nawrotów wyniosła 11,5 miesiąca (zakres 1,6–115,9 miesiąca), przy czym 93% zdarzeń wystąpiło w ciągu 5 lat.</p> <p><b>Brak przerzutów odległych:</b> 3-letni: 76% 5-letni: 71%</p> <p><b>Mediana czasu do wystąpienia wznowy odległej:</b> 12,7 miesiąca (zakres: 2,7–115,9 mies.),</p> <p><b>Wznowa odległa występująca po 5 latach:</b> - rak gruczołowo-torbielowaty: n=2 - rak neuroendokrynnny nieokreślony: n=1 - niezróżnicowany rak nosa i zatok: n=1</p>	<p><b>OS ogółem dla populacji badanej</b> 3-letnie: 73% 5-letnie: 59%</p> <p><b>5-letnie OS</b> wg. histologii nowotworu: - Rak płaskonabłonkowy-52% - Rak gruczołowatorbielowaty-89% - Inny łagodny rak ślinianek-29% - Nerwiak węchowy zarodkowy-75% - Inny rak neuroendokrynnny-45%</p> <p>Resekcja całkowita guza-87% Resekcja częściowa guza: 62,9%</p>	<p><b>3-letnie DFS</b> populacja ogólna: 64%</p> <p><b>5-letnie DFS</b> populacja ogólna: 62%</p> <p><b>5-letnie DFS:</b> - Rak płaskonabłonkowy: 65% - Rak gruczołowatorbielowaty: 77% - Inny łagodny rak ślinianek: 38% - Nerwiak węchowy zarodkowy: 70% Inny rak neuroendokrynnny-53%</p>	<p>N=52, przyczyny zgonów: - progresja choroby: n=37, (26%), - choroba współistniejąca: n=10, (7%), zgon bezpośrednio lub pośrednio spowodowany toksycznością leczenia: n=5 (3%) CSS 3-letnie: 76%, 5-letnie: 64%<sup>557</sup></p>

<sup>557</sup> Przeżycie specyficzne dla przyczyny zdefiniowano jako każdy zgon związany z obecnością choroby lub powikłaniem leczenia.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
<b>Dionisi 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 10 miesięcy (zakres: 2-41 miesięcy)	Rak części nosowej gardła	17	<b>18-miesięczna kontrola lokalna</b> dla wszystkich pacjentów: n=17 (66,6%)  <b>18-miesięczna kontrola lokalna</b> bez pacjenta paliatywnego: n=16 (72,9%)	<b>18-miesięczne OS</b> dla wszystkich pacjentów (n=17): 54,4%  <b>18-miesięczne OS</b> bez pacjenta paliatywnego (n=16): 59,3%	Nie raportowano	n=7 (41%) - 4 pacjentów zmarło z powodu miejscowej progresji nowotworu odpowiednio po 6, 11, 14 i 22 miesiącach - 1 pacjent zmarł z powodu raka jamy ustnej i gardła po 10 miesiącach - 1 pacjent zmarł z innych powodów po 6 miesiącach - 1 pacjent zmarł z powodu krwawienia o niepewnej przyczynie - przyczynę zgonu zarejestrowano jako nawrót
<b>Fan 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: - mediana dla wszystkich pacjentów: 23,4 miesiąca (zakres 1,7-69,3 miesiąca) - mediana wśród żyjących pacjentów: 28,1 miesiąca (zakres 2,3-69,3 miesiąca)	Rak jamy nosowej i zatok przynosowych	86: - pacjenci wcześniej nienapromieniani n=68 - pacjenci po wcześniejszej RT n=18	<b>2-letnia kontrola lokalna</b> <sup>558</sup> : - dla wszystkich pacjentów: 82% (95% CI: 73-92) - dla pacjentów wcześniej nienapromienianych: 83% (95% CI: 73-94) - dla pacjentów po wcześniejszej RT: 77% (95% CI: 57-100)  Jednoczynnikowa i wielowymiarowa analiza predyktorów kontroli miejscowej u pacjentów nieleczonych wcześniej RT: 3DCPT vs. IMPT (2-letnie LC):	2-letnie: - dla wszystkich pacjentów: 77% (95% CI: 68-88) - dla pacjentów wcześniej nienapromienianych: 81% (95% CI: 71-92) - dla pacjentów po wcześniejszej RT: 66% (95% CI: 46-92) Podczas ostatniej obserwacji żyło 62 pacjentów (72%)	<b>2-letnie przeżycie wolne od choroby</b> <sup>560</sup> : - dla wszystkich pacjentów: 70% (95% CI: 60-82) - dla pacjentów wcześniej nienapromienianych: 74% (95% CI: 63-87) - dla pacjentów po wcześniejszej RT: 54% (95% CI: 34-87)	14 wśród pacjentów wcześniej nienapromienianych: - 5 związanych z nowotworem - 9 z nieznanymi przyczynami

<sup>558</sup> Kontrola lokalna (ang. local control, LC) została zdefiniowana jako brak nawrotu w obrębie pola pierwotnej choroby lub objętości dużej dawki.

<sup>560</sup> Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS) zdefiniowano jako brak miejscowego, regionalnego lub odległego nawrotu choroby.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				<p>- analiza jednoczynnikowa: P&lt;0,01; 72% (95% CI: 55-92) vs. 91% (95% CI: 80-100)</p> <p>- analiza wielowymiarowa: P=0,01; HR=0,14 (95% CI: 0,03-0,66)</p> <p><b>2-letnia kontrola odległa<sup>559</sup>:</b></p> <p>- dla wszystkich pacjentów: 84% (95% CI: 76-93)</p> <p>- dla pacjentów wcześniej nienapromienianych: 84% (95% CI: 75-95)</p> <p>- dla pacjentów po wcześniejszej RT: 80% (95% CI: 62-100)</p> <p>Podczas ostatniej obserwacji u 28 pacjentów zaobserwowano aktywną chorobę (16 wznów miejscowych, 6 wznów regionalnych i 16 przerzutów odległych).</p> <p>W kohorcie pacjentów wcześniej nienapromienianych:</p> <p>- <b>wznowa miejscowa</b> wystąpiła u 12 pacjentów (mediana czasu do wystąpienia nawrotu: 16 miesięcy)</p> <p>- <b>wznowa regionalna</b> rozwinęła się u 4 pacjentów</p> <p>- <b>przerzuty odległe</b> rozwinęły się u 13 pacjentów: w płucach (n=6), kościach (n=6), mózgu (n=2), wątrobie (n=2) i węzłach chłonnych pachowych (n=1).</p>			
<b>Frank 2015</b>	Mediana okresu obserwacji: 28 miesięcy (zakres 20-35)	Nowotwory głowy i szyi płaskonabłonkowe i gruczołowatorbielowate (podstawa języka;	15	<p><b>Kliniczna odpowiedź całkowita:</b> 14 [93,3% (95% CI 68,1% - 99,8%)]</p> <p><b>Odpowiedź częściowa:</b> 1 (7%)</p>	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano

<sup>559</sup> Kontrolę odległą (ang. distant control, DC) zdefiniowano jako brak progresji w jakimkolwiek regionie poza głową i szyją.



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
		nosowej części gardła; zatoki przynosowe)					
<b>Gadkaree 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 5 lat	Gruzołowo-torbielowaty rak nosogardła z zajęciem podstawy czaszki	12	<b>Kontrola loko-regionalna:</b> 3-letnia: 83% 5-letnia: 50%  <b>Naciek przestrzeni okołonerwowej:</b> n=3 (jeden pacjent zmarł, pozostałych dwóch pacjentów przeżyło 5 lat bez nawrotu loko-regionalnego) <b>Naciek naczyń limfatycznych:</b> n=0 <b>Przerzuty do okolic szyi:</b> n=2	<b>3-letnie OS:</b> 83% <b>5-letnie OS:</b> 75%	Nie raportowano	n=2 (jeden z badanych miał naciek przestrzeni okołonerwowej, drugi z badanych miał nawrót choroby po napromienianiu)
<b>Grant 2015</b>	Mediana czasu obserwacji: 35 miesięcy (zakres 2-218 miesięcy) dla całej kohorty - PRT: 8 miesięcy (2-48 miesięcy) - X/E RT: 92 miesiące (2-218 miesięcy)	Nowotwory gruczołów ślinowych	24: PRT: 13 X/E RT: 11	Nie raportowano	Nie raportowano	Brak nawrotu choroby w okresie obserwacji w obydwu grupach.	0
<b>Grant 2020</b>	24 mies.	Rak ustnej części gardła	71	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Hanania 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 30 miesięcy (zakres: 3-94 miesiące)	Nowotwór gruczołów ślinowych	72	<b>Kontrola lokalna:</b> 2-letnia: 96% (95% CI 85%-99%) 5-letnia: 96% (95% CI 85%-99%)  <b>Przerzuty odległe (n=8) do:</b> - płuc: n=5, - kości: n=3, - wątroby: n=2, - mózgu: n=2; - podniebienia: n=1	<b>2-letnie OS:</b> 89% (95% CI 76%-95%) <b>5-letnie OS:</b> 81% (95% CI 66%-90%)	2-letnie: 77% (95% CI 62%-87%)	Nie raportowano

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
Jiri 2020	Mediana okresu obserwacji: 24 mies.	Rak nosogardła	40 <sup>561</sup>	<b>Kontrola loko-regionalna:</b> 2-letnia: 84%  <b>Progresja choroby:</b> 11/40 (27,5%), w tym: - wyłącznie lokalna progresja: 6/40 (15%) -wyłącznie progresja odległa: 6/40 (7,5%) - progresja lokalna i odległa: 2/40 (5%)	2-letnie: 80%	<b>2-letnie przeżycie wolne od choroby:</b> 75%	10 (25%) z powodu: - progresji choroby n=8 (20%) - inne przyczyny 2 (5%)
Lin 1999	Mediana czasu obserwacji: 23,7 miesiące (zakres: 4-47 miesięcy)	Rak części nosowej gardła	16	<b>2-letnia kontrola lokalna:</b> 50% <b>Nawrót miejscowy:</b> n=3 <b>Zaawansowany nawrót:</b> n=6 <b>Przerzuty do innych narządów:</b> n=0	<b>2-letnie przeżycie całkowite z optymalnym suboptymalnym pokryciem dawki:</b> 83% i 17%	2-letnia: 50%	n=7, w tym: - 6 pacjentów z powodu miejscowej regresji choroby - 1 pacjent z powodu współistniejącej choroby miesiąc po zakończeniu radioterapii protonowej
Manzar 2020	Mediana czasu obserwacji: - IMPT: 12 miesięcy - VMAT: 30 miesięcy	Rak ustnej części gardła z histologią płaskonabłonkową	305: - IMPT n=46 - VMAT n=259	Nie raportowano	<b>1-roczone OS:</b> - IMPT: 92,6% - VMAT: 91,3%  Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (92,6% IMPT vs 91,3% VMAT, p=0,98)	Nie raportowano	Nie raportowano
McDonald 2016	3 miesiące	Pierwotny nowotwór złośliwy nosogardła, jamy nosowej lub zatok przynosowych	40: - PRT: 14 - IMRT: 26	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Morimoto 2014	Mediana czasu obserwacji:	Nowotwór głowy i szyi	57: - PRT: 47	<b>3-letnia kontrola miejscowa:</b> - rak gruczołowo-torbielowaty: 63%	<b>3-letnie przeżycie całkowite dla</b>	<b>3-letnie przeżycie wolne od progresji miejscowej</b>	Radioterapia jonami węgla: n=2

<sup>561</sup> W badaniu istnieje rozbieżność w zakresie raportowanej liczby pacjentów tj. zarówno w metodologii, wynikach jak i tabelach pojawia się liczba 40 lub 43 – bez wyjaśnienia przyczyn tychże rozbieżności.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
	32,1 miesiący (zakres: 6,4 – 80,4 miesiący)		- radioterapia jonami węgla: 10	<p>- rak płaskonabłonkowy: 31%</p> <p>- nerwiak węchowy: 83%</p> <p>- gruczolakorak: 50%</p> <p>- czerniak złośliwy: 0%</p> <p><u>Protonoterapia</u>  <b>Odpowiedź całkowita:</b> 2, w tym:  - nawrót: 1  przerzuty odległe: 2  - odpowiedź częściowa: 21, w tym:  - nawrót: 9  - przerzuty odległe: 8  <b>Choroba stabilna:</b> 24, w tym:  - nawrót: 12  - przerzuty odległe: 10</p> <p><u>Radioterapia jonami węgla</u>  <b>Odpowiedź całkowita:</b> 1  <b>Odpowiedź częściowa:</b> 4  <b>Choroba stabilna:</b> 5</p> <p>Nie zaobserwowano PD. W okresie obserwacji u 3 chorych stwierdzono wznowę lub miejscową progresję nowotworu. Przerzuty do sąsiednich węzłów chłonnych oraz odległych wystąpiły odpowiednio u 2 i 4 pacjentów.</p>	<p><b>wszystkich pacjentów:</b> 60%</p> <p><b>3-letnie przeżycie dla poszczególnych typów nowotworów:</b>  - ACC: 80%  - SCC: 44%  - ONB: 75%  - AD: 0%  - MM: 38%  - UDC: 0%  - OS: 0%</p> <p><b>3-letnie przeżycie całkowite dla lokalizacji guza:</b>  - części nosowej gardła: 100%  - zatoka szczękowa: 57%  - zatoka sitowa: 38%  - zatoka klinowa: 63%  - zatoka czołowa: 50%  - jama nosowa: 100%  - ucho zewnętrzne i środkowe: 0%  - przestrzeń przygardłowa: 100%  - ślinianki przyuszne: 50%</p> <p><b>2-letni wskaźnik przeżycia dla grup:</b>  - CR: 50%  - PR: 70%  - SD: 55%</p>	<p><b>dla wszystkich pacjentów:</b> 55%</p> <p><b>3-letnie przeżycie wolne od progresji miejscowej dla poszczególnych typów nowotworów:</b>  - ACC: 63%  - SCC: 28%  - ONB: 83%  - AD: 50% (2 lata)  - MM: 0%  - UDC: 67%  - OS: 0%</p> <p><b>3-letnie przeżycie wolne od progresji dla lokalizacji guza:</b>  - część nosowa gardła: 83%  - zatoka szczękowa: 53%  - zatoka sitowa: 42%  - zatoka klinowa: 63%  - zatoka czołowa: 50%  - jama nosowa: 83%  - ucho zewnętrzne i środkowe: 0%  - przestrzeń przygardłowa: 50%  - ślinianki przyuszne: 0%</p> <p><b>2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji:</b>  - CR: 33%  - PR: 49%  - SD: 61%</p>	
<b>Nakajima 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 17	Nowotwory złośliwe jamy	62	<b>Kontrola lokalna:</b> 2 letnia: 92% (95%CI: 80%-97%)	<b>2-letnie OS:</b> 76% (95% CI: 61%-86%)	<b>2-letnie DMFS:</b> 64% (95% CI: 49%-76%)	N=15, z powodu:

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
	mies. (zakres 6-66)	nosowej i zatok przynosowych (T1-4bN0-2M0)		<b>Kontrola regionalna:</b> 81% (95%CI: 67%-90%) <b>Nawrót miejscowy:</b> n=6 <b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych:</b> 8 <b>Przerzuty odległe:</b> n=7 <b>Rozsiew do opon mózgowo-rdzeniowych:</b> n=2 <b>Jednoczesne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i innych lokalizacji:</b> n=5		<b>2-letnie PFS:</b> 50% (95% CI: 35%-64%)	- przerzutów odległych n=11 - nawrotu miejscowego n=1 - inne n=3
<b>Pasalic 2020</b>	Mediana czasu obserwacji 33 mies. (rozstęp międzykwartyłowy: 10-52 mies.)	Rak jamy nosowej i zatok przynosowych	64	<b>3-letnia kontrola lokalna</b> <sup>562</sup> : 88% diagnoza <i>de novo</i> : 88% vs nawrót choroby (ang. <i>recurrence</i> ): 71% (p=0,62)  <b>3-letnia kontrola przerzutów odległych</b> (ang. <i>distant metastases control, DMC</i> ) <sup>563</sup> : 87%  diagnoza <i>de novo</i> : 80% vs nawrót choroby (ang. <i>recurrence</i> ): 76% (p=0,84)	<b>3-letnie OS</b> <sup>564</sup> : 82%  diagnoza <i>de novo</i> : 82% vs nawrót choroby (ang. <i>recurrence</i> ): 83% (p=0,51)	<b>3-letnie przeżycie wolne od choroby (DFS)</b> <sup>565</sup> : 76%  diagnoza <i>de novo</i> : 72% vs nawrót choroby (ang. <i>recurrence</i> ): 49% (p=0,13)	Nie raportowano
<b>Romesser 2016</b>	Mediana czasu obserwacji: - 10,4 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 5,3-17,5 miesiąca)	Nawrotowy rak głowy i szyi	92	<b>1-rocza kontrola loko-regionalna</b> <sup>566</sup> : 25,1%  <b>Niepowodzenie loko-regionalne</b> (ang. <i>locoregional failure</i> ) n=31 (w polu napromieniania n=26, poza	<b>1-rocze aktualne przeżycie całkowite:</b> 65,2%	<b>1-rocze aktualne przeżycie wolne od przerzutów odległych</b> (ang. <i>actuarial freedom from distant metastasis survival</i> ): 84,0%	40 Mediana 7,3 miesiąca (rozstęp międzykwartyłowy 4,7–12,9 miesiąca) od rozpoczęcia PBRT

<sup>562</sup> Kontrola lokalna definiowana była jako brak nawrotu (ang. *recurrence*) w obszarze lub w pobliżu obszaru napromieniania (ang. *radiation target*) włączając zajęte traktory nerwowe lub opony twarde (ang. *dura*).

<sup>563</sup> Brak nawrotu (ang. *failure*) poza obszarem głowy i szyi.

<sup>564</sup> Definiowane od rozpoczęcia radioterapii do zgonu lub ostatniego okresu obserwacji w przypadku pacjentów żyjących.

<sup>565</sup> Definiowane od rozpoczęcia radioterapii do nawrotu choroby (ang. *recurrent disease*) – lokalnego, regionalnego lub odległego (ang. *metastatic*).

<sup>566</sup> 12-miesięczna skumulowana częstość występowania niepowodzenia loko-regionalnego ze zgonem jako ryzykiem konkurencyjnym.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
	dla wszystkich pacjentów - 13,3 miesiąca (zakres 8,2-19,2 miesiący) dla pacjentów, którzy przeżyli:			<p>polem napromieniania n=6, w obrębie marginesu n=1)</p> <p><b>Mediana czasu do niepowodzenia loko-regionalnego:</b> 7,0 miesiący (rozstęp międzykwartyłowy 4,2–13,3 miesiąca)</p> <p>Najczęstsza lokalizacja niepowodzenia loko-regionalnego: podstawa czaszki (n=8)</p> <p><b>Przerzuty odległe:</b> n=15 (mediana czasu do ich wystąpienia: 8,6 miesiąca, rozstęp międzykwartyłowy 4,6–12,8 miesiąca)</p>			Podczas PBRT wystąpił jeden zgon wtórnie do progresji choroby.
<b>Sharma 2018</b>	12 miesięcy	Rak ustnej części gardła	64	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Sio 2016</b>	Chemo-IMPT: 7,7 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25-75: 3,97-22,77 miesiąca) Chemo-IMRT: 2,68 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25-75: 0,30-10,27 miesiąca)	Rak ustnej części gardła	IMPT: 35 IMRT: 46	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
<b>Takagi 2014</b>	Mediana czasu obserwacji: 38 miesiący (zakres: 6-115 miesiący) PT – 53 miesiący (6-80 miesiący) CIT – 26 miesiący (7-115 miesiący)	Rak guzowato-torbielowaty głowy i szyi	80: -PRT n=40 -CIT n=40	<p><b>Kontrola lokalna:</b></p> <p>- 3-letnia: 84% - 5-letnia: 75%</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą PRT i CIT w odniesieniu do LC.</p>	<p><b>- 3-letnie OS:</b> 82% <b>- 5-letnie OS:</b> 63%</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą PRT i CIT w odniesieniu do OS.</p>	<p><b>- 3-letnie:</b> 54% <b>- 5-letnie:</b> 39%</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą PRT i CIT w odniesieniu do PFS.</p>	<p>n=13</p> <p>- 3 z przerzutami do płuc - 4 z przerzutami do kości - 3 z przerzutami do mózgu</p>

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
				<p>Istotną statycznie różnicę zaobserwowano w podgrupach pacjentów w zależności stadium zaawansowania (gorsze rokowanie u pacjentów z T4) i w przypadku nieoperacyjnych guzów</p> <p>Pacjenci ze stadium zaawansowania T4 (<math>p=0,037</math>) oraz pacjenci nieoperacyjni wykazywali gorszą kontrolę lokalną niż pacjenci bez tych czynników.</p> <p><b>Nawrót miejscowy</b> <math>n=17</math> (21%) - mediana czasu: 23 miesiące (zakres: 4-40 miesięcy)</p> <p><b>Nawrót odległy:</b> <math>n=30</math> (38%)</p> <p><b>Czas do rozwoju nawrotów odległych:</b> 25 mies. (zakres: 5-100)</p> <p>Wiek, umiejscowienie guza pierwotnego, rodzaj cząstek, objętość GTV, CTV V95 i EQD10/2 nie były istotne statystycznie.</p>	<p>Istotną statycznie różnicę zaobserwowano w podgrupie pacjentów w zależności stadium zaawansowania (gorsze rokowanie u pacjentów z T4), w przypadku nieoperacyjnych guzów, pola napromieniowania.</p> <p>Pacjenci ze stadium zaawansowania T4 (<math>p=0,001</math>), nieoperacyjni (<math>p=0,003</math>) oraz u których pole napromieniania nie obejmowało podstawy czaszki (<math>p=0,003</math>) wykazywali gorsze przeżycie całkowite niż osoby bez tych czynników ryzyka.</p> <p>Płeć (<math>p=0,014</math>) oraz stadium zaawansowania nowotworu (T) (<math>p=0,043</math>) były istotnymi statystycznie czynnikami dla przeżycia całkowitego.</p>	<p>Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą PRT i CIT w odniesieniu do PFS.</p> <p>Istotną statycznie różnicę zaobserwowano w podgrupach pacjentów w zależności CTV (<math>&lt;95\%</math>).</p> <p>Pacjenci z nieodpowiednimi marginesami CTV (63 mm) mieli gorsze przeżycie od progresji choroby (PFS) (<math>p=0,039</math>) niż pacjenci z odpowiednimi marginesami.</p> <p>Pod względem PFS istotnym statystycznie czynnikiem była płeć (<math>p=0,018</math>).</p>	<p>- 2 z przerzutami do wątroby</p> <p>- 1 z przerzutami do podstawy czaszki, powodujący pęknięcie tętnicy szyjnej wewnętrznej</p>
<b>Toyomasu 2018</b>	Mediana czasu obserwacji:	Rak płaskonabłonkowy zatok	59: - PRT: $n=38$	<b>Kontrola lokalna</b> <sup>567</sup> : 3-letnia: 54,0%	<b>Przeżycie całkowite</b> <sup>568</sup> : 3-letnie: 56,2%	<b>Przeżycie wolne od progresji</b> <sup>569</sup> : 3-letnie: 42,9%	Nie raportowano

<sup>567</sup> Kontrola lokalna (ang. local control, LC) była liczona od dnia rozpoczęcia radioterapii do dnia nawrotu miejscowego.

<sup>568</sup> Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) obliczono od daty rozpoczęcia radioterapii do daty śmierci pacjenta lub ostatniego stwierdzenia, że żyje.

<sup>569</sup> Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) obliczono od daty rozpoczęcia radioterapii do daty wykrycia objawów choroby (lokalnej, regionalnej lub odległej) lub wystąpienia zgonu.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dla wszystkich pacjentów: 30 miesięcy (zakres 8-127 miesięcy)</li> <li>- dla osób, które przeżyły: 65 miesięcy (zakres 9-127 miesięcy)</li> </ul>	przynosowych bez przerzutów odległych	- CIT: n=21	5-letnia: 50,4%: - guzy resekcyjne: 46,9% - guzy nieresekcyjne: 53,7%  <b>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie kontroli lokalnej między dwiema grupami (PRT vs CIT).</b>  <b>Nawroty miejscowe:</b> n=24 (w obrębie całkowitej objętości guza n=18, w miejscach brzeżnych n=3, w miejscach nieznanach n=3) <b>Pierwszy nawrót:</b> - przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych n=7 - przerzuty odległe w płucach n=2	5-letnie: 41,6%: - guzy resekcyjne: 40,3% - guzy nieresekcyjne: 43,7%  <b>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego między dwiema grupami (PRT vs CIT).</b>	5-letnie: 34,7%: - guzy resekcyjne: 33,2% - guzy nieresekcyjne: 45,1%  <b>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji między dwiema grupami (PRT vs CIT).</b>	
<b>Yasuda 2021</b>	Mediana czasu obserwacji IMPT: - mediana dla wszystkich pacjentów: 7,6 miesiąca - mediana dla 13 pacjentów, którzy ukończyli ewaluację: 12,5 miesiąca w momencie analizy w czerwcu 2019 r.	Rak gardła: - rak nosogardła - rak ustnej części gardła - rak krtaniowej części gardła	IMPT: 15 IMXT: 127	<b>Wyniki wyłącznie dla populacji leczonej IMPT</b>  <b>Odpowiedź całkowita:</b> 12/13 (92,3%) pacjentów, którzy ukończyli ewaluację. <b>Odpowiedź częściowa:</b> 1/13 (7,7%) pacjentów, którzy ukończyli ewaluację.	Nie raportowano	<b>Wyniki wyłącznie dla populacji leczonej IMPT</b>  <b>Nawrót choroby w pierwotnym miejscu:</b> 1/13 (7,7%) pacjentów, którzy ukończyli ewaluację (po 5,4 miesiąca obserwacji)  <b>Brak objawów choroby:</b> 10/13 (76,9% pacjentów, którzy ukończyli ewaluację)  <b>Pojedyncze przerzuty odległe:</b> 2/13 (15,4%) pacjentów, którzy ukończyli ewaluację (odpowiednio po 18,2 i 24,5 miesiąca obserwacji)	Nie raportowano

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Kontrola choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji/od choroby	Zgon
Zakeri 2021	Mediana czasu obserwacji: 36,4 miesiąca (zakres: 1,4-67,9 miesiąca)	Guzy dużych gruczołów ślinowych	68	<b>Kontrola lokoregionalna:</b> 3-letnia <sup>570</sup> : 95,1% (95% CI: 89,9%-100,0%)  <b>Loko-regionalne niepowodzenie leczenia</b> n=3: - przerzuty do węzłów chłonnych w momencie operacji z zajęciem naczyń limfatycznych n=2 - mieszany tłuszczakomięsak i gruczolak wielopostaciowy z zajęętymi marginesami i naciekiem okołonerwowym n=1  <b>Niepowodzenia odległe</b> n=10	<b>3-letnie OS</b> <sup>571</sup> : 96,1% (95% CI: 90,9%-100,0%)	<b>3-letnie PFS</b> <sup>572</sup> : 80,7 (70,2%-92,7%)  <b>3-letni wskaźnik braku niepowodzeń odległych</b> (ang. <i>rate of freedom from distant failure</i> ): 79,9% (69,3%-92,3%)	3 (wszyscy mieli przerzuty odległe)

**Tabela 33. Wyniki badań pierwotnych dot. jakości życia po zastosowaniu protonoterapii w leczeniu nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia						
				Punkt wyjściowy	6 tygodni w trakcie leczenia	10 tygodni po leczeniu	6 miesięcy po leczeniu	12 miesięcy po leczeniu	24 miesiące po leczeniu	
Bagley 2020a	2 lata <sup>573</sup>	Rak ustnej części gardła	69	Kwestionariusz XeQoLS został wypełniony przed leczeniem (punkt wyjściowy), w trakcie leczenia oraz w następujących punktach czasowych: 2, 4, 6, 8, 10 tygodni, 6, 12, 16, 20 miesięcy oraz 2, 2,5, 3, 3,5 i 4 lat po leczeniu, z analizą ograniczoną do wartości wyjściowych: 6 tygodni w trakcie leczenia i wizyt kontrolnych po 10 tygodniach oraz po 6, 12 i 24 miesiącach (tabela poniżej).						
				Liczba pacjentów	69	59	44	51	34	26
				Średnia globalnego wyniku XeQoLS (±SD)	0,24 (0,57)	2,00 (1,01)	1,03 (0,76)	0,97 (0,78)	0,82 (0,69)	0,70 (0,75)

<sup>570</sup> Kontrolę loko-regionalną zdefiniowano jako pierwszy nawrót w pierwotnym miejscu lub w regionalnych węzłach chłonnych.

<sup>571</sup> Przeżycie całkowite zdefiniowano jako zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

<sup>572</sup> Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako nawrót miejscowy lub odległy lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

<sup>573</sup> Kwestionariusz XeQoLS został wypełniony przed leczeniem (punkt wyjściowy), w trakcie leczenia i do 2 lat po leczeniu.

Okres obserwacji trwający 2 lata obejmuje ostre i przewlekłe fazy zdrowienia, ale ciągła ewolucja QoL związanej z kserostomią po upływie 2 lat nie została ujęta w niniejszym badaniu.



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia						
				Mediana globalnego wyniku XeqoLS	0,0	2,0	0,9	0,9	0,7	0,4
				Rozstęp międzykwartyłowy (IQR)	0,0 – 0,2	1,3 – 2,8	0,4 – 1,6	0,3 – 1,3	0,3 – 1,1	0,1 – 0,9
<b>Porównanie wyników pomiędzy zdefiniowanymi punktami czasowymi</b>										
				Vs 6 tygodni w trakcie leczenia	-1,74 (p=<0,0001)	–	–	–	–	–
				Vs 10 tygodni po leczeniu	-0,91 (p=<0,0001)	+0,81 (p=<0,0001)	–	–	–	–
				Vs 6 miesięcy po leczeniu	-0,82 (p=<0,0001)	+0,97 (p=<0,0001)	+0,11 (p=0,323)	–	–	–
				Vs 12 miesięcy po leczeniu	-0,67 (p=<0,0001)	+1,34 (p=<0,0001)	+0,46 (p=0,002)	+0,23 (p=0,031)	–	–
				Vs 24 miesiące po leczeniu	-0,65 (p=<0,0001)	+1,28 (p=<0,0001)	+0,42 (p=0,007)	+0,32 (p=0,016)	+0,04 (p=0,772)	–
Najwyższe wyniki (odzwierciedlające gorszą jakość życia) odnotowano po 6 tygodniach leczenia, ze znaczną poprawą do 10 tygodni po leczeniu.										
Wyniki jednowymiarowych i wielowymiarowych analizy regresji pod kątem czynników związanych z globalnym wynikiem XeqoLS <sup>574</sup> (tabela poniżej).										
Charakterystyka	Globalny wynik XeqoLS									
	Jednowymiarowe		Wielowymiarowe							
	Oszacowanie	P	Oszacowanie	P						
<b>Faza leczenia</b>										
W trakcie leczenia	0,328	<0,0001	0,343	<0,0001						
Ostre wyzdrowienie (ang. <i>acute recovery</i> )	-0,427	<0,0001	-0,445	<0,0001						
Przewlekły powrót do zdrowia (ang. <i>chronic recovery</i> )	0,095	<0,0001	0,098	<0,0001						
Przerwanie leczenia (ang. <i>intercept</i> )	0,177	0,039	-0,251	0,138						
<b>Punkt wyjściowy XeqoLS</b>	0,661	<0,0001	0,593	<0,0001						
<b>Status N0/N1</b>	0,476	0,006	0,394	0,013						
<b>Stadium IV</b>	-0,48	0,008	Nie zawarto	–						
<b>Dawki w jamie ustnej (średnia)</b>	0,016	0,038	0,006	0,373						

<sup>574</sup> Do analiz wielowymiarowych zastosowano odcinkowo liniowy model efektów mieszanych.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia																																																																																				
				<p>W analizie jednoczynnikowej wynik XeQoLS był istotnie skorelowany z fazą leczenia, z szacunkowymi wartościami odpowiednio +0,328, -0,427 i +0,095 w trakcie leczenia, fazie ostrego wyzdrowienia i fazie przewlekłego wyzdrowienia (<math>p &lt; 0,0001</math> dla każdej fazy).</p> <p>Istotne powiązania w analizie jednowymiarowej zaobserwowano również dla wyjściowego wyniku XeQoLS (<math>p &lt; 0,0001</math>), statusu N0/N1 (<math>p = 0,006</math>), stadium IV zaawansowania choroby (<math>p = 0,008</math>) i średniej dawki w jamie ustnej (<math>p = 0,038</math>).</p> <p>Wyniki z wielowymiarowego modelu regresji sugerowały, że podwyższony wyjściowy globalny wynik XeQoLS był istotnie związany z globalnymi wynikami XeQoLS mierzonymi podczas leczenia, ostrej i przewlekłej fazy zdrowienia (<math>p &lt; 0,0001</math> dla każdej fazy). Stan węzłów (N0 lub N1) był niezależnie powiązany z wyższymi wynikami XeQoLS w analizie wieloczynnikowej (<math>p = 0,013</math>), a średnia dawka w jamie ustnej nie była istotnie związana z wynikiem XeQoLS w analizie wieloczynnikowej (<math>p = 0,373</math>).</p>																																																																																				
Grant 2020	24 mies.	Rak ustnej części gardła	71	<p><b>Wyniki oceny jakości życia u pacjentów leczonych IMPT z zastosowaniem kwestionariusza samooceny zaburzeń połykania MDADI (M.D. Anderson Dysphagia Inventory) – domena ogólna</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Poziom wyjściowy</th> <th>6 tydz. leczenia</th> <th>10 tydz. FU</th> <th>6 mies. FU</th> <th>12 mies. FU</th> <th>24 mies. FU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba pacjentów</td> <td>71</td> <td>67</td> <td>47</td> <td>54</td> <td>37</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z oceną ogólną optymalną (<math>\geq 80</math> pkt)</td> <td>52 (73,2%)</td> <td>9 (13,4%)</td> <td>15 (31,9%)</td> <td>26 (48,2%)</td> <td>21 (56,8%)</td> <td>22 (61,1%)</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z oceną ogólną dostateczną (<math>&lt; 80 - \geq 60</math> pkt)</td> <td>15 (21,1%)</td> <td>17 (25,4%)</td> <td>23 (48,9%)</td> <td>21 (38,9%)</td> <td>11 (29,7%)</td> <td>10 (27,8%)</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z oceną ogólną złą (<math>&lt; 60</math> pkt)</td> <td>4 (5,6%)</td> <td>41 (61,2%)</td> <td>9 (19,2%)</td> <td>7 (13,0%)</td> <td>5 (13,5%)</td> <td>4 (11,1%)</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z różnicą <math>&gt; 20</math> pkt. vs. poziom wyjściowy</td> <td>-</td> <td>41 (61,2%)</td> <td>21 (44,7%)</td> <td>11 (20,4%)</td> <td>5 (13,5%)</td> <td>11 (30,6%)</td> </tr> <tr> <td>Średnia relatywna zmiana:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>różnica vs. 6 tydz. leczenia</td> <td>+28,4 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>różnica vs. 10 tydz. FU</td> <td>+17,1 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-13,5 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>różnica vs. 6 mies. FU</td> <td>+10,6 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-17,1 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-3,0 (<math>p = 0,166</math>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>różnica vs. 12 mies. FU</td> <td>+8,7 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>+23,1 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-8,9 (<math>p = 0,004</math>)</td> <td>-4,1 (<math>p = 0,010</math>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>różnica vs. 24 mies. FU</td> <td>+10,9 (<math>p = 0,0002</math>)</td> <td>-21,8 (<math>p &lt; 0,0001</math>)</td> <td>-5,6 (<math>p = 0,106</math>)</td> <td>-5,9 (<math>p = 0,021</math>)</td> <td>+1,3 (<math>p = 0,471</math>)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>p &lt; 0,003</math> istotne po poprawce Bonferroniego; interpretacja wyniku ankiety dla domeny ogólnej: wartość 0 ocena jakości życia całkowicie nieakceptowanej przez chorego, wartość 100 badany ocenia swoją jakość życia jako bardzo dobrą.</p> <p>Porównanie pomiędzy pacjentami, u których odnotowano ponad 20 pkt. spadek w skali MDADI w porównaniu do poziomu wyjściowego w 2. roku okresu obserwacji wykazało istotną różnicę w odniesieniu do stopnia zaawansowania nowotworu T. Spadek</p>		Poziom wyjściowy	6 tydz. leczenia	10 tydz. FU	6 mies. FU	12 mies. FU	24 mies. FU	Liczba pacjentów	71	67	47	54	37	36	% pacjentów z oceną ogólną optymalną ( $\geq 80$ pkt)	52 (73,2%)	9 (13,4%)	15 (31,9%)	26 (48,2%)	21 (56,8%)	22 (61,1%)	% pacjentów z oceną ogólną dostateczną ( $< 80 - \geq 60$ pkt)	15 (21,1%)	17 (25,4%)	23 (48,9%)	21 (38,9%)	11 (29,7%)	10 (27,8%)	% pacjentów z oceną ogólną złą ( $< 60$ pkt)	4 (5,6%)	41 (61,2%)	9 (19,2%)	7 (13,0%)	5 (13,5%)	4 (11,1%)	% pacjentów z różnicą $> 20$ pkt. vs. poziom wyjściowy	-	41 (61,2%)	21 (44,7%)	11 (20,4%)	5 (13,5%)	11 (30,6%)	Średnia relatywna zmiana:							różnica vs. 6 tydz. leczenia	+28,4 ( $p < 0,0001$ )	-	-	-	-	-	różnica vs. 10 tydz. FU	+17,1 ( $p < 0,0001$ )	-13,5 ( $p < 0,0001$ )					różnica vs. 6 mies. FU	+10,6 ( $p < 0,0001$ )	-17,1 ( $p < 0,0001$ )	-3,0 ( $p = 0,166$ )				różnica vs. 12 mies. FU	+8,7 ( $p < 0,0001$ )	+23,1 ( $p < 0,0001$ )	-8,9 ( $p = 0,004$ )	-4,1 ( $p = 0,010$ )			różnica vs. 24 mies. FU	+10,9 ( $p = 0,0002$ )	-21,8 ( $p < 0,0001$ )	-5,6 ( $p = 0,106$ )	-5,9 ( $p = 0,021$ )	+1,3 ( $p = 0,471$ )	-
					Poziom wyjściowy	6 tydz. leczenia	10 tydz. FU	6 mies. FU	12 mies. FU	24 mies. FU																																																																														
				Liczba pacjentów	71	67	47	54	37	36																																																																														
				% pacjentów z oceną ogólną optymalną ( $\geq 80$ pkt)	52 (73,2%)	9 (13,4%)	15 (31,9%)	26 (48,2%)	21 (56,8%)	22 (61,1%)																																																																														
				% pacjentów z oceną ogólną dostateczną ( $< 80 - \geq 60$ pkt)	15 (21,1%)	17 (25,4%)	23 (48,9%)	21 (38,9%)	11 (29,7%)	10 (27,8%)																																																																														
				% pacjentów z oceną ogólną złą ( $< 60$ pkt)	4 (5,6%)	41 (61,2%)	9 (19,2%)	7 (13,0%)	5 (13,5%)	4 (11,1%)																																																																														
				% pacjentów z różnicą $> 20$ pkt. vs. poziom wyjściowy	-	41 (61,2%)	21 (44,7%)	11 (20,4%)	5 (13,5%)	11 (30,6%)																																																																														
				Średnia relatywna zmiana:																																																																																				
				różnica vs. 6 tydz. leczenia	+28,4 ( $p < 0,0001$ )	-	-	-	-	-																																																																														
				różnica vs. 10 tydz. FU	+17,1 ( $p < 0,0001$ )	-13,5 ( $p < 0,0001$ )																																																																																		
				różnica vs. 6 mies. FU	+10,6 ( $p < 0,0001$ )	-17,1 ( $p < 0,0001$ )	-3,0 ( $p = 0,166$ )																																																																																	
				różnica vs. 12 mies. FU	+8,7 ( $p < 0,0001$ )	+23,1 ( $p < 0,0001$ )	-8,9 ( $p = 0,004$ )	-4,1 ( $p = 0,010$ )																																																																																
				różnica vs. 24 mies. FU	+10,9 ( $p = 0,0002$ )	-21,8 ( $p < 0,0001$ )	-5,6 ( $p = 0,106$ )	-5,9 ( $p = 0,021$ )	+1,3 ( $p = 0,471$ )	-																																																																														

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia																																			
				<p>&gt; 20 pkt w skali MDADI raportowano u 57,1% pacjentów T3/T4 w porównaniu do 24,1% pacjentów T1/T2 (p=0,048). Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do płci, pierwotnej lokalizacji, stopnia zaawansowania, stopnia zaawansowania N.</p> <p><u>Żywnienie pozajelitowe z zastosowaniem PEG (przeżyłowa endoskopowa gastrostomia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przed leczeniem: 1 pacjent (1,4%),</li> <li>- 6 tydz. leczenia: 13 pacjentów (19,4%)</li> <li>- 10 tyg. okresu obserwacji: 5 pacjentów (10,6%)</li> <li>- 6 mies. okresu obserwacji: 1 pacjent (1,8%)</li> <li>- 1 rok okresu obserwacji: 1 pacjent (2,7%)</li> <li>- 2 rok obserwacji: 0 pacjentów</li> </ul> <p><u>Średnia procentowa utrata masy ciała w porównaniu do poziomu wyjściowego (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 tydz. leczenia: 2,1% (7,1%)</li> <li>- 10 tyg. okresu obserwacji: 4,1% (7,1%)</li> <li>- 6 mies. okresu obserwacji: 4,1% (7,3%)</li> <li>- 12 mies. okresu obserwacji: 1,9% (6,4%)</li> <li>- 24 mies. okresu obserwacji: 2,5% (8,1%)</li> </ul> <p>U 31 pacjentów wolnych od choroby wykonano test z wykorzystaniem zmodyfikowanego baru (polegający na połknięciu związku przez pacjenta i serii badań obrazowych) w celu identyfikacji dysfagii lub objawów aspiracji (zachłyśnięcia) (ang. <i>modified barium swallow</i>, MBS). Wyniki (prezentowane w skali DIGEST (<i>Dynamic Imaging Grade of Swallowing Toxicity</i>)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stopień 0 (brak toksyczności): 15/31 (48,4%)</li> <li>- stopień 1 (łagodna toksyczność): 10/31 (32,3%)</li> <li>- stopień 2 (umiarkowana toksyczność): 5/31 (16,1%)</li> <li>- stopień 3 (poważna toksyczność): 1/31 (3,2%)</li> </ul>																																			
<b>Manzar 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: - IMPT: 12 miesięcy - VMAT: 30 miesięcy	Rak ustnej części gardła z histologią płaskonabłonkową	305: - IMPT n=46 - VMAT n=259	<p>Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną ocenę przy użyciu kwestionariuszy z wynkami zgłaszanymi przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PROs) (EORTCQLQ-H&amp;N35) (niższe wartości skali korespondują z lepszą jakością życia). Wskaźnik ukończenia ankiet PRO zarówno przed jak i po leczeniu wyniósł 93,5% dla IMPT i 82,6% dla VMAT.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kohorta</th> <th rowspan="2">Liczba pacjentów</th> <th rowspan="2">Kwestia</th> <th rowspan="2">P</th> <th rowspan="2">Korzyść</th> <th colspan="2">Znacząca różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy</th> </tr> <tr> <th>IMPT</th> <th>VMAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Wszyscy pacjenci</td> <td rowspan="3">46 IMPT 259 VMAT</td> <td>Kaszel</td> <td>0,003</td> <td rowspan="3">IMPT</td> <td>6,7</td> <td>29,3</td> </tr> <tr> <td>Odczuwanie zapachu/smaku</td> <td>0,007</td> <td>26,5</td> <td>48,1</td> </tr> <tr> <td>Suplementacja</td> <td>0,043</td> <td>-3,7</td> <td>6,9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Leczenie uzupełniające</td> <td rowspan="2">19 IMPT 148 VMAT</td> <td>Kaszel</td> <td>0,0003</td> <td rowspan="2">IMPT</td> <td>-8,4</td> <td>28,8</td> </tr> <tr> <td>Odczuwanie zapachu/smaku</td> <td>0,003</td> <td>13,4</td> <td>41,8</td> </tr> </tbody> </table>	Kohorta	Liczba pacjentów	Kwestia	P	Korzyść	Znacząca różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy		IMPT	VMAT	Wszyscy pacjenci	46 IMPT 259 VMAT	Kaszel	0,003	IMPT	6,7	29,3	Odczuwanie zapachu/smaku	0,007	26,5	48,1	Suplementacja	0,043	-3,7	6,9	Leczenie uzupełniające	19 IMPT 148 VMAT	Kaszel	0,0003	IMPT	-8,4	28,8	Odczuwanie zapachu/smaku	0,003	13,4	41,8
Kohorta	Liczba pacjentów	Kwestia	P	Korzyść						Znacząca różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy																													
					IMPT	VMAT																																	
Wszyscy pacjenci	46 IMPT 259 VMAT	Kaszel	0,003	IMPT	6,7	29,3																																	
		Odczuwanie zapachu/smaku	0,007		26,5	48,1																																	
		Suplementacja	0,043		-3,7	6,9																																	
Leczenie uzupełniające	19 IMPT 148 VMAT	Kaszel	0,0003	IMPT	-8,4	28,8																																	
		Odczuwanie zapachu/smaku	0,003		13,4	41,8																																	

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia						
						Problemy z uzębieniem	0,028		-24,7	1,1
						Suchość w ustach	0,099		17,3	37,9
						Suplementacja	0,095		-5,5	5,6
						Objawy seksualne	0,015	VMAT	51,4	17,4
				Leczenie ostateczne	27 IMPT 111 VMAT	Odczucie bycia chorym	0,026	IMPT	30,3	53,4
						Rurka do karmienia	0,027		7,2	19,4
						Odczuwanie zapachu/smaku	0,028		24,9	59,9
						Suplementacja	0,017		-6,95	13,3
						Polykanie	0,058		27,8	48,2
						Ból	0,139		9,4	26,7
				RT dwustronna	40 IMPT 221 VMAT	Kaszel	0,011	IMPT	6,7	29,6
						Suplementacja	0,032		-4,7	7,5
						Odczuwanie zapachu/smaku	0,053		30,1	47,6
				RT jednostronna	6 IMPT 38 VMAT	Suchość w ustach	0,039	IMPT	-11,1	48,7
						Lepka ślina	0,044		22,2	61,1
						Odczuwanie zapachu/smaku	0,048		5,6	46,1
				Jednoczesna chemioterapia	36 IMPT 173 VMAT	Polykanie	0,009	IMPT	22,9	43,8
						Suplementacja	0,009		-7,99	8,13
						Odczucie bycia chorym	0,025		25,65	44,9
						Odczuwanie zapachu/smaku	0,034		25,6	48,6
				Tylko RT	10 IMPT 86VMAT	Kaszel	0,0002	IMPT	-19,8	36,6
						Odczuwanie zapachu/smaku	0,021		19,3	47,45
						Problemy z uzębieniem	0,049		-27,95	4,99
						Utrata wagi	0,068		-4,2	11,32
						Polykanie	0,024	VMAT	38,5	15,5

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia																																																
						Objawy seksualne	0,0875	46,562	16,83																																											
Pasalic 2020				<p>W badaniu do oceny wyników leczenia dokonywanej przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>, PRO) zastosowano następujące kwestionariusze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>MD Anderson Symptom Inventory– Head and Neck</i> (MDASI-HN) – zwalidowany kwestionariusz oceniający ciężkość (dotkliwość) bólu (rozpaczy, smutku, ang. <i>distress</i>) w okresie poprzednich 24 h – niższe wartości punktowe oznaczają mniejszą ciężkość objawów,</li> <li>- <i>MD Anderson Dysphagia Inventory</i> (MDADI) – zwalidowany kwestionariusz oceniający funkcję połykania w okresie poprzednich 7 dni – wyższe wartości punktowe oznaczają mniejszą ciężkość objawów,</li> <li>- <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Head and Neck</i> (FACT-HN) – zwalidowany kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów w okresie poprzednich 7 dni – wyższe wartości punktowe oznaczają lepszą jakość życia pacjenta,</li> <li>- <i>Xerostomia-Related Quality of Life Scale</i> (XeQoLS) – zwalidowany kwestionariusz oceniający jakość życia pacjenta związaną z suchością w ustach w okresie poprzednich 7 dni – niższe wartości punktowe oznaczają lepszą jakość życia.</li> </ul> <p><b>Wynik kwestionariusza MDASI-HN – porównanie średnich wartości wyjściowych (przed leczeniem) vs w trakcie protonoterapii (faza ostra)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmienna MDASI</th> <th>Poziom wyjściowy średnia (SD)</th> <th>Poziom podczas protonoterapii (faza ostra) średnia (SD)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trudności z połykaniem/przeżuwaniem</td> <td>0,69 (1,69)</td> <td>2,17 (2,20)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Kserostomia</td> <td>1,40 (2,46)</td> <td>2,68 (2,32)</td> <td>0,0008</td> </tr> <tr> <td>Ból ust/gardła</td> <td>0,38 (1,65)</td> <td>2,26 (2,17)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>0,66 (1,61)</td> <td>1,92 (1,97)</td> <td>0,0001</td> </tr> <tr> <td>Utrata apetytu</td> <td>1,10 (2,17)</td> <td>2,28 (2,07)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Wydzielina w ustach/gardle</td> <td>0,81 (1,65)</td> <td>2,16 (2,13)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Posmak</td> <td>1,74 (2,89)</td> <td>3,20 (2,78)</td> <td>0,0011</td> </tr> <tr> <td>Problemy z zębami lub dziąsłami</td> <td>0,69 (1,45)</td> <td>1,52 (1,84)</td> <td>0,0076</td> </tr> <tr> <td>Ból/palenie skóry/wysypka</td> <td>0,21 (0,68)</td> <td>1,64 (1,80)</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>0,04 (0,29)</td> <td>0,67 (1,38)</td> <td>0,0031</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Interpretacja wyniku: niższe wartości punktowe oznaczają mniejszą ciężkość objawów.</i></p> <p>Najwyższą średnią różnicę punktów oceniających symptomy pomiędzy poziomem wyjściowym (przed leczeniem) a poziomem podczas protonoterapii (faza ostra) odnotowano w kwestionariuszu MDASI-HN w odniesieniu do: bólu ust/gardła (różnica +1,88; <math>p &lt; 0,01</math>), trudności z połykaniem/przeżuwaniem (różnica +1,48; <math>p &lt; 0,01</math>), posmaku (różnica +1,46; <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Istotnej statystycznie różnicy nie odnotowano w odniesieniu do zmiennych: dławienie/kaszel, zatwardzenie, głos/mowa, niespokojny sen, zmęczenie, senność, uczucie smutku, przygnębienie, drętwienie lub mrowienie, ból, pamięć, płytki oddech.</p>					Zmienna MDASI	Poziom wyjściowy średnia (SD)	Poziom podczas protonoterapii (faza ostra) średnia (SD)	Wartość p	Trudności z połykaniem/przeżuwaniem	0,69 (1,69)	2,17 (2,20)	<0,001	Kserostomia	1,40 (2,46)	2,68 (2,32)	0,0008	Ból ust/gardła	0,38 (1,65)	2,26 (2,17)	<0,001	Mdłości	0,66 (1,61)	1,92 (1,97)	0,0001	Utrata apetytu	1,10 (2,17)	2,28 (2,07)	<0,001	Wydzielina w ustach/gardle	0,81 (1,65)	2,16 (2,13)	<0,001	Posmak	1,74 (2,89)	3,20 (2,78)	0,0011	Problemy z zębami lub dziąsłami	0,69 (1,45)	1,52 (1,84)	0,0076	Ból/palenie skóry/wysypka	0,21 (0,68)	1,64 (1,80)	<0,001	Wymioty	0,04 (0,29)	0,67 (1,38)	0,0031
	Zmienna MDASI	Poziom wyjściowy średnia (SD)	Poziom podczas protonoterapii (faza ostra) średnia (SD)	Wartość p																																																
	Trudności z połykaniem/przeżuwaniem	0,69 (1,69)	2,17 (2,20)	<0,001																																																
	Kserostomia	1,40 (2,46)	2,68 (2,32)	0,0008																																																
	Ból ust/gardła	0,38 (1,65)	2,26 (2,17)	<0,001																																																
	Mdłości	0,66 (1,61)	1,92 (1,97)	0,0001																																																
	Utrata apetytu	1,10 (2,17)	2,28 (2,07)	<0,001																																																
	Wydzielina w ustach/gardle	0,81 (1,65)	2,16 (2,13)	<0,001																																																
	Posmak	1,74 (2,89)	3,20 (2,78)	0,0011																																																
	Problemy z zębami lub dziąsłami	0,69 (1,45)	1,52 (1,84)	0,0076																																																
	Ból/palenie skóry/wysypka	0,21 (0,68)	1,64 (1,80)	<0,001																																																
	Wymioty	0,04 (0,29)	0,67 (1,38)	0,0031																																																

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia																																																							
				<p><b>Wynik kwestionariusza XeQoLS, MDADI, FACT – porównanie średnich wartości wyjściowych (przed leczeniem), do wartości raportowanych w fazie ostrej (w trakcie protonoterapii), w fazie podostrej (≤90 dni po zakończeniu protonoterapii) i w fazie przewlekłej (&gt;90 dni po zakończeniu protonoterapii).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Poziom wyjściowy (przed leczeniem)</th> <th>Poziom w trakcie leczenia (faza ostra)</th> <th>Poziom ≤90 dni po PRT (faza podostra)</th> <th>Poziom &gt;90 dni po PRT (faza przewlekła)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>XeQoLS Physical Functioning</td> <td>0,32 (0,73)</td> <td>0,83 (0,77) &lt;0,0001</td> <td>0,85 (0,96) 0,0003</td> <td>0,62 (0,87) 0,010</td> </tr> <tr> <td>XeQoLS Pain/Discomfort</td> <td>0,37 (0,74)</td> <td>0,75 (0,72) 0,001</td> <td>0,77 (0,94) 0,007</td> <td>0,51 (0,72) 0,118</td> </tr> <tr> <td>XeQoLS Personal/Psychological</td> <td>0,43 (0,78)</td> <td>0,88 (0,75) 0,0001</td> <td>0,95 (0,88) 0,002</td> <td>0,59 (0,69) 0,072</td> </tr> <tr> <td>XeQoLS Social Functioning</td> <td>0,19 (0,53)</td> <td>0,48 (0,64) 0,0004</td> <td>0,57 (0,92) 0,005</td> <td>0,29 (0,69) 0,199</td> </tr> <tr> <td>MDADI Physical Subscale</td> <td>90,56 (13,92)</td> <td>79,14 (15,95) &lt;0,0001</td> <td>80,48 (17,99) 0,0001</td> <td>87,40 (16,92) 0,018</td> </tr> <tr> <td>MDADI Functional Subscale</td> <td>91,02 (11,25)</td> <td>86,65 (11,85) 0,017</td> <td>86,81 (12,76) 0,028</td> <td>92,22 (11,32) 0,961</td> </tr> <tr> <td>MDADI Emotional Subscale</td> <td>89,93 (11,04)</td> <td>84,86 (11,85) 0,011</td> <td>84,74 (13,08) 0,030</td> <td>89,50 (12,16) 0,731</td> </tr> <tr> <td>FACT HN-Subscale</td> <td>3,24 (0,63)</td> <td>2,68 (0,80) &lt;0,0001</td> <td>2,82 (0,80) 0,002</td> <td>3,30 (0,65) 0,984</td> </tr> <tr> <td>FACT G-Subscale</td> <td>3,16 (0,48)</td> <td>3,02 (0,57) 0,054</td> <td>3,07 (0,63) 0,425</td> <td>3,33 (0,59) 0,411</td> </tr> <tr> <td>FACT Global Score</td> <td>3,20 (0,47)</td> <td>2,85 (0,65) 0,0002</td> <td>2,94 (0,69) 0,022</td> <td>3,32 (0,58) 0,676</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Interpretacja wyniku: XeQoLS – niższe wartości punktowe korespondują z lepszą jakością życia; MDADI – wyższe wartości punktowe korespondują z lepszą funkcją połykania; FACT – wyższe wartości punktowe korespondują z lepszą jakością życia.</i></p> <p>Nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany w wynkach leczenia ocenianych przez pacjentów (PRO) pomiędzy poziomem wyjściowym a fazą przewlekłą (&gt;90 dni po zakończeniu protonoterapii) z zastosowaniem zwalidowanych kwestionariuszy XeQoLS, MDADI, FACT-HN.</p> <p>W kwestionariuszu XeQoLS (niższe wyniki korespondują z lepszą jakością życia) odnotowano istotne klinicznie pogorszenie w fazie ostrej i sub-ostrej okresu obserwacji w odniesieniu do raportowanej przez pacjentów kserostomii, funkcjonowania fizycznego, bólu, cierpienia psychicznego (ang. <i>psychological distress</i>) i funkcjonowania społecznego.</p> <p>Podobnie w kwestionariuszu MDADI (wyższe wartości korespondują z lepszą funkcją połykania) w podskali <i>MDADI Physical Subscale</i> raportowano istotne klinicznie pogorszenie od poziomu wyjściowego (średnia: 90,56; zakres: 37,50–100) do poziomu w trakcie fazy ostrej (różnica -11,42; p &lt; 0,0001) i podostrej (różnica -10,08; p = 0,0001).</p>		Poziom wyjściowy (przed leczeniem)	Poziom w trakcie leczenia (faza ostra)	Poziom ≤90 dni po PRT (faza podostra)	Poziom >90 dni po PRT (faza przewlekła)	XeQoLS Physical Functioning	0,32 (0,73)	0,83 (0,77) <0,0001	0,85 (0,96) 0,0003	0,62 (0,87) 0,010	XeQoLS Pain/Discomfort	0,37 (0,74)	0,75 (0,72) 0,001	0,77 (0,94) 0,007	0,51 (0,72) 0,118	XeQoLS Personal/Psychological	0,43 (0,78)	0,88 (0,75) 0,0001	0,95 (0,88) 0,002	0,59 (0,69) 0,072	XeQoLS Social Functioning	0,19 (0,53)	0,48 (0,64) 0,0004	0,57 (0,92) 0,005	0,29 (0,69) 0,199	MDADI Physical Subscale	90,56 (13,92)	79,14 (15,95) <0,0001	80,48 (17,99) 0,0001	87,40 (16,92) 0,018	MDADI Functional Subscale	91,02 (11,25)	86,65 (11,85) 0,017	86,81 (12,76) 0,028	92,22 (11,32) 0,961	MDADI Emotional Subscale	89,93 (11,04)	84,86 (11,85) 0,011	84,74 (13,08) 0,030	89,50 (12,16) 0,731	FACT HN-Subscale	3,24 (0,63)	2,68 (0,80) <0,0001	2,82 (0,80) 0,002	3,30 (0,65) 0,984	FACT G-Subscale	3,16 (0,48)	3,02 (0,57) 0,054	3,07 (0,63) 0,425	3,33 (0,59) 0,411	FACT Global Score	3,20 (0,47)	2,85 (0,65) 0,0002	2,94 (0,69) 0,022	3,32 (0,58) 0,676
	Poziom wyjściowy (przed leczeniem)	Poziom w trakcie leczenia (faza ostra)	Poziom ≤90 dni po PRT (faza podostra)	Poziom >90 dni po PRT (faza przewlekła)																																																							
XeQoLS Physical Functioning	0,32 (0,73)	0,83 (0,77) <0,0001	0,85 (0,96) 0,0003	0,62 (0,87) 0,010																																																							
XeQoLS Pain/Discomfort	0,37 (0,74)	0,75 (0,72) 0,001	0,77 (0,94) 0,007	0,51 (0,72) 0,118																																																							
XeQoLS Personal/Psychological	0,43 (0,78)	0,88 (0,75) 0,0001	0,95 (0,88) 0,002	0,59 (0,69) 0,072																																																							
XeQoLS Social Functioning	0,19 (0,53)	0,48 (0,64) 0,0004	0,57 (0,92) 0,005	0,29 (0,69) 0,199																																																							
MDADI Physical Subscale	90,56 (13,92)	79,14 (15,95) <0,0001	80,48 (17,99) 0,0001	87,40 (16,92) 0,018																																																							
MDADI Functional Subscale	91,02 (11,25)	86,65 (11,85) 0,017	86,81 (12,76) 0,028	92,22 (11,32) 0,961																																																							
MDADI Emotional Subscale	89,93 (11,04)	84,86 (11,85) 0,011	84,74 (13,08) 0,030	89,50 (12,16) 0,731																																																							
FACT HN-Subscale	3,24 (0,63)	2,68 (0,80) <0,0001	2,82 (0,80) 0,002	3,30 (0,65) 0,984																																																							
FACT G-Subscale	3,16 (0,48)	3,02 (0,57) 0,054	3,07 (0,63) 0,425	3,33 (0,59) 0,411																																																							
FACT Global Score	3,20 (0,47)	2,85 (0,65) 0,0002	2,94 (0,69) 0,022	3,32 (0,58) 0,676																																																							

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia																																																																																																																							
				<p>W kwestionariuszu FACT w podskali FACT HN-Subscale (wyższe wartości korespondują z lepszą jakością życia) raportowano klinicznie istotne pogorszenie wartości wyjściowych (średnia: 3,24; zakres: 0,7–4,0) w porównaniu do fazy ostrej (różnica -0,56; p &lt; 0,0001) i podostrej (różnica - 0,42; p= 0,002).</p> <p>Podobnie w domenie ogólnej kwestionariusza FACT (<i>FACT Global Score</i>) (wyższe wartości korespondują z lepszą jakością życia) raportowano istotne klinicznie pogorszenie średnich wartości odnotowywanych przed leczeniem (średnia: 3,20; zakres: 1,54–4,0) w porównaniu do fazy ostrej (różnica: -0,35; p = 0,0002) i podostrej (różnica -0,26; p = 0,022),</p> <p>Analiza w podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii na obszar szyi wykazała brak istotnej klinicznie różnicy dla porównania wyników kwestionariuszy przed leczeniem vs w fazie ostrej, podostrej i przewlekłej.</p>																																																																																																																							
<b>Sharma 2018</b>	12 miesięcy	Rak ustnej części gardła	64	<p>Jakość Życia (średnie wartości wg skali EORTC dla poszczególnych domen) u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym ustnej części gardła (OPSCC) leczonych VMAT lub PBS (tabela poniżej)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">3 miesiące</th> <th colspan="3">6 miesięcy</th> <th colspan="3">12 miesięcy</th> </tr> <tr> <th>VMAT</th> <th>PBS</th> <th>p</th> <th>VMAT</th> <th>PBS</th> <th>p</th> <th>VMAT</th> <th>PBS</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>26,50</td> <td>26,50</td> <td>0,63</td> <td>20,47</td> <td>8,50</td> <td>0,07</td> <td>22,22</td> <td>4,86</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td>Ból</td> <td>28,85</td> <td>25,00</td> <td>0,34</td> <td>18,86</td> <td>8,33</td> <td>0,08</td> <td>21,97</td> <td>8,33</td> <td>0,011</td> </tr> <tr> <td>Stosowanie środków przeciwbólowych</td> <td>35,71</td> <td>30,77</td> <td>1,00</td> <td>21,05</td> <td>16,67</td> <td>1,00</td> <td>36,36</td> <td>17,65</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>Kserostomia</td> <td>47,62</td> <td>50,00</td> <td>0,96</td> <td>52,63</td> <td>39,58</td> <td>0,14</td> <td>54,55</td> <td>23,53</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowanie ciężka suchość w ustach</td> <td>57,14</td> <td>50,00</td> <td>1,00</td> <td>63,16</td> <td>22,22</td> <td>0,02</td> <td>50,00</td> <td>11,76</td> <td>0,038</td> </tr> <tr> <td>Kserostomia w dzień</td> <td>43,06</td> <td>41,20</td> <td>0,81</td> <td>39,20</td> <td>25,80</td> <td>0,038</td> <td>33,33</td> <td>19,61</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Kserostomia w nocy</td> <td>47,01</td> <td>33,33</td> <td>0,11</td> <td>35,10</td> <td>22,80</td> <td>0,042</td> <td>30,56</td> <td>17,65</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td>Lepkość śliny w dzień</td> <td>38,46</td> <td>29,37</td> <td>0,38</td> <td>20,47</td> <td>15,43</td> <td>0,60</td> <td>22,22</td> <td>17,65</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>Lepkość śliny</td> <td>45,24</td> <td>48,72</td> <td>0,81</td> <td>26,32</td> <td>27,08</td> <td>0,90</td> <td>39,39</td> <td>27,45</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>Problemy stomatologiczne</td> <td>19,05</td> <td>0,00</td> <td>0,016</td> <td>17,54</td> <td>1,96</td> <td>0,048</td> <td>21,21</td> <td>5,88</td> <td>0,13</td> </tr> </tbody> </table>		3 miesiące			6 miesięcy			12 miesięcy			VMAT	PBS	p	VMAT	PBS	p	VMAT	PBS	p	Zmęczenie	26,50	26,50	0,63	20,47	8,50	0,07	22,22	4,86	0,17	Ból	28,85	25,00	0,34	18,86	8,33	0,08	21,97	8,33	0,011	Stosowanie środków przeciwbólowych	35,71	30,77	1,00	21,05	16,67	1,00	36,36	17,65	0,38	Kserostomia	47,62	50,00	0,96	52,63	39,58	0,14	54,55	23,53	0,003	Umiarkowanie ciężka suchość w ustach	57,14	50,00	1,00	63,16	22,22	0,02	50,00	11,76	0,038	Kserostomia w dzień	43,06	41,20	0,81	39,20	25,80	0,038	33,33	19,61	0,06	Kserostomia w nocy	47,01	33,33	0,11	35,10	22,80	0,042	30,56	17,65	0,10	Lepkość śliny w dzień	38,46	29,37	0,38	20,47	15,43	0,60	22,22	17,65	0,31	Lepkość śliny	45,24	48,72	0,81	26,32	27,08	0,90	39,39	27,45	0,38	Problemy stomatologiczne	19,05	0,00	0,016	17,54	1,96	0,048	21,21	5,88	0,13
	3 miesiące			6 miesięcy			12 miesięcy																																																																																																																				
	VMAT	PBS	p	VMAT	PBS	p	VMAT	PBS	p																																																																																																																		
Zmęczenie	26,50	26,50	0,63	20,47	8,50	0,07	22,22	4,86	0,17																																																																																																																		
Ból	28,85	25,00	0,34	18,86	8,33	0,08	21,97	8,33	0,011																																																																																																																		
Stosowanie środków przeciwbólowych	35,71	30,77	1,00	21,05	16,67	1,00	36,36	17,65	0,38																																																																																																																		
Kserostomia	47,62	50,00	0,96	52,63	39,58	0,14	54,55	23,53	0,003																																																																																																																		
Umiarkowanie ciężka suchość w ustach	57,14	50,00	1,00	63,16	22,22	0,02	50,00	11,76	0,038																																																																																																																		
Kserostomia w dzień	43,06	41,20	0,81	39,20	25,80	0,038	33,33	19,61	0,06																																																																																																																		
Kserostomia w nocy	47,01	33,33	0,11	35,10	22,80	0,042	30,56	17,65	0,10																																																																																																																		
Lepkość śliny w dzień	38,46	29,37	0,38	20,47	15,43	0,60	22,22	17,65	0,31																																																																																																																		
Lepkość śliny	45,24	48,72	0,81	26,32	27,08	0,90	39,39	27,45	0,38																																																																																																																		
Problemy stomatologiczne	19,05	0,00	0,016	17,54	1,96	0,048	21,21	5,88	0,13																																																																																																																		

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Jakość życia									
				Funkcjonowanie fizyczne	87,62	88,10	0,83	89,47	97,04	0,006	87,88	96,86	0,24
				Pełnienie ról społecznych	70,24	80,77	0,43	76,32	96,30	0,0008	78,79	97,92	0,041
				Zdrowie ogólne	66,03	69,05	0,41	73,15	83,33	0,09	72,73	81,86	0,13
<b>Sio 2016</b>	Chemo-IMPT: 7,7 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25-75: 3,97-22,77 miesiąca) Chemo-IMRT: 2,68 miesiąca od zakończenia RT (percentyl 25-75: 0,30-10,27 miesiąca)	Rak ustnej części gardła	Chemo-IMPT: 35 pacjentów Chemo-IMRT: 46 pacjentów	<p>W ramach badania oceniano raportowane przez pacjentów objawy związane z RT należące do następujących dziedzin: ogólna ocena objawów, aspekty psychospołeczne, ból i funkcjonowanie. Grupa 11 objawów o największym obciążeniu dla pacjentów to: smak pokarmu, suchość w ustach, przetykanie/żucie, zmęczenie, ból, apetyt, wydzielanie śluzu, sen, ból/podrażnienie ust, senność, przygnębienie.</p> <p>Przeciętne obciążenie objawem – różnice między chemo-IMPT vs chemo-IMRT (większa wartość oznacza wyższe obciążenie objawami w danej grupie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>objawy w fazie wyjściowej:</b> brak różnic w 21 objawach, trudności w przetykaniu/żuciu (0,83 vs 1,87; p=0,041)</li> <li>- <b>objawy w fazie ostrej:</b> brak różnic we wszystkich objawach</li> <li>- <b>objawy w fazie podostrej:</b> raportowano różnicę wyłącznie w odniesieniu do: smaku pokarmu (5,76 ± 3,60 vs 7,70 ± 2,44; p=0,010), apetytu (4,68 ± 3,53 vs 6,37 ± 3,21; p=0,048)</li> <li>- <b>objawy w fazie przewlekłej:</b> raportowano różnicę wyłącznie w odniesieniu do: apetytu (2,12 ± 3,08 vs 4,14 ± 3,01; p=0,036)</li> </ul> <p>Wyniki dla grup objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 objawów o najwyższej punktacji: w fazie podostrej mniejsze obciążenie objawami w grupie chemo-IMPT (5,15 ± 2,66 vs. 6,58 ± 1,98; p=0,013)</li> <li>- 11 objawów o najwyższej punktacji: brak różnic między grupami</li> </ul> <p>Wyniki dla objawów o nasileniu średnim do ciężkiego (raportowane nasilenie objawów &gt; 4). Wyniki podawane jako odsetek pacjentów raportujących średnie do ciężkiego nasilenie danego objawu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objawy w fazie ostrej: brak różnic</li> <li>- objawy w fazie podostrej: raportowano różnicę wyłącznie w odniesieniu do: smaku pokarmu (65,4% vs 93,0%, p=0,03), wydzielanie śluzu (61,5% vs 83,7%; p=0,038)</li> <li>- objawy w fazie przewlekłej: brak różnic, autorzy wskazują na występowanie u znacznego odsetka pacjentów pomimo ponad 3 miesięcy od zakończenia RT.</li> </ul>									

#### 7.1.2.4. Wyniki – bezpieczeństwo

1. **Czaszkogardlaki** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2; Priorytet 1)



**Tabela 34. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii czaszokogardlaków**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Fitzek 2006</b>	Mediana czasu obserwacji żyjących pacjentów (n=11): 13,1 lat od momentu rozpoczęcia radioterapii Mediana czasu obserwacji 10 pacjentów (jeden w): 15,5 lat	Czaszokogardlaki (3 przypadki guzów torbielowatych, 2 przypadki guzów litych, 10 przypadków guzów mieszanych)	15	Zdarzenia niepożądane w trakcie radioterapii: nudności (n=1), zmęczenie (n=3), bóle głowy związane z leczeniem (n=4).  Liczba pacjentów wymagających hormonalnej terapii zastępczej przed PRT: dzieci 5/5, dorośli 8/10 Liczba pacjentów wymagających hormonalnej terapii zastępczej podczas ostatniego dostępnego okresu obserwacji: dzieci 5/5, dorośli 10/10.  U żadnego z pacjentów po protonoterapii nie odnotowano uogólnionego niedoboru hormonów przysadki – 5 przypadków obserwowanych podczas ostatniego okresu obserwacji było spowodowanych guzem lub zabiegiem chirurgicznym.	Uraz wzroku n=2 (niedowidzenie połowiczne oraz całkowita utrata wzroku)
<b>Rutenberg 2020</b>	Mediana okresu obserwacji klinicznej wyniosła 2,4 lat (zakres 1,4–7,1), a mediana radiologicznego okresu obserwacji wyniosła 2,2 lat (0,9–5,3)	Czaszokogardlaki	14	Ostre radiograficzne powikłania stopnia 1/2 st.: - ból głowy st. 2 n=2 (14%) - zmęczenie st. 1 n=5 (36%) - łysienie st. 1 n=3 (21%) - popromienne zapalenie skóry st.1 n=1 (7%)  Neuropatia wzrokowa, zapalenie nerwu wzrokowego lub pogorszenie ostrości wzroku/pola widzenia po radioterapii: nie wystąpiły w okresie obserwacji [mediana 22 mies. (zakres 1–40 mies.)]	Późna toksyczność: - endokrynopatie st. 2 n=4 (29 %) - bezsenność st. 2 n=1 (7%) - uszkodzenie płata czołowego st. 1 n=1 (7%)

**2. Mięśniaki oczodołu** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

**Tabela 35. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii mięśniaków oczodołu**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Casey 2019</b>	Mediana: 10 lat (zakres 1–17) dla terapii fotonowej oraz 2 lata (zakres 0,5–5) dla terapii protonowej	<b>Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy</b> guza: okołoponową, <b>oczodół</b> , inne obszary głowy i szyi	76, w tym 9 pacjentów z mięśniakomięsakiem w lokalizacji oczodołowej	Łącznie dla 76 pacjentów: - brak różnicy w łącznej toksyczności stopnia $\geq 3$ między PRT i IMRT - pacjenci leczeni protonami byli bardziej narażeni na zapalenie skóry 3. stopnia (20% vs 2%, p=0,006), a mniej na zapalenie błony śluzowej 3. stopnia (12% vs 20%, p=0,41)	Nie raportowano

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Indelicato 2019</b>	Mediana: 4 lata (zakres 0,50–9,5)	Zarodkowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy oczodołu	30	Nie-hematologiczna ostra toksyczność obejmowała: - obrzęk okołoczodołowy - rumień - nadmierne łzawienie - światłoczułość - rumień spojówki oka	Ciężka późna toksyczność obejmowała: zaćmę (n=18) Pozostałe: - poważne zapalenie spojówki/rogówki oka n=4 - poważna suchość oka n=4 - przewlekłe zapalenie zatok z nieżytem nosa n=1 - przewlekła suchość oka wymagająca stosowania sztucznych łez n=14 - nawracające krwawienia z nosa n=4 - zapalenie spojówki/rogówki n=3 - skrócenie korzeni zębowych n=1 - izolowany niedobór hormonu wzrostu n=1 - izolowany niedobór hormonu wzrostu wraz z gonadotropiną n=1
<b>Yock 2005</b>	Mediana: 6,3 roku (zakres 3,5–9,7)	<b>Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy oczodołu</b> (5 przypadków zarodkowych, 1 pęcherzykowaty, 1 nie określono)	7	U pacjentów nie odnotowano istotnych patologii rogówki w wyniku dawki promieniowania lub syndromu suchego oka. U wszystkich pacjentów raportowano od łagodnej do umiarkowanej asymetrii kości oczodołu lub zapadnięcie gałki ocznej. U żadnego z pacjentów nie odnotowano zmian neuroendokrynologicznych w wyniku protonoterapii.	

### 3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

Tabela 36. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii chłoniaków oczodołu

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Sachsman 2015</b>	Mediana: 38 mies.	Chłoniak Hodgkina, w tym indolentny chłoniak oczodołu	11, w tym 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu	Łącznie dla 11 pacjentów: - brak zdarzeń ostrej toksyczności stopnia 4. - wśród zdarzeń ostrej toksyczności stopnia 3.: zapalenie przetyku n=1 oraz dysfagia n=1  Dla 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu: - brak zdarzeń ostrej toksyczności stopnia 3. lub wyżej - zapalenie skóry stopnia 1.–2. n=4 - bóle głowy stopnia 1.–2. n=2 - zmęczenie stopnia 1. n=2	Łącznie dla 11 pacjentów: - brak zdarzeń późnej toksyczności stopnia 4. - wśród zdarzeń późnej toksyczności stopnia 3.: zaćma w leczonym oku n=3  Dla 4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu: - brak zdarzeń późnej toksyczności stopnia 4. - wśród zdarzeń późnej toksyczności stopnia 3.: zaćma w leczonym oku n=3 - anhydroza stopnia 1. n=1 - epiforia stopnia 1. n=1

4. **Guczolaki przysadki mózgowej** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1; Priorytet 2)

**Tabela 37. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii guzów przysadki mózgowej**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Kennedy 2015</b>	Mediana czasu obserwacji: 3 lata (zakres 0,3–5,7 lat)	Łagodne guzy przysadki	17	Najczęściej obserwowanym skutkiem ubocznym PRT była niedoczynność przysadki mózgowej (11/17)  Nie zaobserwowano żadnych innych poważnych powikłań, takich jak incydenty naczyniowo-mózgowe, pogorszenie funkcji widzenia, ototoksyczność czy wtórne nowotwory złośliwe.	
<b>Lim 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: 66 miesięcy (zakres 12–236 miesięcy)	Guczolaki przysadki (wśród innych nowotworów mózgu lub podstawy czaszki)	5 (ogółem nowotwory: 176)	Ostra toksyczność (ogółem) <sup>575</sup> (n=136): 1. st.: 69,9% 2. st.: 25% 3. st.: 2,3% (dysfagia n=1, nudności n=1, zapalenie ucha środkowego n=1, obrzęk nowotworowy n=1) 4. oraz 5. st.: 0%	Przeżycie wolne od późnej związanej z PRT toksyczności $\geq$ 3. st. (ogółem): 88,5%
				Toksyczność przysadkowa: (ogółem) 1. st.: 4,7% 2. st.: 23,8%  Ototoksyczność (ogółem) 1. st.: 6,4% 2. st.: 7% 3. st.: 6,4%  Toksyczność neurologiczna (ogółem) 1. st.: 14,5% 2. st.: 8,1% 3. st.: 2,9% 5. st.: 0,6%	Późna toksyczność (ogółem) <sup>576</sup> : 1. st.: 26,2% 2. st.: 38,4% 3. st.: 12,2% 4. st.: 0,6% 5. st.: 0,6%

<sup>575</sup> Ostra toksyczność definiowana jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od pierwszego dnia leczenia do dnia 90. Późne zdarzenia niepożądane definiowane jako działania niepożądane występujące po dniu 90. Definicje zgodne z systemem klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.03.7.

<sup>576</sup> Związanej z protonoterapią.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
				Nie odnotowano wtórnych nowotworów złośliwych.	
<b>Petit 2008</b>	Mediana czasu obserwacji: 62 miesiące (zakres 20–136 miesięcy)	Guczolaki przysadki wytwarzające ACTH, które nie zostały wyleczone za pomocą przezklinowej resekcji guza (choroba Cushinga i zespół Nelsona)	38 (33 z CD; 5 z NS)	<p>Nie odnotowano nowotworów wtórnych, powikłań wzrokowych ani klinicznych dowodów uszkodzenia mózgu.</p> <p>Spośród 33 pacjentów z grupy ryzyka odnotowano nową niedoczynność przysadki n=17 (52%) i konieczność podawania hormonów zastępczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- panhypopituitarizmu n=2 (6%)</li> <li>- tarczycy i GH n=1 (3%)</li> <li>- nadnerczy i GH n=1 (3%)</li> <li>- GH i estrogenu n=1 (3%)</li> <li>- tarczycy i estrogenu n=1 (3%)</li> <li>- wyłącznie tarczycy n=6 (18%)</li> <li>- wyłącznie GH n=4 (12%)</li> <li>- wyłącznie estrogenu n=1 (3%).</li> </ul>	
<b>Ronson 2006</b>	Mediana czasu obserwacji radiologicznej: 47 miesięcy (zakres 6–139 miesięcy)	Pierwotne guz przysadki bez przerzutów (nieczynne hormonalnie n=24, wydzielające hormon ACTH n=4, wydzielające hormon wzrostu (GH) n=11, wydzielające prolaktynę n=6, wydzielający hormon tyreotropowy (TSH) n=1, guz mieszany wydzielający GH i prolaktynę n=1)	47	<p>Powikłanie (niewizualne) OUN (postępujące bóle głowy i martwica prawego wierzchołka przedniego płata skroniowego przyśrodkowego) n=1</p> <p>Nie odnotowano nowotworów wtórnych ani uszkodzeń naczyń krwionośnych.</p> <p>Niedoczynność przysadki stwierdzono u 4 z 20 chorych (20%) z guzami przysadki nieczynnymi hormonalnie oraz u 7 z 20 chorych (35%) z guzami przysadki czynnymi (wydzielającymi GH n=2, wydzielającymi prolaktynę n=3, wydzielającymi TSH i mieszany n=2).</p> <p>Powikłania odnotowane podczas obserwacji wizualnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 pacjentów (23,3%) zgłosiło nowe niewielkie deficyty widzenia (w tym stwierdzono: minimalne przecięcie pola widzenia n=1, tymczasowe pogorszenie widzenia związane z obustronnym wzmocnieniem nerwu wzrokowego w badaniu MRI n=1)</li> <li>- 2 pacjentów (z CD) zgłosiło nowe poważne powikłania wzrokowe (dolna prawa kwadrantanopsja n=1, obustronny zanik nerwu wzrokowego n=1).</li> </ul> <p>Powikłania odnotowane podczas obserwacji endokrynologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedobory hormonalne wymagające suplementacji hormonalnej n=11 (29,7%)</li> <li>- panhypopituitarizm n=2 (5,4%)</li> <li>- aktualny wskaźnik rozwoju jakiegokolwiek nowego niedoboru hormonów wynosił: 21,7% +/- 7,3% po 5 latach oraz 44,2% +/- 11,3% po 10 latach</li> </ul>	
<b>Wattson 2014</b>	Mediana czasu	Guczolaki przysadki	165 (144 dla odpowiedzi)	Niedoczynność przysadki mózgowej jednej lub wielu osi wymagająca terapii zastępczej – wskaźnik wśród pacjentów, u których przed PRT nie występowała niedoczynność przysadki mózgowej (n=66) lub występowała częściowa niedoczynność (n=66):	

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
	<p>obserwacji: - dla odpowiedzi biochemicznej 52 mies. (zakres 6–247)</p> <p>- dla odpowiedzi radiologicznej: 43 mies. (zakres 6–237)</p>	<p>czynne hormonalnie (ang. <i>functional pituitary adenomas</i>, FPA)</p>	<p>biochemicznej, 140 dla odpowiedzi radiologicznej)</p>	<p>- 3-letni: 45%</p> <p>- 5-letni: 62%</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności po zakończeniu leczenia: 40 mies. [95% CI: 32–55].</p> <p>Ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki istotnie związane z objętością tarczową PSRT: HR 1,28 [95% CI: 1,08–1,51; p=0,004].</p> <p>Inne zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- napady płata skroniowego (ang. <i>temporal lobe seizures</i>) n=4 (1 mies.-9 lat po PSRS, w tym 2 przypadki potwierdzone w badaniu MRI);</li> <li>- przejściowe porażenie prawego nerwu CN6 n=1 (5 lat po PSRS);</li> <li>- przejściowe porażenie lewego nerwu CN3 n=1 (2 lata po PSRS);</li> <li>- martwica zatoki sitowej związana z chroniczną infekcją grzybiczną n=1 (19 lat po PSRS prawdopodobnie niezwiązana z leczeniem);</li> </ul> <p>U pacjentów nie odnotowano po PRT (brak udokumentowanych danych dot. wystąpienia) udaru mózgu oraz guzów indukowanych napromienianiem.</p>	

5. **Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1; Priorytet 2)

**Tabela 38. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
<b>Kang 2019</b>	<p>Mediana czasu obserwacji: 5,6 lat (zakres 0,8–18,4)</p>	<p>Przyzwojaki okolicy głowy i szyi</p>	<p>37</p>	<p>Ostra toksyczność związana z napromienianiem<sup>577</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zawroty głowy</li> <li>1. st.: n=6, 2. i 3. st.: n=0</li> <li>- upośledzenie słuchu</li> <li>1. st.: n=1, 2. st.: n=2, 3. st.: n=1</li> <li>- ból gardła</li> <li>1. st.: n=5, 2. st.: n=2, 3. st.: n=0</li> <li>-popromienne zapalenie skóry</li> </ul>	<p>Późna toksyczność związana z napromienianiem<sup>578</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zawroty głowy</li> <li>1. st.: n=3, 2. st.: n=1, 3. st.: n=0</li> <li>- upośledzenie słuchu</li> <li>1. st.: n=3, 2. st.: n=5, 3. st.: n=2</li> <li>- ból gardła</li> <li>1. st.: n=1, 2. i 3. st.: n=0</li> <li>- zapalenie ucha środkowego</li> </ul>

<sup>577</sup> Ostra toksyczność definiowana jest jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły ≤ 3 miesięcy od zakończenia radioterapii.

<sup>578</sup> Późna toksyczność definiowana jest jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły >3 miesięcy od zakończenia radioterapii.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
				1. st.: n=8, 2. i 3. st.: n=0 -nudności 1. st.: n=5, 2. st.: n=2, 3. st.: n=0 - łysienie 1. st.: n=7, 2. i 3. st.: n=0 - zapalenie ucha środkowego 1. st.: n=1, 2. st.: n=3, 3. st.: n=0 - suchość w jamie ustnej 1. st.: n=2, 2. st.: n=3, 3. st.: n=0 - ból szyi 1. st.: n=3, 2. i 3. st.: n=0	1. st.: n=0, 2. i 3 st.: n=1 - suchość w jamie ustnej 1. st.: n=1, 2. i 3 st.: n=0 - ból szyi 1. st.: n=2, 2. i 3. st.: n=0  Pogorszenie słuchu (na podstawie obserwacji audiometrycznej (mediana obserwacji: 2,7 roku, zakres: 0,3-9 lat) n=2, wyniki audiometrii totalnej (ang. <i>pure tone audiometry</i> , PTA) oraz test rozpoznawania słów (ang. <i>word recognition score</i> , WRS) n=2: wzrost PTA z 22 do 33 dB oraz spadek WRS z 88 do 72% po 1,7 roku obserwacji; wzrost PTA z 18 do 38 dB oraz spadek WRS z 58% do 20% po 1,2 roku obserwacji

## 6. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39; Priorytet 2)

Tabela 39. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
Hoppe 2017	Mediana czasu obserwacji: mediana 32 mies. (zakres: 5–92 mies).	- pacjenci pediatryczni i dorośli z chłoniakiem Hodgkina	n=138	W okresie obserwacji nie odnotowano przypadków toksyczności 3. stopnia oraz klinicznie istotnego zapalenia płuc.	

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność		Późna toksyczność	
				Niedoczynność tarczycy	0	3	
				Zapalenie błony śluzowej	2	0	
				Nudności	29	4	
				Ból	22	1	
				Pogorszenie stanu ogólnego	7	1	
				Zwłóknienie płuc / zapalenie płuc/wysięk płucny (ang. <i>pulmonary effusion</i> )	6	0	
				Popromienne zapalenie skóry	95	8	
				Wymioty	8	2	
<b>Konig 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 32 mies. (zakres: 21–48 mies.).	Dorośli pacjenci z chłoniakiem śródpiersia (Hodgkina lub nie-Hodgkins)	n=20	<p>Ostra toksyczność stopnia 1. i 2. indukowana napromienianiem obejmowała:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie skóry: 60%,</li> <li>- zapalenie przetyku: 55%,</li> <li>- zapalenie płuc: 10%.</li> </ul> <p>U dwóch pacjentów (9,1%) odnotowano ostre stopnia 3. zapalenie płuc indukowane bleomycyną.</p> <p>Nie odnotowano przypadków ostrej toksyczności związanej z napromienianiem stopnia 3. lub 4.</p> <p>W okresie obserwacji nie odnotowano żadnych związanych z napromienianiem skutków ubocznych oraz występowania wtórnych nowotworów.</p>		Nie raportowano.	
<b>Nanda 2017</b>	Mediana czasu obserwacji: 24,1 miesiąca (zakres: 6–82)	-pacjenci pediatryczni i dorośli ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem nieziarniczym	n=59	<p>Toksyczność płucna (CTCAE v4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ostra 1. stopnia n= 21 (35,6%): kaszel (n=21), duszność (n=12), ból w klatce piersiowej (n=15),</li> <li>-ostra 2. stopnia n=3 (5,1%): kaszel (n=3), duszność (n=2), zapalenie płuc (n=1),</li> </ul> <p>W okresie obserwacji nie stwierdzono przypadków ostrej toksyczności płucnej 3. stopnia lub wyżej.</p>		<p>Toksyczność płucna późna (CTCAE v4):</p> <p>1. stopnia n=27 (45,8%): n=1 krwioplucie ustępujące po 48h, n=22 kaszel, n=19 duszność</p> <p>W okresie obserwacji nie stwierdzono przypadków późniejszej toksyczności płucnej 2. i 3. stopnia lub wyżej.</p>	
<b>Tseng 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: dla całej kohorty: 25,6 mies. (zakres: 0,9–113,4)	-pacjenci w każdym wieku ze zdiagnozowanym nawrotnym lub opornym chłoniakiem Hodgkina lub	n=85	<p>Toksyczność płucna (National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie płuc 1. stopnia n=11 (23%); HL: n=7 (12%), NHL: n=4 (14%)</li> <li>- zapalenie płuc 2. stopnia n=11 (23%); HL: n=5 (9%), NHL: n=6 (21%)</li> </ul> <p>Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc 2. stopnia wynosiła 3,9 mies. (zakres: 0,3–8,0).</p>			

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność
	dla kohorty żyjących pacjentów: 26,3 miesiąca (zakres: 2,3–113,4)	agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym		Nie odnotowano przypadków zapalenia płuc stopnia 3. lub wyżej.	
Wray 2016	Mediana czasu obserwacji: 36 miesięcy	-pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina	n=22	<p>Powikłania zostały ocenione zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 4.0.</p> <p>-n=2 wystąpienie ostrego zapalenia przełyku 2. stopnia,  -n=2 wystąpienie ostrych nudności i wymiotów 2. stopnia,  -n=1 wystąpienie przejściowego zmęczenia,  -n=2 rozwinęły się przewlekłe niedoczynności tarczycy 2. stopnia</p> <p>Nie zaobserwowano ostrych i późnych powikłań stopnia 3. lub wyższego.  Nie stwierdzono wtórnych nowotworów złośliwych ani powikłań kardiologicznych związanych z promieniowaniem.</p>	

7. **Nowotwory złośliwe** dzieci i wieku dorosłego, o **różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne; Priorytet 3)

**Tabela 40. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła**

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność				
				Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3
Aljabab 2019	Mediana czasu obserwacji: 19,2 miesiące (zakres 11,2-28,4) dla 38 badanych, u których obserwacja wyniosła min. 1 rok	Rak płaskonabłonkowy ustnej części gardła	N=46	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.03					Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.03				
				Zapalenie skóry	0	3 (6,5%)	8 (17,4%)	35 (76,1%)	Dysfagia (zaburzenia połykania)	35 (76%)	9 (19,6%)	1 (2,2%)	0
				Zapalenie błon śluzowych	3 (6,5%)	1 (2,2%)	9 (19,6%)	33 (71,1%)	Kserostomia	2 (4,3%)	30 (65,2%)	14 (30,0%)	0
				Utrata masy ciała	24 (52,2%)	21 (45,7%)	1 (2,2%)	0	Dysgeusia (zaburzenia smaku)	24 (52,2%)	21 (45,7%)	1 (2,2%)	0
				Kserostomia	4 (8,7%)	33 (71,7%)	4 (8,7%)	3 (6,5%)	Szczękocisk	41 (89,1%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)	0
				Dysgeusia (zaburzenia smaku)	4 (8,7%)	34 (73,9%)	6 (13,0%)	Nie raportowano					



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność				Późna toksyczność									
				<p><b>Nie zaobserwowano toksyczności 4 lub 5 stopnia.</b>            Nie odnotowano przerw w leczeniu podczas terapii protonowej.            Przeszkorną endoskopową gastrostomię (PEG) zastosowano na stałe u 1 pacjenta po przezustnej chirurgii robotowej (TORS).            U 14 pacjentów zastosowano PEG w celu profilaktycznym (30,4%), u 4 badanych w celu leczniczym (8,7%).</p>				<table border="1"> <tr> <td>Martwica miękkich tkanek</td> <td>40 (87,0%)</td> <td>4 (8,7%)</td> <td>2 (4,3%)</td> <td>0</td> </tr> </table>	Martwica miękkich tkanek	40 (87,0%)	4 (8,7%)	2 (4,3%)	0	<p><b>Nie zaobserwowano toksyczności 4 stopnia. Odnotowano 1 zdarzenie toksyczności 5 stopnia (dysfagia).</b></p>			
Martwica miękkich tkanek	40 (87,0%)	4 (8,7%)	2 (4,3%)	0													
<b>Bagley 2020a</b>	2 lata <sup>579</sup>	Rak ustnej części gardła	69	Nie raportowano				Nie raportowano									
<b>Bagley 2020b</b>	2 lata	Rak ustnej części gardła	69	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0</i>				Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0</i>									
					<b>Toksyczność</b>	<b>PBT n=14</b>	<b>IMRT n=40</b>	<b>SBRT n=15</b>	<b>Toksyczność</b>	<b>PBT n=14</b>	<b>IMRT n=40</b>	<b>SBRT n=15</b>					
					<b>Toksyczność ostra ≥ 3. stopnia, w tym:</b>	6 /14 (43%)	24/40 (60%)	0	<b>Toksyczność późna ≥ 3. stopnia, w tym:</b>	4/32 (13%)	25/32 (78%)	3/32 (9%)					
					<b>Zapalenie błony śluzowej 3 st.<sup>580</sup></b>	2/14 (14%)	13/40 (32,5%)	0	<b>Martwica kości</b>	1/11 (9%)	9/11 (82%)	1/11 (9%)					
					<b>Dysfagia 3 st. (zaburzenia połykania)<sup>581</sup></b>	3/14 (21%)	10/40 (25%)	0	<b>Zwłóknienie<sup>583</sup></b>	3/13 (23%)	9/13 (69%)	1/13 (8%)					
					<b>Dysfagia+owrzodzenie z koniecznością hospitalizacji 4 st., w tym:</b>	0	1/40 (2,5%)	0	<b>Krwotok</b>	1 /4 (25%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)					
					<b>Zapalenie skóry 3 st.<sup>582</sup></b>	3/14 (21%)	0	0	Odsetek pacjentów wymagających żywienia z zastosowaniem zgłębnika (PEG).								

<sup>579</sup> Kwestionariusz XeQoLS został wypełniony przed leczeniem (punkt wyjściowy), w trakcie leczenia i do 2 lat po leczeniu.

Okres obserwacji trwający 2 lata obejmuje ostre i przewlekłe fazy zdrowienia, ale ciągła ewolucja QoL związanej z kserostomią po upływie 2 lat nie została ujęta w niniejszym badaniu.

<sup>580</sup> Ostre zapalenie błony śluzowej 3 stopnia zdefiniowano jako zapalenie błony śluzowej związane z silnym bólem ograniczającym funkcjonowanie.

<sup>581</sup> Dysfagia 3 stopnia zdefiniowano jako zmienione odżywianie lub połykanie wymagające karmienia przez zgłębnik/żywienia pozajelitowego lub hospitalizacji.

<sup>582</sup> Zapalenie skóry 3 stopnia zdefiniowano jako wilgotne złuszczenie i niewielkie krwawienie nie występujące w fałdach skórnych.

<sup>583</sup> Obejmuje szczękościsk i zwężenia przetyku/ciężką dysfagię wymagającą rozszerzenia.

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																					
					Interwał czasowy umieszczenia zglębniaka do karmienia	PBT n=14	IMRT n=40	SBRT n=15																																		
				Nie odnotowano ostrej toksyczności 3.lub wyższego stopnia w grupie pacjentów leczonych SBRT (p<0.05 vs. PBT; p<0.001 vs. IMRT).	Przed ponownym napromienianiem	4/14 (29%)	11/40 (27%)	6/15 (40%)																																		
					Podczas lub ≤90 dni po ponownym napromienianiu	3 /14 (21%)	14/40 (35%)	1/15 (7%)																																		
					>90 dni po napromienianiu	1/14 (7%)	4/40 (10%)	5/15 (33%)																																		
<b>Bahig 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 2,8 roku (95%CI, 2,2-3,5)	Rak ustnej części gardła	57	Nie raportowano	Nie raportowano																																					
<b>Cao 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 36,2 mies. (grupa IMRT: 35,8 mies. vs. grupa IMPT: 37,7 mies.)	Rak ustnej części gardła	IMRT: 429 IMPT: 103	Nie raportowano	<p>Stopień nasilenia kserostomii po zakończeniu leczenia – średnia wartość punktowa odpowiedzi udzielanych przez uczestników w kwestionariuszu specyficznym dla kserostomii (XQ):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwał czasowy (mies.)</th> <th colspan="2">Średnia (SD)</th> <th rowspan="2">Wartość p</th> </tr> <tr> <th>IMRT</th> <th>IMPT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-3</td> <td>39,7 (24,8)</td> <td>38,0 (22,1)</td> <td>0,580</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>36,6 (23,8)</td> <td>36,5 (22,8)</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>6-9</td> <td>36,5 (22,6)</td> <td>37,8 (20,0)</td> <td>0,720</td> </tr> <tr> <td>9-12</td> <td>30,8 (23,0)</td> <td>27,9 (18,6)</td> <td>0,480</td> </tr> <tr> <td>12-18</td> <td>28,7 (22,4)</td> <td>24,0 (18,6)</td> <td>0,200</td> </tr> <tr> <td>18-24</td> <td>29,0 (22,4)</td> <td>22,4 (16,8)</td> <td>0,051</td> </tr> <tr> <td>24-36</td> <td>27,3 (23,5)</td> <td>22,7 (17,4)</td> <td>0,150</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>interpretacja wyniku kwestionariusza:</i>  &gt; 50 pkt umiarkowana – poważna kserostomia  &lt; 50 pkt brak – łagodna kserostomia</p> <p>Odsetek pacjentów raportujących średnią wartość XQ ≥ 50 pkt.</p>				Interwał czasowy (mies.)	Średnia (SD)		Wartość p	IMRT	IMPT	0-3	39,7 (24,8)	38,0 (22,1)	0,580	3-6	36,6 (23,8)	36,5 (22,8)	1,000	6-9	36,5 (22,6)	37,8 (20,0)	0,720	9-12	30,8 (23,0)	27,9 (18,6)	0,480	12-18	28,7 (22,4)	24,0 (18,6)	0,200	18-24	29,0 (22,4)	22,4 (16,8)	0,051	24-36	27,3 (23,5)	22,7 (17,4)	0,150
Interwał czasowy (mies.)	Średnia (SD)		Wartość p																																							
	IMRT	IMPT																																								
0-3	39,7 (24,8)	38,0 (22,1)	0,580																																							
3-6	36,6 (23,8)	36,5 (22,8)	1,000																																							
6-9	36,5 (22,6)	37,8 (20,0)	0,720																																							
9-12	30,8 (23,0)	27,9 (18,6)	0,480																																							
12-18	28,7 (22,4)	24,0 (18,6)	0,200																																							
18-24	29,0 (22,4)	22,4 (16,8)	0,051																																							
24-36	27,3 (23,5)	22,7 (17,4)	0,150																																							

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność				
					Interwał czasowy (mies.)	Odsetek pacjentów (%)		Wartość p	
					IMRT	IMPT			
					0-3	36,1	31,3	0,500	
					3-6	29,2	29,3	1,000	
					6-9	26,9	24,1	0,850	
					9-12	15,9	11,9	0,610	
					12-18	16,2	8,5	0,240	
					18-24	<b>19,6</b>	<b>5,7</b>	<b>0,025</b>	
					24-36	<b>19,8</b>	<b>6,2</b>	<b>0,010</b>	
					<p>Analiza wielowymiarowa wykazała, iż leczenie IMPT było czynnikiem istotnie redukującym występowanie późnej umiarkowanej – poważnej kserostomii w okresie 18–24 miesięcy po zakończeniu leczenia (OR=0,218 [95% CI: 0,062–0,765], p=0,017) oraz 24–36 miesięcy po zakończeniu leczenia (OR=0,264 [95% CI: 0,088–0,789], p=0,017).</p>				
Chou 2021	Mediana czasu obserwacji: IMPT-24,1 miesiące (zakres 18,2-34,3), VMAT-42,2 (19,1-62,6)	Rak nosogardła	IMPT: 80 VMAT: 80	Ostre zdarzenia niepożądane:				Nie raportowano.	
				<b>Toksyczność</b>	<b>IMPT (n=80)</b>	<b>VMAT (n=80)</b>	<b>Wartość p</b>		
				Zastosowanie zgłębnika do żołądka	4 (5.0%)	12 (15.0%)	0.026		
				Procentowy spadek masy ciała	4.87 (3.94%)	6.21 (4.15%)	0.038		
				Spadek masy ciała >7%	24 (32.4%)	41 (54.7%)	0.006		
				Spadek masy ciała >7% lub zastosowanie zgłębnika do żołądka	25 (32.9%)	46 (57.5%)	0.002		
				Zapalenie skóry 3 stopnia z koniecznością pielęgnacji rany	28 (35%)	6 (7.5%)	<0.000		
Zapalenie błony śluzowej 3 stopnia	8 (10.0%)	14 (17.5%)	0.178						

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność				Późna toksyczność	
				Kserostomia 2-4 stopnia	Konieczność wizyty na ostrym dyżurze	Nieplanowana hospitalizacja			
				Kserostomia 2-4 stopnia	9 (11.3%)	13 (16.3%)	0.358		
				Konieczność wizyty na ostrym dyżurze	7 (8.8%)	13 (16.3%)	0.151		
				Nieplanowana hospitalizacja	8 (10.0%)	7 (8.8%)	0.786		
Chuong 2019	Mediana czasu obserwacji: 14,3 miesiąca (zakres: 0,8-60,3) od momentu zakończenia PBT	Nowotwór gruczołów ślinowych	105	<b>Toksyczność*</b>	<b>Stopień 1</b>	<b>Stopień 2</b>	<b>Stopień 3</b>	Nie raportowano.	
				kaszel	17 (16,2%)	1 (1%)	0		
				zapalenie skóry	18 (17,1%)	61 (58,1%)	11 (10,5%)		
				kserostomia	41 (39%)	8 (7,6%)	0		
				Zaburzenia smaku	25 (23,8%)	5 (4,8%)	0		
				otalgia	26 (24,8%)	5 (4,8%)	0		
				dysfagia	19 (18,1%)	9 (8,6%)	2 (1,9%)		
				Zapalenie przełyku/gardła	20 (19%)	14 (13,3%)	0		
				Zmęczenie	37 (35,2%)	10 (9,5%)	1 (1%)		
				zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	31 (29,5%)	11 (10,5%)	3 (2,9%)		
				nudności	16 (15,2%)	2 (1,9%)	0		
<b>Nie odnotowano toksyczności stopnia 4. i 5.</b>									
Dagan 2016	6 tygodni	Rak ślinianek przyusznych	23	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 3.0				Nie raportowano	
				<b>Czas leczenia</b>	<b>St. 0</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>		<b>St. 3</b>
				<b>Zapalenie błony śluzowej</b>					
				Punkt startowy leczenia	100%	0	0		0
				2 tydzień	61%	35%	4%		0
				3 tydzień	43%	22%	35%		0
				4 tydzień	39%	17%	43%		0
				5 tydzień	35%	30%	35%		0
				6 tydzień	43%	22%	35%		0
				<b>Zaburzenia połykania</b>					

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność				
				Punkt startowy leczenia	2 tydzień	3 tydzień	4 tydzień	5 tydzień	6 tydzień	Toksyczność	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
				Punkt startowy leczenia	87%	4%	9%	0					
				2 tydzień	61%	30%	9%	0					
				3 tydzień	48%	22%	30%	0					
				4 tydzień	48%	17%	30%	4%					
				5 tydzień	50%	20%	30%	0					
				6 tydzień	48%	26%	26%	0					
				<b>Zaburzenia smaku</b>									
				Punkt startowy leczenia	91%	4%	4%	0					
				2 tydzień	59%	32%	9%	0					
				3 tydzień	55%	36%	9%	0					
				4 tydzień	52%	22%	26%	0					
				5 tydzień	40%	40%	20%	0					
				6 tydzień	50%	27%	23%	0					
				<b>Kserostomia</b>									
				Punkt startowy leczenia	81%	14%	5%	0					
				2 tydzień	38%	57%	5%	0					
				3 tydzień	36%	55%	9%	0					
				4 tydzień	17%	61%	17%	0					
				5 tydzień	25%	50%	25%	0					
				6 tydzień	23%	64%	14%	0					
<b>Dagan 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 3,4 lata (zakres 0,1-12,5) oraz 4,9 lat (zakres 0,9-12,5) dla pacjentów w pozostają	Rak nosa i zatok	143	Ostra toksyczność 3. st.: n=6 - konieczność zastosowania zgłębnika żołądkowego (n=5) - sepsa (n=1)									
									<b>Toksyczność</b>	<b>Stopień 3</b>	<b>Stopień 4</b>	<b>Stopień 5</b>	
									Zaburzenia widzenia	3 (1%)	2 (1%)	0	
									Martwica OUN	8 (6%)	0	1 (<1%)	
									Martwica tkanek miękkich, popromienna martwica kości, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	12 (8%)	2 (1%)	3 (2%)	
									Wtórny nowotwór	0	2 (1%)	0	

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																																																																								
	cych przy życiu																																																																																												
<b>Dionisi 2019</b>	Mediana czasu obserwacji: 10 miesięcy (zakres: 2-41 miesięcy)	Nowotwór części nosowej gardła	17	<p><b>Toksyczność ostra:</b></p> <p><u>1.stopnia:</u> zapalenie śluzówki n=4 (23,5%), zaburzenie nerwu czaszkowego n=1 (5,9%), ubytek słuchu n=1 (5,9%), ból n=3 (17,6%), popromienne zapalenie skóry n=3 (17,6%), zmęczenie n=2 (11,8%)</p> <p><u>2.stopnia:</u> zapalenie śluzówki n=3 (17,6%), ból n=1 (5,9%)</p> <p><b>Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 3. stopnia i wyższej.</b></p>	<p><b>Toksyczność późna:</b></p> <p><u>2.stopnia:</u> szczękocisk n=1 (5,9%), dysfagia n=1 (5,9%), martwica tkanek miękkich n=2 (11,8%), martwica kości n=1 (5,9%), zapalenie ucha środkowego n=2 (11,8%), zaburzenie nerwu czaszkowego n=1 (5,9%)</p> <p><u>3 stopnia:</u> dysfagia n=1 (11,8%), ubytek słuchu n=3 (17,6%),</p> <p><u>5. stopnia:</u> pęknięcie tętnicy szyjnej n=1 (5,9%) (zgon zakwalif kowano jako nawrót)</p>																																																																																								
<b>Fan 2020</b>	Mediana czasu obserwacji: - mediana dla wszystkich pacjentów: 23,4 miesiąca (zakres 1,7-69,3 miesiąca) - mediana wśród żyjących pacjentów: 28,1 miesiąca (zakres 2,3-69,3 miesiąca)	Rak jamy nosowej i zatok przynosowych	86: - pacjenci wcześniej nienapromieni n=68 - pacjenci po wcześniejszej RT n=18	<p>Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>Cała kohorta n=86</th> <th>Pacjenci bez wcześniejszej RT</th> <th>Pacjenci po wcześniejszej RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Toksyczność ostra 3. stopnia</b></td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błony śluzowej</td> <td>13 (15%)</td> <td>12 (18%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Zgłębnik PEG</td> <td>5 (6%)</td> <td>3 (4%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>6 (7%)</td> <td>3 (4%)</td> <td>2 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Martwica tkanek miękkich</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Łącznie</b></td> <td><b>18 (21%) pacjentów</b></td> <td><b>16 (24%) pacjentów</b></td> <td><b>2 (11%) pacjentów</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Nie stwierdzono toksyczności ostrej 4. i 5. stopnia spowodowanej RT.</b></p>	Toksyczność	Cała kohorta n=86	Pacjenci bez wcześniejszej RT	Pacjenci po wcześniejszej RT	<b>Toksyczność ostra 3. stopnia</b>				Zapalenie błony śluzowej	13 (15%)	12 (18%)	1 (6%)	Zgłębnik PEG	5 (6%)	3 (4%)	1 (6%)	Zapalenie skóry	6 (7%)	3 (4%)	2 (11%)	Zmęczenie	1 (1%)	1 (1%)	0	Martwica tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0	<b>Łącznie</b>	<b>18 (21%) pacjentów</b>	<b>16 (24%) pacjentów</b>	<b>2 (11%) pacjentów</b>	<p>Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>Cała kohorta n=86</th> <th>Pacjenci bez wcześniejszej RT</th> <th>Pacjenci po wcześniejszej RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Toksyczność późna 3. stopnia</b></td> </tr> <tr> <td>Utrata wzroku</td> <td>2 (2%)</td> <td>2 (3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Popromienna martwica kości</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ból twarzy</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Martwica mózgu</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Martwica tkanek miękkich</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zwłóknienie tkanek miękkich</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Łącznie</b></td> <td><b>5 (6%) pacjentów</b></td> <td><b>3 (4%) pacjentów</b></td> <td><b>2 (11%) pacjentów</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Toksyczność późna 1-2. stopnia</b></td> </tr> <tr> <td>Martwica mózgu</td> <td>11 (13%)</td> <td>5 (7%)</td> <td>6 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Popromienna martwica kości</td> <td>5 (6%)</td> <td>2 (3%)</td> <td>3 (17%)</td> </tr> <tr> <td>Martwica tkanek miękkich</td> <td>2 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Łzawienie oczu</td> <td>15 (17%)</td> <td>15 (22%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	Cała kohorta n=86	Pacjenci bez wcześniejszej RT	Pacjenci po wcześniejszej RT	<b>Toksyczność późna 3. stopnia</b>				Utrata wzroku	2 (2%)	2 (3%)	0	Popromienna martwica kości	1 (1%)	1 (1%)	0	Ból twarzy	1 (1%)	0	1 (1%)	Martwica mózgu	1 (1%)	0	1 (1%)	Martwica tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0	Zwłóknienie tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0	<b>Łącznie</b>	<b>5 (6%) pacjentów</b>	<b>3 (4%) pacjentów</b>	<b>2 (11%) pacjentów</b>	<b>Toksyczność późna 1-2. stopnia</b>				Martwica mózgu	11 (13%)	5 (7%)	6 (33%)	Popromienna martwica kości	5 (6%)	2 (3%)	3 (17%)	Martwica tkanek miękkich	2 (2%)	1 (1%)	1 (6%)	Łzawienie oczu	15 (17%)	15 (22%)	0
Toksyczność	Cała kohorta n=86	Pacjenci bez wcześniejszej RT	Pacjenci po wcześniejszej RT																																																																																										
<b>Toksyczność ostra 3. stopnia</b>																																																																																													
Zapalenie błony śluzowej	13 (15%)	12 (18%)	1 (6%)																																																																																										
Zgłębnik PEG	5 (6%)	3 (4%)	1 (6%)																																																																																										
Zapalenie skóry	6 (7%)	3 (4%)	2 (11%)																																																																																										
Zmęczenie	1 (1%)	1 (1%)	0																																																																																										
Martwica tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0																																																																																										
<b>Łącznie</b>	<b>18 (21%) pacjentów</b>	<b>16 (24%) pacjentów</b>	<b>2 (11%) pacjentów</b>																																																																																										
Toksyczność	Cała kohorta n=86	Pacjenci bez wcześniejszej RT	Pacjenci po wcześniejszej RT																																																																																										
<b>Toksyczność późna 3. stopnia</b>																																																																																													
Utrata wzroku	2 (2%)	2 (3%)	0																																																																																										
Popromienna martwica kości	1 (1%)	1 (1%)	0																																																																																										
Ból twarzy	1 (1%)	0	1 (1%)																																																																																										
Martwica mózgu	1 (1%)	0	1 (1%)																																																																																										
Martwica tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0																																																																																										
Zwłóknienie tkanek miękkich	1 (1%)	1 (1%)	0																																																																																										
<b>Łącznie</b>	<b>5 (6%) pacjentów</b>	<b>3 (4%) pacjentów</b>	<b>2 (11%) pacjentów</b>																																																																																										
<b>Toksyczność późna 1-2. stopnia</b>																																																																																													
Martwica mózgu	11 (13%)	5 (7%)	6 (33%)																																																																																										
Popromienna martwica kości	5 (6%)	2 (3%)	3 (17%)																																																																																										
Martwica tkanek miękkich	2 (2%)	1 (1%)	1 (6%)																																																																																										
Łzawienie oczu	15 (17%)	15 (22%)	0																																																																																										

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																												
					<table border="1"> <tr> <td>Szczołocisk</td> <td>5 (6%)</td> <td>3 (4%)</td> <td>2 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Niewyraźne widzenie</td> <td>2 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Jaskra</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zaćma</td> <td>2 (2%)</td> <td>2 (3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zatkany nos</td> <td>5 (6%)</td> <td>4 (6%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk limfatyczny</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Przetoka jamy ustnej</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie ucha</td> <td>3 (3%)</td> <td>2 (3%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie zatok</td> <td>4 (5%)</td> <td>3 (4%)</td> <td>1 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Krwawienie z nosa</td> <td>1 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Łącznie</b></td> <td><b>42 (49%) pacjentów</b></td> <td><b>32 (47%) pacjentów</b></td> <td><b>10 (50%) pacjentów</b></td> </tr> </table> <p>Nie wystąpiła toksyczność późna stopnia 4. i 5 spowodowana RT.</p>	Szczołocisk	5 (6%)	3 (4%)	2 (11%)	Niewyraźne widzenie	2 (2%)	1 (1%)	1 (6%)	Jaskra	1 (1%)	1 (1%)	0	Zaćma	2 (2%)	2 (3%)	0	Zatkany nos	5 (6%)	4 (6%)	1 (6%)	Obrzęk limfatyczny	1 (1%)	0	1 (6%)	Przetoka jamy ustnej	1 (1%)	1 (1%)	0	Zaburzenie ucha	3 (3%)	2 (3%)	1 (6%)	Zaburzenie zatok	4 (5%)	3 (4%)	1 (6%)	Krwawienie z nosa	1 (1%)	1 (1%)	0	<b>Łącznie</b>	<b>42 (49%) pacjentów</b>	<b>32 (47%) pacjentów</b>	<b>10 (50%) pacjentów</b>
Szczołocisk	5 (6%)	3 (4%)	2 (11%)																																														
Niewyraźne widzenie	2 (2%)	1 (1%)	1 (6%)																																														
Jaskra	1 (1%)	1 (1%)	0																																														
Zaćma	2 (2%)	2 (3%)	0																																														
Zatkany nos	5 (6%)	4 (6%)	1 (6%)																																														
Obrzęk limfatyczny	1 (1%)	0	1 (6%)																																														
Przetoka jamy ustnej	1 (1%)	1 (1%)	0																																														
Zaburzenie ucha	3 (3%)	2 (3%)	1 (6%)																																														
Zaburzenie zatok	4 (5%)	3 (4%)	1 (6%)																																														
Krwawienie z nosa	1 (1%)	1 (1%)	0																																														
<b>Łącznie</b>	<b>42 (49%) pacjentów</b>	<b>32 (47%) pacjentów</b>	<b>10 (50%) pacjentów</b>																																														
<b>Frank 2015</b>	Mediana okresu obserwacji: 28 miesięcy (zakres 20-35)	Nowotwory głowy i szyi płaskonabłonkowe i gruczołowo-torbielowate (podstawa języka; część nosowa gardła; zatoki przynosowe)	15	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>St. 0</th> <th>St. 1</th> <th>St. 2</th> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenia smaku</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Popromienne zapalenie skóry</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Utrata masy ciała</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem tj. toksyczności 5. stopnia.</p>	Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	Zaburzenia smaku	2	1	12	0	0	Popromienne zapalenie skóry	1	2	6	6	0	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	10	5	0	0	0	Nudności	7	0	4	4	0	Wymioty	11	2	0	1	1	Utrata masy ciała	4	7	3	1	0	Nie raportowano		
Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4																																												
Zaburzenia smaku	2	1	12	0	0																																												
Popromienne zapalenie skóry	1	2	6	6	0																																												
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	10	5	0	0	0																																												
Nudności	7	0	4	4	0																																												
Wymioty	11	2	0	1	1																																												
Utrata masy ciała	4	7	3	1	0																																												

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																									
<b>Gadkare 2019</b>	5 lat	Gruczołowo-torbielowy rak nosogardła z zajęciem podstawy czaszki	12	Toksyczność związana z leczeniem wystąpiła u dwóch pacjentów: - osteoradionekroza wyrostka sutkowatego <sup>584</sup> , zastosowane leczenie: radioterapia protonowa+chemioterapia, dawka promieniowania 76 Gy, 38 frakcji - popromienne złamanie kręgosłupa, zastosowane leczenie: radioterapia protonowa+chemioterapia, dawka promieniowania 70 Gy, 35 frakcji U pozostałych pacjentów (n=10) nie odnotowano toksyczności związanej z leczeniem.																										
<b>Grant 2015</b>	Mediana czasu obserwacji: 35 miesięcy (zakres 2-218 miesięcy) dla całej kohorty - 8 miesięcy (2-48 miesięcy) dla pacjentów leczonych w protonoterapię - 92 miesiące (2-218 miesięcy) dla pacjentów leczonych w radioterapię fotonową	Nowotwory gruczołów ślinowych	24: - 13 PT - 11 RT fotonowo-elektronowa	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> v 4.0 Odnotowano toksyczność ostrą stopnia 2/3 (tabela poniżej). <table border="1" data-bbox="801 544 1397 895"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>Wszyscy pacjenci N=24 (%)</th> <th>X/E RT N=11 (%)</th> <th>PRT N=13 (%)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie skóry<sup>a</sup></td> <td>13 (54%)</td> <td>6 (55%)</td> <td>7 (54%)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Dysfagia (zaburzenia połykania)<sup>b</sup></td> <td>3 (13%)</td> <td>3 (27%)</td> <td>0</td> <td>0,08</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie ucha zewnętrznego<sup>c</sup></td> <td>3 (13%)</td> <td>2 (18%)</td> <td>1 (8%)</td> <td>0,58</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błon śluzowych<sup>d</sup></td> <td>16 (67%)</td> <td>10 (91%)</td> <td>6 (46%)</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>a – Zapalenie skóry stopnia II/III = ostry rumień, umiarkowany obrzęk lub wilgotne łuszczenie</i>  <i>b – Stopień dysfagii II/III = ból wymagający zmiany diety i/lub wsparcia żywieniowego</i>  <i>c – Zapalenie ucha II/III stopnia = wydzielina z przewodu słuchowego</i>  <i>d – Zapalenie błon śluzowych II/III stopnia = niejednolite lub zlewne owrzodzenia</i></p> <p><b>Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia.</b></p> <p>Zmiana masy ciała po radioterapii (tabela poniżej).</p>	Toksyczność	Wszyscy pacjenci N=24 (%)	X/E RT N=11 (%)	PRT N=13 (%)	P	Zapalenie skóry <sup>a</sup>	13 (54%)	6 (55%)	7 (54%)	1,00	Dysfagia (zaburzenia połykania) <sup>b</sup>	3 (13%)	3 (27%)	0	0,08	Zapalenie ucha zewnętrznego <sup>c</sup>	3 (13%)	2 (18%)	1 (8%)	0,58	Zapalenie błon śluzowych <sup>d</sup>	16 (67%)	10 (91%)	6 (46%)	<0,05	Nie raportowano.
Toksyczność	Wszyscy pacjenci N=24 (%)	X/E RT N=11 (%)	PRT N=13 (%)	P																										
Zapalenie skóry <sup>a</sup>	13 (54%)	6 (55%)	7 (54%)	1,00																										
Dysfagia (zaburzenia połykania) <sup>b</sup>	3 (13%)	3 (27%)	0	0,08																										
Zapalenie ucha zewnętrznego <sup>c</sup>	3 (13%)	2 (18%)	1 (8%)	0,58																										
Zapalenie błon śluzowych <sup>d</sup>	16 (67%)	10 (91%)	6 (46%)	<0,05																										

<sup>584</sup> Popromienna martwica kości.



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność		
				Zmiana masy ciała (%)	Wszyscy pacjenci	Terapia fotonowa /elektronowa n=11 (%)	Terapia protonowa n=13 (%)	P			
	elektronową			Mediana	- 1,6	- 5,3	1,2	0,13			
				Zakres	(-16,5)-(8,2)	(16,5)-(3,1)	(-9,4)-(8,2)				
<b>Grant 2020</b>	24 mies.	Rak ustnej części gardła	71	Nie raportowano					Nie raportowano		
<b>Hanania 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 30 miesięcy (zakres: 3-94 miesiące)	Nowotwór gruczołów ślinowych	72	Toksyczność ostra (n=72):					Toksyczność późna (n=53):		
				<b>Toksyczność</b>	<b>Stopień 1</b>	<b>Stopień 2</b>	<b>Stopień 3</b>	<b>Toksyczność</b>	<b>Stopień 1</b>	<b>Stopień 2</b>	
				Zapalenie skóry	5 (7%)	52 (72%)	15 (21%)	Zwóknienie skóry	18 (34%)	2 (4%)	
				Ból	35 (49%)	18 (25%)	1 (1%)	Kserostomia	13 (25%)	1 (2%)	
				Zmęczenie	32 (44%)	4 (6%)	0 (0%)	Obrzęk limfatyczny	7 (13%)	2 (4%)	
				Kserostomia	29 (40%)	2 (3%)	0 (0%)	Ubytek słuchu	6 (11%)	3 (6%)	
				Zapalenie błon śluzowych	19 (26%)	9 (12%)	1 (1%)	Szumy w uszach	5 (9%)	0 (0%)	
				Nudności/wymioty	19 (26%)	4 (6%)	0 (0%)	Osteoradionekroza	1 (2%)	1 (2%)	
				Zaburzenia smaku	16 (22%)	5 (7%)	0 (0%)	Zmęczenie	0 (0%)	1 (2%)	
				Dysfagia	15 (21%)	10 (14%)	0 (0%)				
				Ból głowy	5 (7%)	1 (1%)	0 (0%)				
				Szczękościsk	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)				
				<b>Jiri 2020</b>	Mediana okresu obserwacji: 24 mies.	Rak nosogardła	43	<b>Toksyczność*</b>	<b>Stopień 0</b>	<b>Stopień 1</b>	<b>Stopień 2</b>
Skórna toksyczność	0	8 (18,6%)	29 (67,4%)					6 (14%)	Oko	0	0
Zapalenie błon śluzowych	1 (2,3%)	11 (25,6%)	28 (65,1%)					3 (7%)	Skóra	4 (9%)	0
Kserostomia	4 (9,3%)	33 (76,7%)	6 (14%)					0	Tkanka podskórna	4 (9%)	0
									Stawy	1 (2%)	0
									Mózg	0	1 (2%)

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność														
				Dysfagia	9 (20,9%)	12 (27,9%)	18 (41,9%)	4 (9,3%)	Kości	0	0												
				<p><i>*wg skali RTOG</i></p> <p>Zastosowanie żywienia dojelitowego (PEG) było konieczne u czterech pacjentów (9,3%). 9 pacjentów (20,9%) nie wymagało przyjmowania leków przeciwbólowych. 19 pacjentów (44,2%) wymagało niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Dziewięciu pacjentów (20,9%) wymagało łagodnych opioidowych leków przeciwbólowych, a tylko sześciu pacjentów (14%) wymagało silnych opioidów podczas leczenia. Utrata masy ciała od wartości wyjściowej przed leczeniem wyniosła &gt; 15% u 13 pacjentów (30,2%), &lt; 15% i &gt; 5% u 26 pacjentów (60,5%) oraz &lt; 5% u czterech pacjentów (9,3%).</p>					<table border="1"> <tr> <td>Kości</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Gardło/przelyk</td> <td>2 (5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Gruzoł ślinowy</td> <td>3 (7%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ucho</td> <td>3 (7%)</td> <td>0</td> </tr> </table> <p><i>*wg skali RTOG</i>  <i>Jeden przypadek objawowej martwicy płata skroniowego wystąpił 23 miesiące po radioterapii, a jeden przypadek klinicznie istotnego zwłóknienia podskórnego zaobserwowano u pacjenta z układową chorobą tkanki łącznej.</i></p>			Kości	0	0	Gardło/przelyk	2 (5%)	0	Gruzoł ślinowy	3 (7%)	0	Ucho	3 (7%)	0
Kości	0	0																					
Gardło/przelyk	2 (5%)	0																					
Gruzoł ślinowy	3 (7%)	0																					
Ucho	3 (7%)	0																					
Lin 1999	Mediana czasu obserwacji: 23,7 miesiący (zakres: 4-47 miesiący)	Rak części nosowej gardła	16	<p>W badaniu zaobserwowano następujące objawy toksyczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie suchości w ustach</li> <li>- rumień skóry</li> <li>- szумы w uszach</li> <li>- zapalenie ucha</li> <li>- martwica kości</li> <li>- przewlekłe owrzodzenie części ustnej gardła</li> </ul>																			
Manzar 2020	Mediana czasu obserwacji: - IMPT: 12 miesiący - VMAT: 30 miesiący	Rak ustnej części gardła z histologią płaskonabłonkową	305: - IMPT n=46 - VMAT n=259	<p>Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną ocenę toksyczności ocenianej przez świadczeniodawcę (CTCAE v 4.03).  Odsetek pacjentów, dla których ukończono ocenę (kodowanie) punktów końcowych dot. toksyczności zarówno przed jak i po leczeniu (ang. <i>completion rate</i>) wyniósł 89,1% dla IMPT i 70,3% dla VMAT (p=0,008).</p> <p>Oceniana toksyczność:</p> <p>1) <u>Zgłębnik PEG</u> (założenie wymagane w trakcie lub 30 dni po zakończeniu RT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPT: 19,6% vs VMAT: 46,3%; OR=0,27; 95%-CI: 0,12-0,59; p=0,001</li> <li>- większość (&gt;94%) zgłębników PEG zainstalowano podczas RT</li> <li>- odsetek pacjentów mających zgłębnik PEG przed RT był podobny w obu grupach, p=0,51</li> <li>- stratyfikacja a priori wykazała, że różnice w umiejscowieniu zgłębnika PEG, które można przypisać IMPT, były najbardziej widoczne u pacjentów: leczonych definitywnie (IMPT: 26% vs. 63% VMAT; OR = 0,13; 95%-CI: 0,05–0,36; p &lt; 0,0001, ryc. 2B) lub z CRT (25% IMPT vs. 56% VMAT; OR = 0,195; 95%-CI: 0,08–0,46; p &lt; 0,0001, ryc. 2C). Różnica zbliżyła się do istotności dla pacjentów otrzymujących uzupełniającą RT (10,5% IMPT vs VMAT: 32%, OR=0,25; 95%-CI: 0,05-1,16; p=0,069) lub tylko RT (IMPT: 0% vs VMAT: 23,81%; OR=0,175; 95% CI: 0,01-3,19; p=0,099)</li> <li>- stratyfikacja według RT lateralizacji wykazała znacząco niższe wskaźniki umieszczenia zgłębnika PEG u pacjentów leczonych: obustronnie (IMPT: 22,5% vs VMAT: 47%; OR=0,23; 95%-CI: 0,1-0,52; p=0,004) oraz jedynie trend w kierunku istotności u niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednostronnie (IMPT: 0% vs VMAT: 36,84%; OR=0,151; 95%-CI: 0,008-2,97; p=0,083)</li> </ul> <p>2) <u>Utrata masy ciała</u>:</p>																			

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																						
				<p>- średnia utrata masy ciała pod koniec leczenia była nieco niższa w przypadku IMPT, ale nie istotnie (<math>p=0,1</math>) we wszystkich podgrupach (<math>p&gt;0,051</math>), z wyjątkiem grupy z uzupełniającą RT, w której wykazano statystycznie istotny związek zmniejszonej utraty masy ciała z IMPT (średni % utraty masy ciała 3,89% IMPT vs. 5,92% VMAT, <math>p=0,037</math>)</p> <p>3) <u>Hospitalizacja</u> (w trakcie lub 60 dni od zakończenia RT):</p> <p>- IMPT: 8,7% vs VMAT: 31,3%; OR=0,21; 95%-CI: 0,07-0,6; <math>p=0,0009</math>)</p> <p>- ponad 95% hospitalizacji miało miejsce 30 dni po zakończeniu RT</p> <p>- istotne korzyści z IMPT zaobserwowano u pacjentów otrzymujących: jednoczesną chemioterapię (IMPT: 8,3% vs VMAT: 40,5%; OR=0,13; 95%-CI: 0,04 -0,45; <math>p=0,0002</math>), definitywną RT (IMPT: 3,7% vs VMAT: 43,2%; OR=0,05; 95%-CI: 0,007-0,39; <math>p&lt;0,0001</math>) lub obustronną RT (IMPT: 7,5% vs VMAT: 33,79%; OR=0,16; 95%-CI: 0,05-0,53; <math>p&lt;0,002</math>)</p> <p>4) <u>Przymywanie farmaceutyków</u>:</p> <p>- pacjenci otrzymujący IMPT byli znacznie mniej skłonni wymagać farmaceutyków pod koniec RT w porównaniu z pacjentami leczonymi VMAT (względna redukcja ryzyka o 22,3% dla zażywania leków pod koniec leczenia, <math>p=0,0017</math>)</p> <p>- potwierdza to zgodne zmniejszenie średniej dawki ekwiwalentu morfiny przydzielanej na 24 godziny wśród wszystkich pacjentów z IMPT (<math>p=0,038</math>; obliczona z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie potrzebowali leków w trakcie leczenia)</p> <p>- wyłącznie wśród pacjentów w obu grupach, którzy nie potrzebowali leków na początku RT, IMPT wiązał się ze znacznie mniejszym ekwiwalentem morfiny wymaganym do złagodzenia bólu niż VMAT, <math>p=0,0051</math>; nie było różnicy w tych parametrach na początku RT (<math>p=0,37</math>)</p> <p>- analiza podgrup wykazała istotne zmniejszenie zapotrzebowania na farmaceutyki związane z IMPT pod koniec RT w podgrupie, która otrzymała jednoczesną chemioterapię (<math>p=0,009</math>); zmniejszenie średniej dawki ekwiwalentu morfiny zbliżało się do poziomu istotności (<math>p=0,057</math>); IMPT zmniejszył zapotrzebowanie na leki u pacjentów otrzymujących uzupełniającą RT (<math>p=0,0055</math>) i obustronną RT (<math>p=0,02</math>); zmniejszenie dawki ekwiwalentu morfiny obserwowano w przypadku IMPT u pacjentów otrzymujących ostateczną RT lub jednostronną RT (<math>p=0,03</math>); żadna z tych różnic nie ujawniła się na początku RT w żadnej z analiz podgrup (<math>p=0,14</math> dla grupy uzupełniającej RT; <math>p&gt;0,8</math> we wszystkich pozostałych)</p> <p>Porównanie toksyczności ocenianej przez świadczeniodawców między IMPT i VMAT – toksyczność ostra (tabela poniżej). Możliwe stopnie toksyczności od 0 (brak objawu) do 5 (śmierć). Wyższe (bardziej pozytywne) wyniki wskazują na gorszą toksyczność po leczeniu w porównaniu z wartością wyjściową.</p>																																							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toksyczność</th> <th rowspan="2">Liczba pacjentów</th> <th rowspan="2">P</th> <th rowspan="2">Korzyść</th> <th colspan="2">Średnia różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy</th> </tr> <tr> <th>IMPT</th> <th>VMAT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ból</td> <td>46 IMPT 259 VMAT</td> <td>0,0004</td> <td>IMPT</td> <td>0,02</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błon śluzowych</td> <td>46 IMPT 259 VMAT</td> <td>0,004</td> <td>IMPT</td> <td>1,32</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>Ból jamy ustnej</td> <td>46 IMPT 259 VMAT</td> <td>0,0085</td> <td>IMPT</td> <td>0,21</td> <td>0,57</td> </tr> <tr> <td>Utrata masy ciała</td> <td>46 IMPT 259 VMAT</td> <td>0,06</td> <td>IMPT</td> <td>0,37</td> <td>0,62</td> </tr> <tr> <td>Anoreksja</td> <td>46 IMPT</td> <td>0,0695</td> <td>IMPT</td> <td>0,07</td> <td>0,19</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	Liczba pacjentów	P	Korzyść	Średnia różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy		IMPT	VMAT	Ból	46 IMPT 259 VMAT	0,0004	IMPT	0,02	0,33	Zapalenie błon śluzowych	46 IMPT 259 VMAT	0,004	IMPT	1,32	1,7	Ból jamy ustnej	46 IMPT 259 VMAT	0,0085	IMPT	0,21	0,57	Utrata masy ciała	46 IMPT 259 VMAT	0,06	IMPT	0,37	0,62	Anoreksja	46 IMPT	0,0695	IMPT	0,07	0,19	
Toksyczność	Liczba pacjentów	P	Korzyść	Średnia różnica Po leczeniu – punkt wyjściowy																																							
				IMPT	VMAT																																						
Ból	46 IMPT 259 VMAT	0,0004	IMPT	0,02	0,33																																						
Zapalenie błon śluzowych	46 IMPT 259 VMAT	0,004	IMPT	1,32	1,7																																						
Ból jamy ustnej	46 IMPT 259 VMAT	0,0085	IMPT	0,21	0,57																																						
Utrata masy ciała	46 IMPT 259 VMAT	0,06	IMPT	0,37	0,62																																						
Anoreksja	46 IMPT	0,0695	IMPT	0,07	0,19																																						

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność			Późna toksyczność				
					259 VMAT						
				Dysfagia (zaburzenia połykania)	46 IMPT 259 VMAT	0,073	IMPT	0,85	1,12		
				Suchość w ustach	46 IMPT 259 VMAT	0,153	IMPT	0,86	1,05		
				Zapalenie skóry	46 IMPT 259 VMAT	0,07	VMAT	1,88	1,67		
				Infekcja błon śluzowych	46 IMPT 259 VMAT	0,015	VMAT	0,53	0,27		
McDonald 2016	3 miesiące	Pierwotny nowotwór złośliwy nosogardła, jamy nosowej lub zatok przynosowych	40: - PT: 14 - IMRT: 26	Wyniki oceny zależności między metodami leczenia a wynikami toksyczności w analizie jednowymiarowej (tabela poniżej).			Nie raportowano				
				<b>Protonoterapia vs IMRT</b>							
				<b>Toksyczność</b>	<b>W trakcie zakończenia RT</b>	<b>1 miesiąc po zakończeniu RT</b>					<b>3 miesiące po zakończeniu RT</b>
				Zależność od rurki gastrostomijnej	<b>&lt;0.001</b>	-					<b>0.004</b>
				Mediana zmiany równoważności dawki morfiny (ang. <i>equivalent morphine dose</i> , EMD)	<b>&lt;0.001</b>	0.12					0.49
				EMD > punkt wyjściowy	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.046</b>					0.12
				>10% utrata masy ciała	0.45	0.09					<b>0.020</b>
					Wartości $p < 0,05$ zostały pogrubione						
				Wyniki analizy wielowymiarowej dla binarnych wyników toksyczności (tabela poniżej).							

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność											
				Wynik	Predyktory modelu	Pozio m	Iloraz szans (95% CI)	P												
				Zależność od rurki gastrostomijnej w trakcie zakończenia RT	Modalność RT	PT vs IMRT	0,03 (<0,01–0,15)	<b>&lt;0,001</b>												
					Stan węzłów	N0 vs N+	0,58 (<0,01–9,07)	>0,99												
					Jednoczesna chemioterapia	Tak vs nie	12,4 (1,74–>9999)	<b>0,033</b>												
					Zależność od rurki gastrostomijnej miesiąc po zakończeniu RT	Modalność RT	PT vs IMRT	0,11 (<0,01–0,61)					<b>0,028</b>							
						Stan węzłów	N0 vs N+	0,88 (0,11–6,78)					>0,99							
						Jednoczesna chemioterapia	Tak vs nie	2,97 (0,42–>9999)					0,375							
				EMD > punkt wyjściowy w trakcie zakończenia RT	Modalność RT	PT vs IMRT	0,09 (0,01–0,57)	<b>0,006</b>												
					Stan węzłów	N0 vs N+	0,92 (0,11–6,07)	>0,99												
					Jednoczesna chemioterapia	Tak vs nie	4,2 (0,39–66,1)	0,375												
								<i>Wartości p&lt;0,05 zostały pogrubione</i>												
				<b>Morimoto 2014</b>	Mediana czasu obserwacji: 32,1 miesięcy (zakres: 6,4-80,4 miesięcy)	Nowotwór głowy i szyi	57: - protonoterapia: 47 - radioterapia jonami węgla: 10	Ostra toksyczność 2.stopnia: - zapalenie błon śluzowych st. 3 - zapalenie skóry  <b>Nie zaobserwowano ostrej toksyczności 4. i 5. stopnia.</b>					Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0</i>  Późna toksyczność (radioterapia jonami węgla)							
													<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj toksyczności</th> <th colspan="3">Liczba pacjentów</th> </tr> <tr> <th>Stopień 2</th> <th>Stopień 3</th> <th>Stopień 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Rodzaj toksyczności	Liczba pacjentów		
Rodzaj toksyczności	Liczba pacjentów																			
	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4																	

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność			Późna toksyczność																																									
				Toksyczność	Stopień 2	Stopień 3	Toksyczność	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4																																						
											Zaburzenie nerwu wzrokowego	3	1	0																																		
											Zaburzenia naczyniowe siatkówki	1	0	0																																		
											Martwica ośrodkowego układu nerwowego	-	1	0																																		
											Martwica kości szczęki	1	0	0																																		
											Zapalenie ucha środkowego	2	0	0																																		
				Późna toksyczność (protonoterapia)																																												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj toksyczności</th> <th colspan="3">Liczba pacjentów</th> </tr> <tr> <th>Stopień 2</th> <th>Stopień 3</th> <th>Stopień 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenie nerwu wzrokowego</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Zaćma</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Porażenie mięśni zewnątrzgałkowych</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Obrzęk mózgu</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Porażenie opon mózgowych</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>zapalenie błony śluzowej gardła</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ubytek słuchu</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>										Rodzaj toksyczności	Liczba pacjentów			Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Zaburzenie nerwu wzrokowego	2	3	2	Zaćma	0	1	0	Porażenie mięśni zewnątrzgałkowych	1	0	0	Obrzęk mózgu	0	0	1	Porażenie opon mózgowych	0	1	0	zapalenie błony śluzowej gardła	0	1	0	ubytek słuchu	0	1	0
				Rodzaj toksyczności	Liczba pacjentów																																											
					Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4																																									
				Zaburzenie nerwu wzrokowego	2	3	2																																									
				Zaćma	0	1	0																																									
				Porażenie mięśni zewnątrzgałkowych	1	0	0																																									
				Obrzęk mózgu	0	0	1																																									
				Porażenie opon mózgowych	0	1	0																																									
zapalenie błony śluzowej gardła	0	1	0																																													
ubytek słuchu	0	1	0																																													
Nie zaobserwowano toksyczności stopnia 5.																																																
Nakajim a 2021	Mediana czasu obserwacji: 17 mies. (zakres 6-66)	Nowotwory złośliwe jamy nosowej i zatok przynosowych (T1-4bN0-2M0)	62	Toksyczność	Stopień 2	Stopień 3	Toksyczność	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4																																						
				Zapalenie skóry	16 (26%)	1 (2%)	Zaburzenia widzenia	4 (6%)	10 (16%)	1 (2%)																																						
				Zapalenie błon śluzowych	23 (37%)	4 (6%)	Łzawienie oka	1 (2%)	1 (2%)	0																																						
				Ból oka	2 (3%)	0	Zapalenie skóry	2 (3%)	0	0																																						
				Zapalenie ucha środkowego	2 (3%)	0	Choroby zatok	31 (50%)	2 (3%)	0																																						
				Zapalenie ucha zewnętrznego	2 (3%)	0	Krwawienie z nosa	2 (3%)	0	0																																						

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																																																								
				Nie wystąpiła toksyczność ostra stopnia 4. i 5.	<table border="1"> <tr> <td>Zakażenie tkanek miękkich</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Martwica kości</td> <td>2 (3%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie ucha środkowego</td> <td>6 (10%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Uraz mózgu</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Szczękościsk</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Zaburzenia widzenia obejmowały: suchość oka (n = 1), niewyraźne widzenie (n = 1), zaćma (n = 1) i retinopatia (n = 1). Nie wystąpiła późna toksyczność stopnia 5.</p>	Zakażenie tkanek miękkich	1 (2%)	1 (2%)	0	Martwica kości	2 (3%)	0	0	Zapalenie ucha środkowego	6 (10%)	1 (2%)	0	Uraz mózgu	0	0	0	Szczękościsk	0	0	0																																																				
Zakażenie tkanek miękkich	1 (2%)	1 (2%)	0																																																																										
Martwica kości	2 (3%)	0	0																																																																										
Zapalenie ucha środkowego	6 (10%)	1 (2%)	0																																																																										
Uraz mózgu	0	0	0																																																																										
Szczękościsk	0	0	0																																																																										
Pasalic 2020				<p>Ostra toksyczność oceniana przez lekarzy (ang. <i>physician-reported toxicities, PAT</i>) wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>n</th> <th>St. 1</th> <th>St. 2</th> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Ogólne</b></td> </tr> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>64</td> <td>10 (15,6%)</td> <td>38 (59,4%)</td> <td>13 (20,3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ból</td> <td>64</td> <td>23 (35,9%)</td> <td>22 (34,4%)</td> <td>4 (6,3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Odwodnienie</td> <td>64</td> <td>4 (6,3%)</td> <td>2 (3,1%)</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Krwawienie z nosa</td> <td>64</td> <td>4 (6,3%)</td> <td>0</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Szczękościsk</td> <td>64</td> <td>3 (4,7%)</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Utrata masy ciała</td> <td>64</td> <td>2 (3,1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;"><b>Widzenie</b></td> </tr> <tr> <td>Widzenie niewyraźne</td> <td>64</td> <td>3 (4,7%)</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nadmierne łzawienie</td> <td>64</td> <td>2 (3,1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Światłowstręt</td> <td>64</td> <td>1 (1,6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	n	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	<b>Ogólne</b>						Zapalenie skóry	64	10 (15,6%)	38 (59,4%)	13 (20,3%)	0	Ból	64	23 (35,9%)	22 (34,4%)	4 (6,3%)	0	Odwodnienie	64	4 (6,3%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	0	Krwawienie z nosa	64	4 (6,3%)	0	1 (1,6%)	0	Szczękościsk	64	3 (4,7%)	1 (1,6%)	0	0	Utrata masy ciała	64	2 (3,1%)	0	0	0	<b>Widzenie</b>						Widzenie niewyraźne	64	3 (4,7%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	0	Nadmierne łzawienie	64	2 (3,1%)	0	0	0	Światłowstręt	64	1 (1,6%)	0	0	0	<p>Nie odnotowano przewlekłej (&gt;90 dni po przebytej protonoterapii) toksyczności ocenianej przez lekarzy stopnia 3.-4. Jedyna późna zmiana neurologiczna obejmowała zaburzenia odczuwania smaku stopnia 2. utrzymująca się u jednego pacjenta.</p>
Toksyczność	n	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4																																																																								
<b>Ogólne</b>																																																																													
Zapalenie skóry	64	10 (15,6%)	38 (59,4%)	13 (20,3%)	0																																																																								
Ból	64	23 (35,9%)	22 (34,4%)	4 (6,3%)	0																																																																								
Odwodnienie	64	4 (6,3%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	0																																																																								
Krwawienie z nosa	64	4 (6,3%)	0	1 (1,6%)	0																																																																								
Szczękościsk	64	3 (4,7%)	1 (1,6%)	0	0																																																																								
Utrata masy ciała	64	2 (3,1%)	0	0	0																																																																								
<b>Widzenie</b>																																																																													
Widzenie niewyraźne	64	3 (4,7%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	0																																																																								
Nadmierne łzawienie	64	2 (3,1%)	0	0	0																																																																								
Światłowstręt	64	1 (1,6%)	0	0	0																																																																								

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność						Późna toksyczność	
				Suchość oka							
				Suchość oka	64	1 (1,6%)	1 (1,6%)	0	0		
				<b>Zdarzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
				Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	64	12 (18,8%)	29 (45,3%)	7 (10,9%)	0		
				Zaburzenia odczuwania smaku	63	1 (1,6%)	0	0	0		
				Kserostomia	63	26 (41,3%)	10 (15,9%)	0	0		
				Mdłości/wymioty	64	28 (43,8%)	4 (6,3%)	3 (4,7%)	0		
				Dysfagia	63	5 (7,9%)	15 (23,8%)	4 (6,3%)	0		
				<b>W badaniu nie odnotowano zdarzeń ostrej toksyczności stopnia 4. i 5.</b>							
				Żywienia z zastosowaniem zgłębnika (ang. <i>feeding tube</i> ) wymagało 4 pacjentów (6%) w fazie ostrej (podczas leczenia) i podostrej (w okresie ≤90 dni od ukończenia protonoterapii). Spośród ww. pacjentów, jeden pacjent wymagał stałego zastosowania zgłębnika, jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji, jeden pacjent zmarł z założonym zgłębnikiem, u jednego pacjenta zgłębnik został usunięty po 4 mies. od założenia.							
<b>Romesser 2016</b>	Mediana czasu obserwacji: - 10,4 miesiąca (zakres 5,3-17,5 miesiąca) dla wszystkich	Nawrotowy rak głowy i szyi	92	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.0 oraz systemu punktacji późnej zachorowalności popromiennej <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> .						Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.0 oraz systemu punktacji późnej zachorowalności popromiennej <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> .	
				<b>Toksyczność</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>St. 0</b>	<b>St. 1</b>	<b>St. 2</b>	<b>St. 3</b>	<b>St. 4</b>	<b>St. 5</b>
				Dysfagia (zaburzenia połykania) <sup>b</sup>	66	25 (37,0%)	19 (28,8%)	16 (24,2%)	6 (9,1%)	0	0
				Toksyczność późną oceniano począwszy od 90 dni po zakończeniu PBRT.						Toksyczność późną oceniano począwszy od 90 dni po zakończeniu PBRT.	
				87 pacjentów (94,6%) ukończyło PBRT. 5 (5,4%) nie ukończyło ponownej RT z powodu: progresji nowotworu u 4 pacjentów i silnych nudności u 1 pacjenta.						87 pacjentów (94,6%) ukończyło PBRT. 5 (5,4%) nie ukończyło ponownej RT z powodu: progresji nowotworu u 4 pacjentów i silnych nudności u 1 pacjenta.	



Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność								Późna toksyczność															
				Zapalenie błony śluzowej	N <sup>a</sup>	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	St. 5																
pacjentów - 13,3 miesiąca (zakres 8,2-19,2 miesiące) dla pacjentów, którzy przeżyli:				Zapalenie błony śluzowej	91	37 (40,7%)	29 (31,9%)	16 (17,6%)	9 (9,9%)	0	0	Toksyczność	N <sup>a</sup>	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	St. 5								
				Mdłości	91	63 (69,2%)	21 (23,1%)	7 (7,7%)	0	0	0									69	44 (63,8%)	16 (23,2%)	3 (4,3%)	1 (1,4%)	5 (7,2%)	0	
				Dysgeusia (zaburzenia smaku)	91	50 (54,9%)	23 (25,3%)	18 (19,8%)	0	0	0									67	45 (67,2%)	22 (32,8%)	0	0	0	0	0
				Zapalenie przełyku <sup>b</sup>	66	41 (62,1%)	12 (18,2%)	7 (10,6%)	6 (9,1%)	0	0									69	40 (58,0%)	26 (37,7%)	3 (4,3%)	0	0	0	0
				Zapalenie skóry	91	10 (11,0%)	38 (41,8%)	40 (44,0%)	3 (3,3%)	0	0									65	45 (69,2%)	16 (24,6%)	4 (6,2%)	0	0	0	0
				<p><i>a – Dane niedostępne dla jednego pacjenta przyjętego w trakcie leczenia</i></p> <p><i>b – Ograniczone do pacjentów bez założonego zgłębnika gastrostomijnego lub bez objawów przed leczeniem</i></p> <p><b>Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia.</b></p> <p>24 pacjentów miało założony zgłębnik gastrostomijny przed konsultacją w celu ponownej RT z PBRT, a 2 pacjentów zostało skierowanych na profilaktyczny zgłębnik gastrostomijny. Spośród pozostałych 66 pacjentów, 6 pacjentów (9,1%), zostało skierowanych na ponowny zgłębnik gastrostomijny (w trakcie lub w ciągu 90 dni od zakończenia PBRT). U pierwszego pacjenta rozwinął się ostry szczękocisk w warunkach postępującej choroby; drugi pacjent został przyjęty z powodu zapalenia płuc w ostatnim dniu leczenia, z późniejszym założeniem zgłębnika ze względu na ryzyko aspiracji; a pozostali czterej pacjenci wymagali zgłębnika gastrostomijnego z powodu zapalenia błony śluzowej stopnia 3. (n=2), dysfagii (n=1) lub obu (n=1).</p>																69	40 (58,0%)	26 (37,7%)	3 (4,3%)	0	0	0	
<p><i>a – Dane dotyczące toksyczności dostępne dla 69 z 75 pacjentów z okresem obserwacji &gt;90 dni</i></p> <p><i>b – Ograniczone do pacjentów bez objawów przed leczeniem</i></p> <p><i>c – Ograniczone do pacjentów bez założonego zgłębnika gastrostomijnego</i></p>												56	41 (73,2%)	10 (17,9%)	1 (1,8%)	4 (7,1%)	0	0									
<p><b>Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia.</b></p>												69	67 (97,1%)	0	0	0	0	2 (2,9%)									
Sio 2016	Chemo-IMPT: 7,7 miesiąca od zakończenia RT (percenty)	Rak ustnej części gardła	Chemo-IMPT: 35 pacjentów Chemo-IMRT: 46 pacjentów	Szczegóły w tabeli dotyczącej oceny jakości życia.								Szczegóły w tabeli dotyczącej oceny jakości życia.															

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																															
	I 25-75: 3,97-22,77 miesiąca) Chemo-IMRT: 2,68 miesiąca od zakończenia RT (perenty I 25-75: 0,30-10,27 miesiąca)																																																			
<b>Takagi 2014</b>	Mediana czasu obserwacji: 38 miesięcy (zakres: 6-115 miesięcy) PT – 53 miesięcy (6-80 miesięcy) CIT – 26 miesięcy (7-115 miesięcy)	Rak guzowlowatorbielowy głowy i szyi	80: -PRT n=40 -CIT n=40	Toksyczność ostra (łącznie dla grupy PRT i CIT): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>St. 1</th> <th>St. 2</th> <th>St. 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>42 (53%)</td> <td>30 (38%)</td> <td>2 (2,5%)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błon śluzowych</td> <td>19 (24%)</td> <td>26 (33%)</td> <td>21 (26%)</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	St. 1	St. 2	St. 3	Zapalenie skóry	42 (53%)	30 (38%)	2 (2,5%)	Zapalenie błon śluzowych	19 (24%)	26 (33%)	21 (26%)	Toksyczność późna: 1.stopnia: zaobserwowano łącznie u 87 pacjentów (dana raportowana w badaniu, jednakże łącznie włączono 80 pacjentów, prawdopodobnie w publikacji znajduje się błąd); 2.stopnia n=72 3.stopnia n=24 (zapalenie błony śluzowej n=2, martwica mózgu n=2, problemy ze wzrokiem n=3, problemy ze słuchem n=2, problemy przyzębia n=11, szczękocisk n=2, inne n=2) 4.stopnia n=9 (zapalenie błony śluzowej n=1, martwica mózgu n=1, problemy ze wzrokiem n=7) 5.stopnia n=3 (krwotok spowodowany owrzodzeniem części nosowej gardła).																																			
Toksyczność	St. 1	St. 2	St. 3																																																	
Zapalenie skóry	42 (53%)	30 (38%)	2 (2,5%)																																																	
Zapalenie błon śluzowych	19 (24%)	26 (33%)	21 (26%)																																																	
<b>Toyomasu 2018</b>	Mediana czasu obserwacji: - dla wszystkich pacjentów: 30 miesięcy (zakres	Rak płaskonabłonkowy zatok przynosowych bez przerzutów odległych	59: - PT: n=38 - CIT: n=21	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toksyczność</th> <th colspan="3">Protonoterapia</th> <th colspan="3">Terapia jonami węgla</th> </tr> <tr> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> <th>St. 5</th> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> <th>St. 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>4</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	Protonoterapia			Terapia jonami węgla			St. 3	St. 4	St. 5	St. 3	St. 4	St. 5	Zapalenie skóry	4	-	-	3	-	-	Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th colspan="3">Protonoterapia</th> <th colspan="3">Terapia jonami węgla</th> </tr> <tr> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> <th>St. 5</th> <th>St. 3</th> <th>St. 4</th> <th>St. 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Owrzodzenie skóry</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Przetoka jamy ustnej</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Protonoterapia			Terapia jonami węgla			St. 3	St. 4	St. 5	St. 3	St. 4	St. 5	Owrzodzenie skóry	-	1	-	-	1	-	Przetoka jamy ustnej	1	-	-	-	-	-
Toksyczność	Protonoterapia			Terapia jonami węgla																																																
	St. 3	St. 4	St. 5	St. 3	St. 4	St. 5																																														
Zapalenie skóry	4	-	-	3	-	-																																														
Interwencja	Protonoterapia			Terapia jonami węgla																																																
	St. 3	St. 4	St. 5	St. 3	St. 4	St. 5																																														
Owrzodzenie skóry	-	1	-	-	1	-																																														
Przetoka jamy ustnej	1	-	-	-	-	-																																														

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																																																						
	8-127 miesięcy - dla osób, które przeżyły: 65 miesięcy (zakres 9-127 miesięcy)			Ostre zapalenie skóry stopnia 3. wystąpiło u 7 pacjentów (12%); jednak wszyscy pacjenci ukończyli planowaną radioterapię i wyzdrowieli. <b>Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia ani w przypadku protonoterapii ani terapii jonami węgla.</b>	<table border="1"> <tr> <td>Krwotok z jamy ustnej</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia zatok</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ból zatok</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Retinopatia</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Jaskra</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie nerwu wzrokowego</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie nerwu węchowego</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie nerwu okoruchowego</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Martwica mózgu</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </table> <p>Częstość występowania ciężkiej późnej toksyczności (≥ 3 stopnia) w obu kohortach była podobna (p=0,368). <b>Nie zaobserwowano toksyczności późnej 5. stopnia w odniesieniu do terapii jonami węgla, ale odnotowano 1 takie zdarzenie w odniesieniu do protonoterapii (martwica mózgu).</b></p>	Krwotok z jamy ustnej	1	-	-	-	-	-	Zaburzenia zatok	-	1	-	-	-	-	Ból zatok	1	-	-	-	-	-	Retinopatia	-	1	-	-	-	-	Jaskra	1	2	-	-	-	-	Zaburzenie nerwu wzrokowego	-	2	-	-	4	-	Zaburzenie nerwu węchowego	1	-	-	-	-	-	Zaburzenie nerwu okoruchowego	-	-	-	1	-	-	Martwica mózgu	-	2	1	-	-	-	Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	-	1	-	-	-	-
Krwotok z jamy ustnej	1	-	-	-	-	-																																																																					
Zaburzenia zatok	-	1	-	-	-	-																																																																					
Ból zatok	1	-	-	-	-	-																																																																					
Retinopatia	-	1	-	-	-	-																																																																					
Jaskra	1	2	-	-	-	-																																																																					
Zaburzenie nerwu wzrokowego	-	2	-	-	4	-																																																																					
Zaburzenie nerwu węchowego	1	-	-	-	-	-																																																																					
Zaburzenie nerwu okoruchowego	-	-	-	1	-	-																																																																					
Martwica mózgu	-	2	1	-	-	-																																																																					
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	-	1	-	-	-	-																																																																					
<b>Yasuda 2021</b>	Mediana czasu obserwacji IMPT: - mediana dla wszystkich 15 pacjentów: 7,6 miesiąca - mediana dla 13	Rak gardła: - rak nosogardła - rak ustnej części gardła - rak krtaniowej części gardła	Wszyscy pacjenci: - IMPT: 15 (rak nosogardła (n=7); rak ustnej części gardła (n=5); rak krtaniowej części gardła (n=3)) - IMXT: 127 (rak nosogardła	Toksyczność oceniana wg <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v 1.1</i> oraz <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0</i>  Porównanie toksyczności ostrej kohort IMPT i IMXT: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toksyczność</th> <th colspan="2">Kohorta IMPT</th> <th colspan="2">Kohorta IMXT</th> </tr> <tr> <th>Stopień ≥2</th> <th>Stopień ≥3</th> <th>Stopień ≥2</th> <th>Stopień ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dysfagia (zaburzenia połykania)</td> <td>3/14 (21,4%)</td> <td>1/14 (7,1%)</td> <td>61/108 (56,5%)</td> <td>36/108 (33,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	Kohorta IMPT		Kohorta IMXT		Stopień ≥2	Stopień ≥3	Stopień ≥2	Stopień ≥3	Dysfagia (zaburzenia połykania)	3/14 (21,4%)	1/14 (7,1%)	61/108 (56,5%)	36/108 (33,3%)	Nie raportowano																																																								
Toksyczność	Kohorta IMPT		Kohorta IMXT																																																																								
	Stopień ≥2	Stopień ≥3	Stopień ≥2	Stopień ≥3																																																																							
Dysfagia (zaburzenia połykania)	3/14 (21,4%)	1/14 (7,1%)	61/108 (56,5%)	36/108 (33,3%)																																																																							

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność	Późna toksyczność																																		
	pacjentów, którzy ukończyli ewaluację: 12,5 miesiąca w momencie analizy w czerwcu 2019 r.		(n=15); rak ustnej części gardła (n=58); rak krtaniowej części gardła (n=54)  Analiza dopasowanych par dla dysfagii: - IMPT: 12 (rak nosogardła (n=4); rak ustnej części gardła (n=5); rak krtaniowej części gardła (n=3)) - IMXT: 12 (rak nosogardła (n=4); rak ustnej części gardła (n=5); rak krtaniowej części gardła (n=3))	<table border="1"> <tr> <td>Dysgeusia (zaburzenia smaku)</td> <td>7/15 (46.7%)</td> <td>ND</td> <td>58/76 (76.3%)</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>Kserostomia (suchość jamy ustnej)</td> <td>11/15 (73.3%)</td> <td>2/15 (13.3%)</td> <td>49/78 (62.8%)</td> <td>10/78 (12.8%)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie błony śluzowej</td> <td>11/15 (73.3%)</td> <td>4/15 (26.7%)</td> <td>115/127 (90.6%)</td> <td>48/127 (37.8%)</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie skóry</td> <td>10/15 (66.7%)</td> <td>4/15 (26.7%)</td> <td>97/127 (76.4%)</td> <td>10/127 (7.9%)</td> </tr> </table> <p>ND (ang. not defined) - Stopień 3 nie został zdefiniowany w CTCAE v 4.0</p> <p><b>Nie wystąpiła toksyczność ostra stopnia 4. i 5.</b> W następujących przypadkach wskaźniki toksyczności IMPT były istotnie niższe w porównaniu do IMXT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dysfagia ≥ 2 stopnia (p=0,0115)</li> <li>Dysfagia ≥ 3 stopnia (p=0,0249)</li> <li>Dysgeusia ≥ 2 stopnia (p=0,0261)</li> <li>Zapalenie skóry ≥ 3 stopnia (p=0,0449)</li> </ul> <p>Analiza dopasowanych par dla dysfagii:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toksyczność</th> <th colspan="2">Wszyscy pacjenci (pre-matching)</th> <th colspan="2">Dopasowani pacjenci (post-matching)</th> </tr> <tr> <th>Kohorta IMPT</th> <th>Kohorta IMXT</th> <th>Kohorta IMPT</th> <th>Kohorta IMXT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dysfagia (zaburzenia połykania) ≥ 2 stopnia</td> <td>3/14 (21,4%)</td> <td>61/108 (56,5%)</td> <td>3/12 (25,0%)</td> <td>9/12 (75,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dysfagia ≥ 2 stopnia była statystycznie niższa u pacjentów z IMPT niż u pacjentów z IMXT (p=0,0122)</p>	Dysgeusia (zaburzenia smaku)	7/15 (46.7%)	ND	58/76 (76.3%)	ND	Kserostomia (suchość jamy ustnej)	11/15 (73.3%)	2/15 (13.3%)	49/78 (62.8%)	10/78 (12.8%)	Zapalenie błony śluzowej	11/15 (73.3%)	4/15 (26.7%)	115/127 (90.6%)	48/127 (37.8%)	Zapalenie skóry	10/15 (66.7%)	4/15 (26.7%)	97/127 (76.4%)	10/127 (7.9%)	Toksyczność	Wszyscy pacjenci (pre-matching)		Dopasowani pacjenci (post-matching)		Kohorta IMPT	Kohorta IMXT	Kohorta IMPT	Kohorta IMXT	Dysfagia (zaburzenia połykania) ≥ 2 stopnia	3/14 (21,4%)	61/108 (56,5%)	3/12 (25,0%)	9/12 (75,0%)	
Dysgeusia (zaburzenia smaku)	7/15 (46.7%)	ND	58/76 (76.3%)	ND																																			
Kserostomia (suchość jamy ustnej)	11/15 (73.3%)	2/15 (13.3%)	49/78 (62.8%)	10/78 (12.8%)																																			
Zapalenie błony śluzowej	11/15 (73.3%)	4/15 (26.7%)	115/127 (90.6%)	48/127 (37.8%)																																			
Zapalenie skóry	10/15 (66.7%)	4/15 (26.7%)	97/127 (76.4%)	10/127 (7.9%)																																			
Toksyczność	Wszyscy pacjenci (pre-matching)		Dopasowani pacjenci (post-matching)																																				
	Kohorta IMPT	Kohorta IMXT	Kohorta IMPT	Kohorta IMXT																																			
Dysfagia (zaburzenia połykania) ≥ 2 stopnia	3/14 (21,4%)	61/108 (56,5%)	3/12 (25,0%)	9/12 (75,0%)																																			
<b>Zakeri 2021</b>	Mediana czasu obserwacji: 36,4 miesiąca (zakres:	Guzy dużych gruczołów ślinowych	68	<p>Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Toksyczność</th> <th>St. 0</th> <th>St. 1</th> <th>St. 2</th> <th>St. 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>35 (51,5%)</td> <td>30 (44,1%)</td> <td>3 (4,4%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	Zmęczenie	35 (51,5%)	30 (44,1%)	3 (4,4%)	0 (0,0%)	<p>Toksyczność oceniana wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v 4.3</p> <p>Toksyczność późna 3. stopnia: - popromienna martwica zuchwy n=1</p>																								
Toksyczność	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3																																			
Zmęczenie	35 (51,5%)	30 (44,1%)	3 (4,4%)	0 (0,0%)																																			

Badanie	Okres obserwacji	Rozpoznanie	Liczebność populacji	Ostra toksyczność					Późna toksyczność
	1,4-67,9 miesiąca)			Zapalenie skóry	0 (0,0%)	21 (30,9%)	38 (55,9%)	9 (13,2%)	Nie wystąpiła toksyczność późna stopnia 4. i 5.
				Zapalenie błon śluzowych	46 (67,6%)	18 (26,5%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	
				Dysfagia (zaburzenia połykania)	55 (80,9%)	9 (13,2%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	
				Dysgeusia (zaburzenia smaku)	61 (89,7%)	5 (7,4%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	
				Nudności	62 (91,2%)	6 (8,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
				<b>Nie wystąpiła toksyczność ostra stopnia 4. i 5.</b>					

### 7.1.2.5. Opis badań włączonych

#### 1. Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2; Priorytet 1)

##### Fitzek 2006

Badanie obejmowało populację 10 dorosłych (mediana wieku 36,2 lat) oraz dzieci (n=5, mediana wieku 15,9 lat) z udokumentowanym histopatologicznie nawrotem czaszkogardlaka po uprzednim leczeniu chirurgicznym (częściowe/całkowite). U 5 pacjentów zastosowano terapię protonową z uwzględnieniem techniki konformalnej radioterapii trójwymiarowej, a u 10 zastosowano połączenie terapii protonowej z promieniami rentgenowskimi (4 lub 10 MV). Żaden z badanych nie był wcześniej poddawany radioterapii. Czterech pacjentów zmarło w okresie 5–9,1 lat od rozpoczęcia radioterapii z przyczyn związanych z nowotworem lub leczeniem (ang. *disease-related, treatment-related*). Spośród czterech zmarłych osób trzy z nich leczone były w sposób nieciągły. Dwie z nich zmarły z powodu miejscowej wznowy guza (dawki promieniowania, które otrzymali: 56,5 CGE oraz 64,6 CGE, leczenie nieciągłe). Trzeci zmarły, u którego wystąpiła utrata pamięci krótkotrwałej, częściowa ślepotą oraz podwzgórzycą (łac. *hypothalamosis*)<sup>585</sup> miał nieoperacyjnego guza leczonego wyłącznie wiązkami protonów (65,9 CGE). U czwartego pacjenta rozwinęła się częściowa zakrzepica istniejącej wcześniej malformacji tętniczo-żylniej (dawka: 55,3 CGE, leczenie w sposób nieciągły). Mediana okresu obserwacji żyjących pacjentów (n=11) wynosiła 15,1 lat. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane. U siedmiu pacjentów w trakcie radioterapii nie wystąpiły żadne nowe efekty uboczne. Dwóch pacjentów doznało urazu wzroku, u jednego pacjenta rozwinęła się ślepotą. Ogólny poziom jakości życia pacjentów, którzy przeżyli nie różnił się znacząco od tego przed zastosowaniem radioterapii i można go określić jako dobry.

##### Rutenberg 2020

Badaniem objęto 14 osób w wieku  $\geq 22$  r.ż. [mediana wieku w momencie rozpoznania: 26 lat (zakres: 19-53), mediana w momencie leczenia wynosiła 28 lat (zakres: 22-53) z rozpoznaniem czaszkogardlakiem. 9 osób miało nawrót choroby, natomiast u 5 zdiagnozowano pierwotnego czaszkogardlaka. Pacjenci zostali poddani leczeniu protonoterapią o dawce 54 Gy RBE (30 frakcji po 1,8 Gy RBE). Przy medianie obserwacji klinicznej i radiologicznej wynoszącej odpowiednio 29 i 26 miesięcy, 3-letnia kontrola lokalna oraz przeżycie całkowite wynosiły 100%. Najczęstsze powikłania ostrej toksyczności stopnia 1. i 2. obejmowały łysienie, bóle głowy i zmęczenie. Nie wystąpiły żadne powikłania stopnia  $\geq 3$ . U 4 pacjentów (29%) zdiagnozowano endokrynopatię w późnej toksyczności stopnia 2. U 3 pacjentów (21%) wystąpił niedobór hormonu wzrostu, a u 1 pacjenta (7%) niewydolność ośrodkowego kory nadnerczy. W wyniku napromieniania nie wystąpiła późna toksyczność  $\geq 2$  stopnia.

#### 2. Mięśniaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

##### Casey 2019

Do badania włączono 76 pacjentów pediatrycznych z mięśniakiomięśniakiem prążkowanokomórkowym głowy i szyi (ang. *head and neck rhabdomyosarcoma*, RMS) leczonych definitywną chemioradioterapią w latach 2000–2018. Pięćdziesięciu jeden pacjentów (67%) otrzymało IMRT a 25 (33%) terapię protonową. Mediana czasu obserwacji wynosiła 10 lat (zakres 1-17) dla terapii fotonowej oraz 2 lata (zakres 0,5–5) dla terapii protonowej. Wznowę miejscową (ang. *local failure* – definiowaną jako nawrót w miejscu lokalizacji guza pierwotnego niezależnie od występowania wznowy odległej) po 2 latach

<sup>585</sup> Zespół chorobowy spowodowany dysfunkcją podwzgórze, którego obraz kliniczny obejmuje zarówno objawy patologicznej czynności neurovegetatywnej (np. wzmożone pragnienie i łaknienie, hipotermia, hipertermia, potliwość) jak i endokrynnej. U osoby chorej często występuje otyłość, moczołka neurogenna, hipogonadyzm, hiperprolaktynemia.

raportowano u 12,5% pacjentów z RMS okołooonowym i u 0% z RMS oczodołu i innych okolic głowy i szyi ( $p=0,24$ ). Pacjenci leczeni protonami częściej otrzymywali zmniejszoną dawkę cyklofosfamid (p<0,0001). 2-letnia wznowa miejscowa wynosiła 7,9% w kohorcie IMRT w porównaniu z 14,6% w kohorcie protonowej ( $p=0,07$ ), bez istotnej statystycznie różnicy w wynikach dotyczących przeżycia.

#### **Indelicato 2019**

Do badania włączono trzydziestu pacjentów pediatrycznych (poniżej 21 r.ż.) z zarodkowym mięśniakomięśakiem prążkowanokomórkowym oczodołu, stadium I wg COG (stadium III wg IRS). Mediana czasu obserwacji wynosiła 4 lata. U 30 pacjentów przeprowadzono protonoterapię z dawką 45 GyRBE. W trakcie leczenia oraz podczas wizyt kontrolnych zbierano informacje na temat ostrej i późnej toksyczności zastosowanej terapii. Raportowana nie-hematologiczna ostra toksyczność obejmowała: obrzęk okołoooczodołowy, rumień, nadmierne łzawienie, światłoczułość, rumień spojówki oka. W odniesieniu do późnej ciężkiej toksyczności raportowano obniżenie ostrości widzenia u 18 pacjentów z zaćmą, 15 wymagało laseroterapii lub chirurgicznej korekcji wzroku. U 4 pacjentów rozwinęło się poważne zapalenie rogówki i spojówek. U kolejnych 4 pacjentów zaobserwowano rozwój suchego oka. U 1 pacjenta w obrazowym badaniu stomatologicznym zaobserwowano skrócenie korzeni zębowych. Zaobserwowano 1 przypadek izolowanego niedoboru hormonu wzrostu oraz 1 przypadek izolowanego niedoboru hormonu wzrostu wraz z gonadotropiną.

#### **Yock 2005**

Do badania włączono siedmioro dzieci leczonych z powodu mięśniakomięśaka prążkowanokomórkowego oczodołu za pomocą napromieniania protonowego i standardowej chemioterapii. 3 spośród 7 pacjentów otrzymało również terapię fotonową (radioterapia konformalna fotonowa 3D). Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 roku (zakres 3,5–9,7 roku). U 1 pacjenta odnotowano wznowę miejscową, u którego przeprowadzono wyłuszczenie (enukleacji gałki ocznej) i radiochirurgię stereotaktyczną. Wszyscy pacjenci w czasie badania byli wolni od choroby. Nie zaobserwowano u żadnego pacjenta wznowy odległej. Wynik czynnościowy oczodołu pacjentów był doskonały. Wszystkich 6 pacjentów z nienaruszonymi leczonymi oczodołami zachowało dobre widzenie w leczonym oku. Dwóch z 6 pacjentów wymagało używania kropli do oczu, ale żaden nie miał znaczącej patologii rogówki w wyniku dawki promieniowania lub zespołu suchego oka. Wszyscy pacjenci mieli jednak łagodną lub umiarkowaną asymetrię kości oczodołu lub wewnątrzgałkową. Żaden z pacjentów nie miał żadnych efektów neuroendokrynych w następstwie radioterapii.

### **3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)**

#### **Sachsman 2015**

Czterech, spośród 11 włączonych do badania pacjentów poddano definitywnej terapii protonowej z powodu indolentnego chłoniaka oczodołu w celu zmniejszenia dawki promieniowania pochłanianego przez mózg. Dwóch pacjentów miało chłoniaka tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT) i otrzymało dawkę 30,6 Gy (względna skuteczność biologiczna, RBE) we frakcjach 1,8 Gy. Pozostali dwaj pacjenci mieli chłoniaka grudkowego o niskim stopniu złośliwości i otrzymywali dawkę 24 Gy (RBE) we frakcjach 1,5 Gy. Zakres okresu obserwacji wynosił od 45 do 72 miesięcy. W okresie obserwacji wszyscy pacjenci żyli, u 3 pacjentów raportowano brak choroby po zakończonym leczeniu (ang. *no evidence of disease*), a u jednego pacjenta przeżycie z chorobą (ang. *alive with disease*). Wszyscy czterej pacjenci dobrze tolerowali terapię protonową. U pacjentów wystąpiło: zapalenie skóry 1.–2 stopnia (n=4), ból głowy 1.–2 stopnia (n=2) i/lub zmęczenie 1. stopnia (n=2). Nie było przypadków ostrej toksyczności stopnia 3 lub wyższego. W czasie ostatniej obserwacji nie odnotowano nawrotów miejscowych. W późniejszym czasie u trzech pacjentów w leczonym oku rozwinęła się zaćma 3. stopnia. U jednego pacjenta rozwinęła się późna anhydroza 1. stopnia, a u innego późna epiforia 1. stopnia.

#### 4. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1; Priorytet 2)

##### Kennedy 2015

Do badania włączono 17 pacjentów (mediana wieku: 62 lata, zakres 10–83 lat) z łagodnymi gruczolakami przysadki. Z badania wykluczono pacjentów z nowotworami złośliwymi przysadki, leczonych innymi metodami niż przezklinowa lub przezczaszkowa resekcja chirurgiczna, takimi jak radiochirurgia stereotaktyczna (ang. *stereotactic radiosurgery*). Mediana czasu obserwacji wynosiła 3 lata (zakres od 0,3 do 5,7 lat). Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem 1, przeszli leczenie chirurgiczne przed terapią protonową. Łącznie 5 pacjentów otrzymało drugie leczenie chirurgiczne przed terapią protonową. Wszyscy pacjenci mieli mierzalną chorobę z makroskopowymi ogniskami nowotworowymi w czasie terapii protonowej. Głównym powodem skierowania na terapię protonową była choroba miejscowo inwazyjna (15 pacjentów miało naciek zatoki jamistej). Terapię protonową zastosowano jako leczenie uzupełniające u 11 pacjentów, terapię ratującą w przypadku nawrotu u 5 pacjentów i leczenie radykalne u 1 pacjenta. Odsetek 3-letniej radiograficznej kontroli miejscowej zarówno dla czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie łagodnych gruczolaków przysadki po leczeniu terapią protonową wyniósł 100%. Odsetek 3-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 100%. Stwierdzono 1 współwystępujący zgon, który wystąpił po 4,98 roku po leczeniu z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Najczęściej obserwowanym skutkiem ubocznym była niedoczynność przysadki, zaobserwowana u 11 pacjentów po protonoterapii. Wszyscy, z wyjątkiem 1 pacjenta z niedoborem hormonów po terapii protonowej, mieli wyjściową dysfunkcję przysadki. Nie zaobserwowano żadnych innych poważnych powikłań, takich jak incydenty naczyniowo-mózgowe, pogorszenie funkcji widzenia, ototoksyczność czy wtórne nowotwory złośliwe.

##### Lim 2020

W badaniu wzięło udział 176 pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu lub nowotworami podstawy czaszki, w tym 5 osób z gruczolakiem przysadki (mediana wieku dla wszystkich nowotworów wynosiła 30 lat, zakres: 15-39 lat, współczynnik mężczyźn do kobiet: 0,8). U przeważającego odsetka pacjentów (65,9%) PRT zastosowana była jako leczenie pierwotne (po rozpoznaniu pierwotnym), u pozostałych pacjentów w leczeniu nawrotu choroby lub u tych, którzy doświadczyli progresji przed terapią protonową (34,1%). Zdecydowana większość pacjentów (n=169) była po uprzednim zabiegu chirurgicznym. Badani byli leczeni terapią protonową metodą wiązki ołówkowej z zastosowaniem średniej dawki wynoszącej 70.0Gy (RBE) (zakres: 50,4–76,0). Mediana okresu obserwacji wynosiła 66 miesięcy (zakres: 12–236 miesięcy). Odsetek zarówno 6-letniej kontroli lokalnej, jak i 6-letniego przeżycia całkowitego wyniósł u pacjentów z gruczolakami przysadki 100%. Wskaźniki ostrej toksyczności dla pacjentów ogółem były następujące (n=136): 1 st.-69,9%, 2 st.-25%, 3 st.-2,3% (dysfagia n=1, nudności n=1, zapalenie ucha środkowego n=1, obrzęk nowotworowy n=1). Wskaźniki późnej toksyczności związanej z protonoterapią dla pacjentów ogółem wynosiły odpowiednio st. 1.:26,2%, st. 2.: 38,4%, st. 3.: 12,2%, st. 4.: 0,6%, st. 5.: 0,6%. Wśród pacjentów z gruczolakiem przysadki nie odnotowano żadnego zgonu oraz późnej toksyczności związanej z PRT  $\geq 3$ . st.

##### Petit 2008

Do badania włączono 38 pacjentów (mediana wieku: 42 lata, zakres 14–60 lat; w tym u pacjentów z chorobą Cushinga: 42 lata, zakres 14–60 lat; u pacjentów z zespołem Nelsona: 41 lat, zakres 29–53 lata) z gruczolakami przysadki wytwarzającymi ACTH, u których nie uzyskano wyleczenia za pomocą przezklinowej resekcji guza. Wszyscy pacjenci przeszli wcześniej od 1-4 operacji przysadki z medianą 2 chirurgicznych prób wyleczenia. Wszystkie operacje przed stereotaktyczną radioterapią protonową (ang. *proton stereotactic radiotherapy*, PSR) były resekcjami przezklinowymi, a żadnego pacjenta nie poddano kraniotomii. Dwóch pacjentów było wcześniej leczonych radioterapią frakcjonowaną: jeden z chorobą Cushinga był leczony 5 lat przed PSR, a jeden z zespołem Nelsona był leczony 8 lat przed PSR. Dwóch innych pacjentów z chorobą Cushinga przeszło wcześniej radiochirurgię Gamma Knife (3,5 i 4,5 roku przed PSR). Wszyscy pacjenci byli leczeni PSR przy użyciu dwóch do pięciu zbieżnych wiązek protonów 160 lub 230 MEV. Mediana dawki promieniowania wynosiła 20 CGE (zakres 15–20).



Odpowiedź całkowita po protonoterapii uzyskano u 17 pacjentów (52%) z chorobą Cushinga (mediana czasu do CR wyniosła 14 miesięcy (zakres 5–49)). Wskaźniki aktuarialne CR w 1.–6. roku życia wynosiły odpowiednio 21, 45, 49, 49, 55 i 55%. Podczas obserwacji 50% pacjentów uzyskało CR po 25 miesiącach od PSR. U żadnego pacjenta całkowicie odpowiadającego na leczenie nie został stwierdzony nawrót (podczas ostatniej wizyty kontrolnej).

CR po PSR uzyskano u wszystkich 5 pacjentów (100%) z zespołem Nelsona (mediana czasu do CR wyniosła 22 miesiące (zakres 15–27)). Nie stwierdzono progresji biochemicznej lub radiograficznej po medianie 9 lat (zakres 8–11) obserwacji u tych pacjentów.

Nie zaobserwowano powikłań wzrokowych ani klinicznych dowodów uszkodzenia mózgu u pacjentów po PSR. Żaden z pacjentów nie miał dowodów klinicznych ani radiologicznych sugerujących incydent naczyniowo-mózgowy w okresie obserwacji. Na skanach MRI nie stwierdzono guzów wtórnych. Skany MRI u dwóch z czterech wcześniej napromienianych pacjentów wykazały nowe wzmocnienie płata skroniowego, które nie wiązało się z żadnymi objawami. Przed PSR obaj pacjenci byli leczeni frakcjonowaną radioterapią z powodu zajęcia zatoki jamistej bezpośrednio przylegającej do obszaru wzmocnienia. Nie odnotowano zmian wśród pacjentów bez wcześniejszej radioterapii.

### **Ronson 2006**

Do badania włączono 47 pacjentów (mediana wieku w momencie leczenia wynosiła 50 lat, zakres 15-79 lat) z pierwotnymi gruczolakami przysadki bez przerzutów, którzy przeszli lub nie 1 lub więcej zabiegów chirurgicznych i mieli za sobą co najmniej 6 miesięcy obserwacji. Pięciu pacjentów (10,6%) nie było wcześniej leczonych, 30 pacjentów (63,8%) przeszło wcześniej resekcję przezklinową, a 12 pacjentów (25,5%) przeszło wcześniej kraniotomię. Sześciu pacjentów miało 2 operacje (w każdym z tych przypadków liczone było ostatnie leczenie chirurgiczne). Wszyscy pacjenci byli leczeni konformalnym napromienianiem protonowym. Zastosowano energie wiązki protonów o wartości 155 lub 200 MeV, w zależności od wymaganej penetracji wiązki

U wszystkich pacjentów wielkość guza uległa regresji lub stabilizacji w czasie ostatniej kontroli radiologicznej: 10 pacjentów (24,4%) miało całkowitą regresję guza; 12 (29,3%) wykazało częściową regresję guza; 19 (46,3%) miało stabilizację guza. Współczynnik aktuarialny całkowitej regresji guza wyniósł 22% +/- 7,7% (1 SD) po 5 latach. Statystycznie istotną różnicę zaobserwowano w całkowitym ustąpieniu guza dla guzów mniejszych niż 2 cm w porównaniu z guzami większymi lub równymi 2 cm (33,3% vs 4,8%;  $p=0,047$  według testu Fishera). Jedna pacjentka miała (niewizualne) powikłanie OUN spowodowane promieniowaniem. 19 miesięcy po napromienianiu wystąpiły u niej postępujące bóle głowy i stwierdzono martwicę wierzchołka prawego przedniego płata skroniowego przyśrodkowego. Ustąpienie objawów uzyskano po resekcji na podstawie kraniotomii. Nie wystąpiły żadne guzy wtórne ani uszkodzenia naczyń związane z promieniowaniem. 6 pacjentów (12,8%) zmarło po leczeniu (średni czas do zgonu wyniósł 93,3 +/- 35,6 miesiąca, zakres 52–149 miesięcy). Zgony 2 pacjentów (4,3%) były wtórne do skutków choroby Cushinga. Zgony 3 pacjentów (6,4%) nie były związane z nowotworem lub czynnikami leczenia. Natomiast przyczyna 1 zgonu (2,1%) jest nieznana.

### **Wattson 2014**

Do badania włączono 165 pacjentów (mediana wieku: 43 lata, zakres 12-84 lat) z czynnymi hormonalnie gruczolakami przysadki mózgowej dla których dostępne były retrospektywnie dane dla min. 6 mies. okresu obserwacji oraz dane dot. min. jednego ocenianego w badaniu punktu końcowego (tj. odpowiedź na leczenie biochemiczna lub radiologiczna, toksyczność). Populacja badana obejmowała 79 pacjentów (48%) z chorobą Cushinga, 10 (6%) z zespołem Nelsona, 61 (37%) z gruczolakiem wydzielającym hormon wzrostu, 12 (7%) z gruczolakiem wydzielającym prolaktynę oraz 3 (2%) z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon tyreotropowy. 14 pacjentów poddano uprzedniej radioterapii wiązką fotonową (8%), u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (98%) przeprowadzono uprzednią resekcję (procedura przezklinowa) bez leczenia biochemicznego. Mediana uprzednich chirurgicznych procedur przezklinowych wynosiła 1 (zakres 0–4). Większość pacjentów leczona była metodą radiochirurgii stereotaktycznej z zastosowaniem wiązki protonowej (92% pacjentów, mediana dawki: 20 Gy (RBE); 10 spośród tych pacjentów otrzymała napromienianie dawką zredukowaną 15–24 Gy (RBE)). Pozostali pacjenci (8%) leczeni byli z zastosowaniem frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej w dawce 50,4 Gy (RBE).

Dane dot. biochemicznej odpowiedzi na leczenie dostępne były dla 144 spośród 165 włączonych do badania pacjentów (87%). Mediana okresu obserwacji w tej grupie wynosiła 52 mies. (zakres 6–247 miesięcy). Aktuarialna mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 47 mies. (95% CI: 36–59). Zakres mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi w zależności od typu niedoczynności przysadki wynosił od 27 mies. u pacjentów z zespołem Nelsona do 62 mies. u pacjentów z akromegalią (gruczolakiem wydzielającym hormon wzrostu). Czas do wystąpienia biochemicznej odpowiedzi klinicznej był istotnie krótszy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi hormon kortykotropowy (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH, tj. w chorobie Cushinga i zespole Nelsona), w porównaniu do pozostałych podtypów (31 mies. [95% CI: 22–44] vs 60 mies. [95% CI: 47–98];  $p=0,001$ ). Nie odnotowano różnic w odniesieniu do porównania odpowiedzi na leczenie (biochemicznej) u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii fotonowej vs pacjentów wcześniej nienapromieniowanych (tylko 10 pacjentów było leczonych uprzednio radioterapią fotonową). Dane dot. odpowiedzi radiologicznej dostępne były dla 140 pacjentów (85%) (co najmniej 1 badanie MRI mózgu). Mediana okresu, dla którego dostępne było najbardziej aktualne badanie MRI wynosiła 43 mies. po terapii protonowej (zakres 6–237 miesięcy). Kontrolę lokalną osiągnięto u 98% pacjentów (brak choroby lub stabilna choroba resztkowa). U 3 pacjentów raportowano progresję choroby (1 pacjent z chorobą Cushinga początkowo leczony PSRS w dawce do 20 GY (RBE), a następnie PSRT; 2 pacjentów pierwotnie leczonych PSRS w dawce do 15 Gy (RBE) i PSRT w dawce do 52,2 GY (RBE), a po nawrocie miejscowym odpowiednio PSRT i temozolomidem).

W badaniu raportowano występowanie niedoczynności przysadki mózgowej jednej lub wielu osi wymagającej terapii zastępczej (wskaźnik wśród pacjentów, u których przed protonoterapią nie występowała niedoczynność przysadki mózgowej ( $n=66$ ) lub występowała częściowa niedoczynność ( $n=61$ )) u 45% pacjentów w 3. roku po zakończeniu leczenia oraz u 62% pacjentów w 5. roku po radioterapii protonowej. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności po zakończeniu leczenia wynosiła 40 mies. [95% CI: 32–55]. Ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki mózgowej wiązało się istotnie z objętością tarczową PSRT (HR 1,28 [95% CI: 1,08–1,51;  $p=0,004$ ]).

U pacjentów nie odnotowano po protonoterapii (brak udokumentowanych danych dot. wystąpienia) udaru mózgu oraz guzów indukowanych napromienianiem. W badaniu nie raportowano wystąpienia zgonów.

5. **Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)

## Kang 2019

W badaniu wzięło udział 37 pacjentów z rozpoznaniem przyzwojaka okolicy głowy lub szyi (mediana wieku wynosiła 49 lat, zakres: 14–82 lat). Badani leczeni byli konwencjonalną frakcjonowaną protonoterapią metodą rozpraszania pasywnego ( $n=34$ ) oraz metodą wiązki ołówkowej. Średnia dawka promieniowania wynosiła 50,4 Gy (RBE) (zakres: 45,0–68,0), mediana frakcji: 28 (zakres 25–34). U przeważającej większości badanych terapia protonowa przeprowadzona została ze wskazaniem definitywnym ( $n=35$ ). Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 lat (zakres: 0,8–18,4 lat). Zaobserwowano poprawę u 26 pacjentów w występowaniu objawów choroby (dyszartria 67%, szum w uszach 57%, ból/uścisk ucha 33%, ból głowy 33%). Odsetek zarówno przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) wyniósł 97% (OS: 95% CI: 80–100%, RFS: 95% CI: 81–100%). W grupie badanych wystąpiły dwa zgony (wtórnie do przerzutowego raka piersi). Wystąpiła toksyczność 2. i 3. st. (54%), do której zaliczono takie zdarzenia niepożądane jak: subiektywne upośledzenie słuchu (19%), zapalenie ucha środkowego (14%), suchość w jamie ustnej (8%). Nie raportowano toksyczności 4. i 5. stopnia. Po ocenie audiometrycznej uzyskano informacje nt. zmian słuchu: brak znaczących zmian ( $n=4$ ), poprawa ( $n=1$ ), pogorszenie ( $n=2$ ). Kontrola lokalna wykazała, że w przypadku 65% leczonych guzów nastąpiła regresja o  $\geq 20\%$ . Mediana regresji guza wyniosła 2 cc (zakres 0–63), 37% (zakres 0–80). Wg autorów terapia protonowa może być skuteczna i bezpieczna dla pacjentów z HNPG. W grupie badanej pacjenci osiągnęli dobre RFS, wolumetryczną redukcję guza i u większości pacjentów nastąpiła poprawa objawów. Wyniki są porównywalne do tych osiąganych za pomocą konwencjonalnej radioterapii fotonowej.

## 6. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30 C39; Priorytet 2)

### Hoppe 2014

Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów dorosłych i pediatrycznych których mediana wieku wynosiła 23 lata (zakres: 7–57 lata). Celem było porównanie dozymetryczne PT, IMRT oraz 3DCRT u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina. Mediana czasu obserwacji wynosiła 37 miesięcy (zakres: 26-55)., u 15 pacjentów zastosowano leczenie konsolidacyjne INTP po chemioterapii.

Współczynniki 3-letniego przeżycia bez nawrotów (ang. *relapse free survival*) oraz bez zdarzeń (ang. *event free survival*) wyniosły odpowiednio: 93% i 87%. Nawrót choroby wystąpił u 1 pacjenta. U 1 pacjenta zdiagnozowano również pierwotnego chłoniaka z komórek B śródpiersia (PMBCL). Liczba ostrej toksyczności obejmowała następujące objawy (n – liczba wystąpień): zmęczenie (n=4), toksyczność płucna (n=8), zapalenie przełyku I stopnia (n=10), zapalenie przełyku II stopnia (n=3), ból w klatce piersiowej (n=3), kserostomia (n=5), toksyczność skórna I stopnia (n=14), toksyczność skórna II stopnia (n=1). Natomiast późna toksyczność obejmowała następujące objawy: lęk/depresja I stopnia (n=5), toksyczność płucna I stopnia (n=13), zapalenie przełyku I stopnia (n=4), ból w klatce piersiowej I stopnia (n=5), kserostomia stopnia I (n=3), toksyczność skórna I stopnia (n=11). U żadnego pacjenta nie rozwinęła się toksyczność ostra (<90 dni od rozpoczęcia leczenia), jak i późna (>90 dni od rozpoczęcia leczenia) stopnia 3. lub wyższego. U 1 pacjenta, który otrzymał skojarzoną terapię IMRT i terapię protonową, rozwinęła się niedoczynność tarczycy, wymagająca zastosowania lewotyroksyny sodowej.

### Hoppe 2017

Badanie obejmowało 138 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (pacjenci z zajęciem śródpiersia stanowili 95,7% pacjentów) leczonych chemioterapią i PRT konsolidacyjną. Mediana wieku pacjentów wynosiła 20 lat (zakres 6–57 lat); 42% badanych stanowiły osoby poniżej 19 r.ż. Celem badania było przedstawienie wczesnych wyników leczenia z zastosowaniem chemioterapii i PRT konsolidacyjnej. Technika napromieniania i schematy chemioterapii były różnorodne. U części pacjentów zastosowano metodę napromieniania na zatrzymanym głębokim wdechu (ang. *deep inspiration breath-hold technique*, DIBH). Całkowitą odpowiedź na chemioterapię uzyskano u 83,3% pacjentów, częściową odpowiedź u 10,9%. U 5,8% pacjentów odpowiedź na leczenie nie została zdefiniowana (nieznana). Mediana dawki napromieniania wiązką protonów wynosiła 21 Gy (RBE) dla pacjentów pediatrycznych [zakres: 15–36 Gy(RBE)] oraz 30,6 Gy(RBE) dla pacjentów dorosłych [zakres 20–45 Gy(RBE)]. Mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 32 mies. (zakres: 5-92 mies.). 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu (ang. *relapse-free survival*, RFS) raportowano u 92% pacjentów, w tym 96% w grupie dorosłych pacjentów i 87% w grupie dzieci. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu w 3. i 5. roku po leczeniu wynosiły odpowiednio 47 i 15 miesięcy. Istotnie statystycznie niższe odsetki RFS (wyższe ryzyko nawrotu) odnotowano w grupie pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na chemioterapię w porównaniu do pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub odpowiedź była nieznana, tj. odpowiednio 78% vs 94 (p=0,0034). Nawroty (ang. *recurrences*) w polu napromieniania raportowano u 6 pacjentów, w polu napromieniania i poza u jednego, oraz poza polem napromieniania u 3 pacjentów. 6 spośród 7 nawrotów w polu napromieniania (86%) odnotowano u pacjentów pediatrycznych napromienianych dawką <30 Gy (RBE), w tym dwóch leczonych dawką do 21 Gy. Wszystkie nawroty w polu napromieniania występowały pośrodku pola napromieniania. Nie odnotowano nawrotów w obrębie marginesów pola napromieniania. W badanej kohorcie w okresie obserwacji nie odnotowano przypadków toksyczności 3. stopnia oraz klinicznie istotnego zapalenia płuc. Najliczniejsze zdarzenia dot. toksyczności stopnia 2 obejmowały zapalenie przełyku (n=25).

### Konig 2019

Badanie obejmowało 20 pacjentów z chłoniakiem śródpiersia (9 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina [HL] i 11 z chłoniakiem nie-Hodgkina [NHL]), którzy spełniali następujące kryteria kwalifikacji do terapii protonowej: młody wiek (<30 lat, n=8) i/lub u kobiet wysoka oczekiwana dawka promieniowania na tkankę piersi ( $D_{\text{średnia}} \geq 4,5\text{Gy}$ ; n=6) i/lub wysoka oczekiwana dawka napromieniania na tkankę serca ( $D_{\text{średnia}} \geq 5\text{Gy}$ ; n= 13) w przypadku konwencjonalnej radioterapii fotonowej. Mediana wieku wyniosła w grupie HL 32 lata (zakres: 18–54 lat) oraz w grupie NHL 29 lat (zakres: 21–49 lat). 70% badanych

stanowiły kobiety (n=14). Pacjenci leczeni byli indukcyjną chemioterapią a następnie konsolidacyjną protonoterapią. Napromienianie wiązką protonową przeprowadzane było u wszystkich pacjentów techniką aktywnego skanowania (ang. *active scanning*). W badaniu nie raportowano zastosowania techniki kompensacji ruchomości oddechowej podczas napromieniania. Celem badania było porównanie dozymetrycznej spiralnej radioterapii IMRT z konsolidacyjnym napromienianiem wiązką protonową. U wszystkich pacjentów (n=20) zastosowano protonoterapię i raportowano wczesne wyniki dot. skuteczności i toksyczności leczenia. 2-letnie przeżycie wolne od progresji lokalnej (ang. *local progression free survival*) wyniosło u pacjentów 95,5%, z kolei 2-letnie przeżycie bez progresji odległej (ang. *distant progression free survival*). U jednego pacjenta po 2 mies. od zastosowania PRT raportowano wystąpienie nawrotu zlokalizowanego poza polem napromieniania (ang. *relapse*), następnie 6 mies. po PRT nawrotu w polu napromieniania. W okresie obserwacji nie odnotowano żadnych związanych z napromienianiem skutków ubocznych oraz występowania wtórnych nowotworów. Ostra toksyczność stopnia 1. oraz 2. indukowana napromienianiem obejmowała: zapalenie skóry (60%), zapalenie przelyku (55%) oraz zapalenie płuc (10%). U dwóch pacjentów (9,1%) odnotowano ostre stopnia 3. zapalenie płuc indukowane bleomycyną. Nie odnotowano przypadków ostrej toksyczności związanej z napromienianiem stopnia 3. lub 4.

### **Li 2011**

Do badania zakwalifikowano 10 pacjentów z chłoniakiem śródpiersia w wieku od 26 do 45 lat (mediana 33 lata). 7 spośród 10 pacjentów miało postać pierwotnie oporną lub nawrotową, 8 pacjentów chłoniaka Hodgkina (typ klasyczny, stwardnienie guzkowe - ang. *nodular sclerosing Hodgkin lymphoma*). Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni chemioterapią. 3 spośród 10 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie schematem ABVD. Dwóch pacjentów poddano uprzednio radioterapii (u jednego pacjenta raportowano dwa kursy napromieniania w obrębie klatki piersiowej, u drugiego napromienianie całego ciała). W odniesieniu do 3 pacjentów raportowano uprzedni przeszczep komórek macierzystych. W badaniu nie raportowano mediany okresu obserwacji. Pacjenci leczeni byli PRT w okresie lipiec 2007 – luty 2009 i poddawani byli ocenie obrazowej w regularnych odstępach czasowych. Ostatnie dane na temat choroby pacjentów i statusu klinicznego dostępne były na grudzień 2009 roku. Trójwymiarowej protonoterapii poddani zostali wszyscy pacjenci (n=10). Zakres dawki wynosił 30,6–50,4 (CGE), 4 pacjentów otrzymało dawkę powyżej 40 CGE. W badaniu nie raportowano danych dot. zastosowanej techniki kompensacji ruchomości oddechowej. Głównym celem badania była ocena potencjału protonoterapii 3D w odniesieniu do redukcji dawki promieniowania na normalne struktury w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii fotonowej. W badaniu raportowano również wyniki dot. skuteczności i toksyczności PRT. Całkowita odpowiedź metaboliczną po leczeniu PRT uzyskano u 6 (86%) spośród 7 pacjentów z chorobą resztkową (ang. *residual disease*; ocena w badaniu PET przed PRT). W badaniu raportowano również u wszystkich pacjentów z chorobą oporną na uprzednią terapię za wyłączeniem pacjenta z rozsiałym chłoniakiem limfoblastycznym z komórek T (n=6) kontrolę choroby w objętości napromieniania (ang. *treatment volume*). Ostra toksyczność odnotowana u pacjentów obejmowała: popromienne zapalenie skóry stopnia 1. u wszystkich pacjentów, dysfagię 2. stopnia u 2 pacjentów (wymagająca leczenia acetaminofenem i hydrokodonem), chrypkę stopnia 1. u jednego pacjenta i kaszel z dusznościami u jednego pacjenta. U żadnego z pacjentów leczonych dawką 50 CGE nie odnotowano dysfagii.

### **Nanda 2017**

W badaniu wzięło udział 59 pacjentów dorosłych i dzieci ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem nieziarnicznym śródpiersia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 24,1 miesiąca (zakres: 6–82). Z badania wykluczeni zostali pacjenci leczeni kombinacją protonów i fotonów lub z potencjalnym okresem obserwacji krótszym niż 6 miesięcy. Technika zastosowaną w grupie badanych było czterowymiarowe skany CT z leczeniem opartym na sekwencjach swobodnego oddychania. Celem badania była ocena toksyczności płucnej po terapii protonowej chłoniaka klatki piersiowej. W wyniku badania stwierdzono występowanie ostrej toksyczności płucnej I stopnia [(n=21), duszność (n=12), ból w klatce piersiowej (n=15)], ostrej toksyczności 2. stopnia [kaszel (n=3), duszność (n=2), zapalenie płuc (n=1)] oraz późnej toksyczności 1. stopnia [n=1 krwioplucie ustępujące po 48h, kaszel (n=22), duszność (n=19)]. W okresie obserwacji nie stwierdzono przypadków późnej toksyczności płucnej 2. i 3. stopnia.

## Tseng 2020

W retrospektywnym badaniu wzięło udział 85 pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina lub chłoniakiem nieziarniczym klatki piersiowej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 28 lat (zakres: 8–73 lat). Celem badania była ocena częstości występowania zapalenia płuc u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem po zastosowaniu protonoterapii. Uprzednim leczeniem grupy pacjentów była chemioterapia (n=84), radioterapia (n=15) oraz przeszczep komórek macierzystych (n=45). Badanych poddano napromienianiu na głębokim wdechu. U 4 pacjentów przeprowadzono dodatkowo SCT po protonoterapii. Mediana podanej dawki wyniosła 36 Gy (RBE). Nawrót choroby w polu napromieniania HL wystąpił u 1 pacjenta, a NHL u 4. Nawrót choroby poza polem napromieniania zaobserwowano odpowiednio u 7 (HL) i 5 (NHL) osób. Przy medianie obserwacji wynoszącej 26,3 miesiąca wśród żyjących pacjentów u 11 (23%) pacjentów wystąpiło objawowe zapalenie płuc 1. stopnia, które nie wymagało interwencji medycznej, a u kolejnych 11 pacjentów (23%) z zapaleniem płuc 2. stopnia konieczne było zastosowanie interwencji. Wśród badanych nie zaobserwowano wystąpienia zapalenia płuc 3. i 4. stopnia. Wystąpił 1 zgon z powodu ostrej niewydolności oddechowej z rozlanym zapaleniem płuc po przeszczepie. 2-letnie przeżycie całkowite OS w badanej populacji wynosiło 91%, natomiast 2-letnie przeżycie wolne od progresji choroby PFS – 73%.

## Wray 2016

Do badania zakwalifikowano 22 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-18 lat ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina. 16 pacjentów (73%) miało rozległy nowotwór śródpiersia. Przed protonoterapią u badanych zastosowano chemioterapię, Średnia mediana dawki terapii protonowej wynosiła 21 Gy RBE (zakres: 15-36 Gy RBE). 2 i 3-letni przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby wynosiło odpowiednio: 94% i 86%. U 3 pacjentów doszło do nawrotu choroby; wszyscy pacjenci mieli chorobę wysokiego ryzyka. 1 pacjent w stadium IVB wg. *Childhood Hodgkin International Prognostic Score* zmarł. 2 badanych miało ostre zapalenie przełyku 2. Stopnia oraz 2 ostre nudności i wymioty 2. stopnia. U 1 pacjenta rozwinęło się przejściowe zmęczenie 2. stopnia, u 2 innych przewlekła niedoczynność tarczycy 2. stopnia. 1 pacjent, u którego doszło do nawrotu po wysokodawkowej chemioterapii i ASCT cierpiał na Zespół Fanconiego. Nie zaobserwowano żadnych ostrych ani późnych powikłań 3. lub wyższego stopnia jak i wtórnych nowotworów złośliwych ani powikłań sercowych związanych z zastosowanym leczeniem protonowym.

- 7. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne; Priorytet 3)**

## Aljabab 2019

W badaniu wzięło udział 46 pacjentów (mediana wieku 58 lat, rozstęp międzykwartyłowy 36-80) ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym ustnej części gardła. Celem analizy była ocena wyników leczenia oraz toksyczności terapią protonową z modulowaną intensywnością IMPT. Mediana dawki promieniowania dla populacji ogólnej wyniosła 70 Gy. Wśród badanych zastosowano następujące strategie leczenia: samodzielna IMPT (n=4), jednoczesna chemioradioterapia IMPT (n=25), przezustna chirurgia robotowa TORS wraz z następczą równoczesną chemioradioterapią IMPT (n=5), TORS wraz z następczą IMPT (n=12). Mediana czasu obserwacji u większości badanych (n=38) wynosiła 19,2 miesiące (rozstęp międzykwartyłowy 11,2–28,4 IQR). Podczas ostatniej obserwacji odnotowano odsetek kontroli loko-regionalnej, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, które wyniosły odpowiednio: 100%, 93,5% oraz 95,7%. Profil ostrej i przewlekłej toksyczności dla IMPT został określony przez autorów jako korzystny. Nie było przerw w leczeniu oraz nie zaobserwowano ostrej toksyczności 4. oraz 5. stopnia. Odnotowano 18 przypadków, w których zaistniała potrzeba założenia PEG, u większości umieszczona profilaktycznie (n=14). Do najczęściej występującej ostrej toksyczności 3. stopnia należało zapalenie skóry (76%) oraz zapalenie błon śluzowych (72%). Natomiast największy odsetek późnej toksyczności u badanych stanowiła kserostomia 2. stopnia. Podczas ostatniej obserwacji odnotowano brak wznowy loko-regionalnej oraz 2 przypadki wznowy odległej. Całkowita odpowiedź guza wyniosła 100% w okresie od 3 do 6 miesięcy u badanych poddanych definitywnej protonoterapii. Odnotowano 2 zgony wśród uczestników analizy. Jeden ze

zgonów związany był z rozsiewem odległym nowotworu i wystąpił po 14 miesiącach, natomiast drugi zgon spowodowany był aspiracyjnym zapaleniem płuc i wystąpił po 22 miesiącach. Drugi zgon został odnotowany jako przypadek późnej toksyczności 5 stopnia. Pomimo zaobserwowania korzystnych wyników toksyczności oraz leczenia z wykorzystaniem IMPT u pacjentów z rakiem ustnej części gardła autorzy podkreślają potrzebę przeprowadzenia wielośrodkowych badań prospektywnych z randomizacją.

### **Bagley 2020a**

69 pacjentów (mediana wieku: 64 lata; zakres 37–84 lata) leczonych protonoterapią z powodu raka ustnej części gardła w stopniu III–IV wg AJCC7. Leczenie opierało się na terapii protonowej o modulowanej intensywności (ang. *intensity-modulated proton therapy*, IMPT) (mediana dawki: 69,3 Gy RBE; zakres 60–70 Gy RBE) wraz z chemioterapią (n=54; 78%).

69 pacjentów wypełniło kwestionariusz dotyczący jakości życia związanej z kserostomią (ang. *Xerostomia Related QoL Scale*, XeQoLS) przed leczeniem i przynajmniej raz w trakcie lub po leczeniu. Odnotowano statystycznie istotne różnice w wynikach po 6 i 10 tygodniach oraz 6, 12 i 24 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowych ( $p < 0,001$ ). Analizy jednoczynnikowe wykazały związek między wynikiem XeQoLS a czasem ( $p < 0,0001$  dla każdego interwału), wyjściowym wynikiem XeQoLS ( $p < 0,0001$ ), stadiem IV ( $p = 0,008$ ), statusem N0/N1 ( $p = 0,006$ ) i średnią dawką napromieniania ( $p = 0,038$ ). Analiza wielowymiarowa sugerowała, że wyjściowe wyniki XeQoLS, faza leczenia i stan N0/N1 były powiązane z wynikami XeQoLS mierzonymi podczas leczenia i w okresie powrotu do zdrowia. Podsumowując, pacjenci otrzymujący IMPT zgłaszali największe pogorszenie jakości życia związane z kserostomią po 6 tygodniach leczenia, z 49% poprawą do 10 tygodni po leczeniu, a wyniki XeQoLS pozostały powyżej wartości wyjściowych po 2 latach.

### **Bagley 2020b**

W badaniu wzięło udział 69 pacjentów (mediana wieku: 65 lat, zakres 27-84 lata) ze zdiagnozowanym rakiem ustnej części gardła, u których zastosowano powtórne napromienianie z użyciem wysoce konformalnej radioterapii z zamiarem wyleczenia. Celem badania była ocena trzech metod terapii: terapii protonowej (PBT, n=14), fotonoterapii techniką modulowanej intensywności wiązki (IMRT, n=40) oraz radioterapii stereotaktycznej (SBRT, n=15) pod kątem skuteczności oraz występowania toksyczności. Równoczesne leczenie systemowe zostało zastosowane u 52 badanych. U większości pacjentów występował rak ustnej części gardła zlokalizowany w obszarze podstawy języka (n=48). Mediana dawki promieniowania dla populacji ogólnej wynosiła 66 Gy (zakres 50-70 Gy). Mediana odstępu czasowego między terapią inicjacyjną a powtórny napromienianiem przedstawiała się następująco: terapia protonowa – 3,3 lata (zakres 1,0–20,5 lat), fotonoterapia – 8,6 lat (zakres 0,4–21,3 lat) oraz terapia stereotaktyczna – 2,8 lat (zakres 0,6–25,3 lat). Wyniki odnoszące się do skuteczności leczenia nie zostały przedstawione w podgrupach pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje radioterapii, w związku z powyższym odstąpiono od ich prezentacji w analizie. Zaobserwowano następujące zdarzenia związane z późną toksycznością 3. stopnia: martwica kości [PBT n=1 (9%), IMRT n=9 (82) SBRT n=1 (8%)], zwłóknienie obejmujące szczękocisk i zwężenie przełyku/ciężkie zaburzenia połykania [PBT n=3 (23%), IMRT n=9 (69%), SBRT n=1 (8%)] oraz krwotok [PBT n=1 (25%), IMRT n=1 (25%), SBRT n=2 (50%)]. Odsetek późnej toksyczności 4. oraz 5. stopnia był najniższy w grupie leczonej protonoterapią i wynosił: PBT – 7%, SBRT –13%, IMRT– 25%. U 60% pacjentów otrzymujących terapię IMRT oraz u 43% leczonych protonoterapią odnotowano ostrą toksyczność 3. lub wyższego stopnia włączając w to zapalenie błon śluzowych 3 st. [PBT n=2 (14%), IMRT n=13 (32,5%)], dysfagię 3 st. [PBT n=3 (21%), IMRT n=10 (25%)], dysfagię i owrzodzenie wymagające hospitalizacji [PBT n=0, IMRT n=1 (2,5%)] oraz zapalenie skóry 3 st. [PBT n=3 (21%), IMRT n=0]. W przypadku radioterapii stereotaktycznej nie zaobserwowano ostrej toksyczności 3 lub wyższego stopnia Autorzy analizy zwrócili uwagę na konieczność przeprowadzenia badań z randomizacją z udziałem większej populacji celem właściwego doboru pacjentów do powtórnego napromieniania.

### **Bahig 2021**

Badanie typu opis serii przypadków objęło 57 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem ustnej części gardła (mediana wieku wynosiła 60 lat, zakres: 41–84 lata), o typie histologicznym raka płaskonabłonkowego, leczonych w latach 2011–2018 terapią protonową z modulowaną intensywnością.

Celem badania była ocena wyników leczenia oraz związanych z nimi jakością życia na podstawie wypełnionego przez pacjentów kwestionariusza FACT-HN (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck*). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,8 roku. Kwestionariusz opierał się na następujących komponentach jakości życia: dobrostan fizyczny (ang.: *physical well-being*, PWB), dobrostan społeczny/rodzinny (ang. *social/family well-being*, SWB) dobrostan funkcjonalny (ang. *functional well-being*, FWB). Pacjenci oceniali również problemy w funkcjonowaniu związane z rakiem (ang. *head and neck cancer concerns*, HNCC). Odsetek przeżycia wolnego od choroby wyniósł po 1. roku 95%, natomiast po 2. roku 84%. Odnotowano 4 wznowy pierwotne, 1 wznowę okolicy szyi oraz 4 przerzuty odległe. Opinią autorów badania wyniki kwestionariusza FACT-HN dla pacjentów z rakiem ustnej części gardła ukazują minimalne obciążenie podostryimi i przewlekłymi objawami i świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie terapii IMPT.

### **Cao 2021**

Do badania zakwalifikowano łącznie 532 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wywodzącym się z części ustnej gardła, uprzednio nie leczonych z zastosowaniem radioterapii, bez przerzutów odległych, dla których dostępne były wyniki kwestionariusza specyficznego dla kserostomii (zwalidowany, 8 elementowy kwestionariusz samooceny nasilenia kserostomii u pacjentów. Pacjenci leczeni IMPT w tym badaniu uczestniczyli również w dwóch badaniach prospektywnych. 429 spośród włączonych do badania pacjentów leczonych było z zastosowaniem fotonoterapii techniką modulowanej intensywności wiązki (ang. *intensity-modulated radiation therapy*, IMRT), z kolei 103 z zastosowaniem protonoterapii o modulowanym natężeniu (ang. *intensity modulated proton therapy*, IMPT). Wybór techniki radioterapii dokonywany był na podstawie preferencji pacjentów. 69% pacjentów otrzymywało jednocześnie z radioterapią chemioterapię opartą na związkach platyny z lub bez cetuksymabu. Mediana wieku w grupie pacjentów leczonych IMRT wynosiła 59 lat (zakres: 32–84), w grupie IMPT – 60 lat (zakres: 33–85). Mediana okresu obserwacji wynosiła łącznie dla wszystkich pacjentów 36,2 mies. (IMRT: 35,8 mies., IMPT: 37,7 mies.). W badaniu nie raportowano wyników dot. skuteczności protonoterapii. Średnia wartość punktów uzyskana w kwestionariuszu nie różniła się pomiędzy grupami pacjentów leczonych IMRT vs IMPT w żadnym z analizowanych okresów po zakończeniu leczenia. Istotną statystycznie różnicę raportowano w odniesieniu do porównania odsetków pacjentów, którzy uzyskali średnią wartość punktów  $\geq 50$  pomiędzy grupami IMRT vs IMPT dla okresów 18-24 mies. oraz 24-36 mies. po zakończeniu leczenia (wartość p dla porównania odpowiednio 0,025 oraz 0,010). Analiza wielowymiarowa wykazała, iż leczenie IMPT było czynnikiem istotnie redukującym występowanie późnej umiarkowanej-poważnej kserostomii w okresie 18–24 miesięcy po zakończeniu leczenia (OR=0,218 [95% CI: 0,062–0,765], p=0,017) oraz 24–36 miesięcy po zakończeniu leczenia (OR=0,264 [95% CI: 0,088–0,789], p=0,017).

### **Chou 2021**

W badaniu kohortowym retrospektywnym z nierównoczesną grupą kontrolną wzięły udział dwie grupy pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem nosogardła: w grupie 1. pacjenci (n=80) poddani zostali terapii protonowej z modulowaną intensywnością (ang. *Intensity Modulated Proton Beam Therapy*, IMPT), natomiast w grupie 2. (n=80) zastosowano terapię fotonową z techniką obrotów z modulacją intensywności dawki (ang. *Volumetric Modulated Arc Therapy*, VMAT). Celem badania było porównanie skuteczności oraz toksyczności dwóch wyżej wymienionych form terapii. Średnia dawka promieniowania w grupie IMPT wynosiła 18GyE, natomiast w grupie VMAT 38Gy. Mediana okresu obserwacji wynosiła kolejno: w grupie IMPT-24,1 miesiące (zakres 18,2–34,3), w grupie VMAT-42,2 miesiące (zakres 19,1–62,6). Odsetek 2-letniego przeżycia całkowitego wynosił: IMPT-100%, VMAT-89,5%. Zaobserwowano 22 zdarzenia (nawrót choroby/zgon): 4 nawroty w grupie IMPT oraz 18 zdarzeń (9 nawrotów i 9 zgonów) w grupie VMAT przy wskaźniku przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącego odpowiednio: 94,4%-IMPT oraz 83,7%-VMAT. Odnotowano istotną statystycznie różnicę dotyczącą częstości występowania zapalenia skóry 3. stopnia (z koniecznością pielęgnacji rany) między grupą leczoną IMPT (n=28, 38%) oraz grupą leczoną VMAT (n=6, 7,5%) (p< 0.000) pojawiające się zwykle w ciągu 5–6 tygodni po zastosowaniu leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zapaleniu błony śluzowej 3. stopnia oraz kserostomii 2-3 stopnia między grupami IMPT i VMAT. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w częstości wizyt na ostrym dyżurze oraz częstości hospitalizacji. Zdaniem autorów terapia IMPT wiąże się z lepszymi wynikami pod względem

bezpieczeństwa i skuteczności od terapii VMAT. Zastosowanie terapii protonowej z modulowaną intensywnością IMPT z użyciem mniejszej dawki promieniowania związane jest ze zmniejszonym zapotrzebowaniem na zgłębnik żołądkowy oraz spadkiem masy ciała u mniejszej liczby pacjentów w porównaniu do terapii fotonowej z techniką obrotów z modulacją intensywności dawki.

### **Chuong 2019**

Do prospektywnego badania bez grupy kontrolnej tj. opisu przypadków zakwalifikowano 105 osób. Celem była ocena parametrów leczenia i wyników ostrej toksyczności po zastosowaniu terapii protonowej u pacjentów z nowotworami gruczołów ślinowych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 14,3 miesiący (zakres: 0,8–60,3 miesiący), natomiast mediana dawki promieniowania 66,5 GyE w 33 frakcjach. Jeden z pacjentów otrzymał dawkę niższą niż 50 GyE. 35 pacjentów poddano terapią wiązki ołówkowej, a 70 pozostałych terapią jednolitej. Terapię protonową wraz z chemioterapią zastosowano u 21 pacjentów. Do najczęściej występujących objawów toksyczności 1. stopnia zaobserwowano kserostomię (n=41), a 2. i 3. stopnia zapalenie skóry (odpowiednio 61 i 11 pacjentów). Autorzy wskazali, że zastosowanie protonoterapii zmniejsza częstość występowania ostrej toksyczności 2 stopnia i większej niż terapia IMRT.

### **Dagan 2016**

W badaniu wzięło udział 23 pacjentów (mediana wieku 50 lat, zakres 11-80) ze zdiagnozowanym nowotworem okolicy ślinianki przyusznej leczonych terapią protonową. Umiejscowienie nowotworów było następujące: ślinianki (n=17), skóra z naciekiem okołonervowym (n=5) oraz mięsak Ewinga (n=1). Mediana dawki promieniowania wynosiła 70 Gy RBE (zakres 55,8–74,4 Gy RBE). Nie odnotowano ostrej toksyczności 4 stopnia. U jednego z badanych zaobserwowano zaburzenia połykania 3 stopnia odnotowaną w 4. tygodniu terapii, która powróciła do wartości wyjściowej w tygodniu kolejnym. Wspomniany pacjent we wcześniejszym okresie przeszedł parotidektomię<sup>586</sup>, resekcją żuchwy, pełną ekstrakcją jamy ustnej oraz założono PEG. Procentowa mediana utraty masy ciała w wyniku terapii wynosiła 3% (tylko jeden badany doświadczył utraty masy ciała >10%). Żaden pacjent nie wymagał PEG, dożylnego nawadniania ani zastosowania płynnej diety. Autorzy podkreślają znaczenie terapii protonowej zastosowanej w leczeniu raka ślinianek przyusznych w eliminacji ryzyka ostrej toksyczności błony śluzowej. Opinią autorów konieczne jest przeprowadzenie badań porównujących zastosowanie terapii protonowej do konwencjonalnej radioterapii w leczeniu omawianego wskazania.

### **Dagan 2021**

Badaniem objęto 143 pacjentów (mediana wieku 60 lat, zakres 18–82) z diagnozą raka nosa i zatok leczonych terapią protonową (technika rozpraszania pasywnego) samodzielnie (n=26) lub jako terapia adjuwantowa po leczeniu chirurgicznym (n=117). Mediana dawki promieniowania dla 91% badanych wynosiła 73 Gy (1,2 GyRBE/frakcję). U badanych, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne zastosowano całkowitą resekcję (n=103) oraz częściową resekcję (n=14). 70% pacjentów otrzymywało równoczesną chemioterapię. Celem badania była ocena długoterminowej kontroli choroby, przeżycia oraz toksyczności. U zdecydowanej większości pacjentów (90%) występował rak w wysokim stadium zaawansowania T3 (n=35) oraz T4 (n=94). Mediana okresu obserwacji dla populacji ogólnej wynosiła 3,4 lata (zakres 0,1-12,5). Odsetek kontroli lokalnej 3-letniej oraz 5-letniej wyniósł 80%, kontroli lokalno-regionalnej – 78%, kontroli okolicy szyi (5-letnia) – 96%, natomiast odsetek przeżycia całkowitego – 59% dla wszystkich pacjentów ogółem. Mediana okresu wznowy odległej wynosiła 12,7 miesiąca (zakres: 2,7–115,9 mies.). 3-letni oraz 5-letni odsetek braku przerzutów odległych wyniósł kolejno: 76% i 71%. Odnotowano wznowę odległą występującą po 5 latach w następujących przypadkach: rak gruczołowato-torbielowaty (n=2), rak neuroendokrynni nieokreślony (n=1), niezróżnicowany rak nosa i zatok (n=1). Odsetek 3-letniego oraz 5-letniego przeżycia specyficznego dla przyczyny wyniósł kolejno 76% i 64%. Odnotowano 5 zgonów bezpośrednio lub pośrednio związanych z leczeniem (popromienna martwica kości n=3, martwica OUN n=1, zatorowość płucna n=1). Najczęstszymi zdarzeniami (11%) związanymi z późną toksycznością była martwica tkanek miękkich, popromienna martwica kości oraz wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego. Zaobserwowano także jednostronną utratę wzroku (3,5%),

---

<sup>586</sup> Operacja laryngologiczna polegająca na usunięciu całej ślinianki przyusznej.



występującą u badanych z wcześniejszym zajęciem oczodołu oraz martwicę OUN (6%) pacjentów. Odnotowano wtórne nowotwory (n=2) w postaci łagodnych oponiaków. Zaobserwowano 6 zdarzeń ostrej toksyczności 3. st., do których zaliczono konieczność zastosowania zgłębnika żołądkowego (n=5) oraz wystąpienie sepsy (n=1). Autorzy analizy podkreślają, że najlepszy wynik przeżycia całkowitego (87%) odnotowano w przypadku pacjentów, u których oprócz terapii protonowej zastosowano resekcję całkowitą guza. Należy również podkreślić, że u 60% leczonych terapią protonową w połączeniu z terapią indukcyjną lub równoczesną chemioterapią, u których choroba była w wysokim stadium zaawansowania, zaobserwowano wysoki odsetek przeżycia w dłuższym horyzoncie skorelowany z długotrwałą kontrolą lokalną.

### Dionisi 2019

Do retrospektywnego badania włączono 17 pacjentów. Celem była ocena powtórnego napromieniania terapią protonową w przypadku nawrotowego raka części nosowej gardła. W ramach leczenia zastosowano protonoterapię jednopolewą (ang. *single-field optimization*) (n=13) oraz (ang. *multi-field optimization*) (n=4), a u większości pacjentów protonoterapię wraz z chemioterapią (n=9). Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: 37-76 lat), natomiast mediana czasu obserwacji 10 miesięcy (zakres: 2-41 miesięcy). Mediana dawki wyniosła 60 Gy RBE (zakres: 30,6 – 66 Gy RBE). Uprzednio pacjenci leczeni byli radioterapią i chemioterapią. 18-miesięczna kontrola lokalna dla wszystkich pacjentów (n=17) wynosiła 66,6%, natomiast bez uwzględnienia pacjenta paliatywnego (n=16) – 72,9%. 18-miesięczne przeżycie całkowite dla wszystkich pacjentów (n=17) wyniosło 54,4%, a bez uwzględnienia pacjenta paliatywnego (n=16) – 59,3%. U 7 pacjentów nastąpił zgon. 4 pacjentów zmarło z powodu miejscowej progresji nowotworu odpowiednio po 6, 11, 14 i 22 miesiącach. 1 pacjent zmarł z powodu raka jamy ustnej i gardła po 10 miesiącach. 1 pacjent zmarł z powodu krwawienia o niepewnej przyczynie jednak zarejestrowano to jako nawrót. 1 pacjent zmarł z innych powodów po 6 miesiącach. Do najczęstszych objawów toksyczności ostrej 1. i 2. stopnia należało zapalenie śluzówki (n=4, n=3), a toksyczności późnej 2. stopnia: martwica tkanek miękkich (n=2) i zapalenie ucha środkowego (n=2). Działaniem niepożądanym toksyczności późnej 3. stopnia był ubytek słuchu u 3 pacjentów. Nie zaobserwowano ostrej toksyczności stopnia 3., 4. i 5. oraz późnej stopnia 4. 1 pacjent zmarł z powodu pęknięcia tętnicy szyjnej co zakwalifikowano do późnej toksyczności 5. stopnia.

### Fan 2020

Do badania włączono kolejno 86 pacjentów (68 wcześniej nienapromienianych i 18 powtórnie napromienianych), którzy leczeni byli protonoterapią (mediany dawek odpowiednio 70Gy i 67Gy RBE) w przypadku nowotworów jamy nosowej i zatok przynosowych. Protonoterapia miała dwie formy: konformalna radioterapia protonowa 3D (ang. *3D conformal proton technique*, 3DCPT), którą leczono 40 (47%) pacjentów (w tym 30 (44%) pacjentów wcześniej nienapromienianych) oraz terapia protonowa z modulacją intensywności (ang. *intensity-modulated proton therapy*, IMPT), którą zastosowano u 46 (53%) pacjentów (w tym u 38 (56%) pacjentów wcześniej nienapromienianych). Mediana czasu obserwacji wynosiła 23,4 miesiąca (zakres 1,7-69,3 miesiąca) dla wszystkich pacjentów oraz 28,1 miesiąca (zakres 2,3-69,3 miesiąca) wśród żyjących pacjentów.

Dwuletnia kontrola miejscowa, kontrola odległa, przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite wyniosły odpowiednio: 83% (95% CI, 73–94%), 84% (95% CI, 75–95%), 74% (95% CI, 63–87%) i 81% (95% CI, 71–92%) dla osób nienapromieniowanych oraz 77% (95% CI, 57–100%), 80% (95% CI, 62–100%), 54% (95% CI, 34–87%) i 66% (95% CI, 46–92%) w przypadku pacjentów poddanych ponownemu napromienianiu. IMPT u pacjentów nienapromieniowanych, w porównaniu z 3DCPT, znacząco poprawił kontrolę lokalną (91% vs 72%; p<0,01) i niezależnie przewidywaną kontrolę lokalną [HR, 0,14 (95% CI, 0,03-0,66)].

16 pacjentów, którzy nie byli wcześniej napromieniani (24%) doświadczyło ostrej toksyczności stopnia 3., trzech (4%) doświadczyło późnej toksyczności stopnia 3. (popromienna martwica kości, utrata wzroku, martwica tkanek miękkich). U pacjentów ponownie napromienianych, 11% doświadczyło późnej toksyczności 3. stopnia (ból twarzy, martwica mózgu). Pacjenci po ponownym napromienianiu mieli więcej przypadków radionekrozy (martwicy popromiennej) stopnia 1–2 niż pacjenci nienapromieniani (mózg: 33% vs. 7%; popromienna martwica kości: 17% vs 4%). Nie stwierdzono ani toksyczności ostrej ani późnej 4. i 5. stopnia spowodowanej RT.

## Frank 2015

Badanie typu opis serii przypadków obejmowało 15 pacjentów z nowotworami głowy i szyi włączanych kolejno prospektywnie według protokołu. 10 (67%) pacjentów miało raka płaskonabłonkowego a 5 (33%) raka gruczołowo-torbielowatego. Pierwotne guzy płaskonabłonkowe zlokalizowane były w części ustnej gardła (n=8), części nosowej gardła (n=1) i a także o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu z przerzutami do szyjki macicy (n=1). Nowotwory gruczołowo-torbielowe były zlokalizowane w części nosowej gardła (n=3) lub zatokach przynosowych (n=2). W badaniu oceniano pacjentów leczonych terapią protonową z modulowaną intensywnością dawki z optymalizacją wielopolową (MFO IMPT). 12 pacjentów przyjmowało równoczesną chemioterapię. Dawka promieniowania dla pacjentów otrzymujących chemioradioterapię i wyłącznie radioterapię wynosiła odpowiednio 70 Gy i 66 Gy. Energia wiązki protonowej podczas leczenia wahał się od 72,5 do 221,8 MeV. Wszyscy pacjenci ukończyli leczenie MFO-IMPT bez konieczności przerw w leczeniu i bez konieczności hospitalizacji. Nie było zgonów związanych z leczeniem, a przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres: 20-35) całkowity odsetek całkowitej odpowiedzi klinicznej wynosił 93,3% (95%, przedział ufności 68,1% do 99,8%). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres: 20-35) 10 pacjentów z SCC i 4 z 5 pacjentów z ACC doświadczyło całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR); jeden pacjent z ACC, który był ponownie napromieniany z powodu nawrotu guza zatoki przynosowej, osiągnął częściową odpowiedź. W badaniu oceniano wyłącznie ostrą toksyczność. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem (tj. toksyczności stopnia 5) i a pacjenci nie wymagali hospitalizacji. Kserostomia wystąpiła u wszystkich 15 pacjentów: stopień 1 – dziesięciu pacjentów, stopień 2 – czterech pacjentów i stopień 3 – jeden pacjent. Tylko u 1 pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane 4. stopnia –wymioty.

## Gadkaree 2019

Do retrospektywnego badania typu serii przypadków włączono 12 pacjentów (wiek >60 lat: n=5, wiek <60 lat: n=7) z rakiem gruczołowo-torbielowatym nosogardła z zajęciem podstawy czaszki leczonych radioterapią w latach 2000-2016. U zdecydowanej większości pacjentów (n=9) zastosowano terapię protonową, dwóch spośród badanych nie miało sklasyfikowanej metody leczenia, natomiast jeden pacjent był poddany IMRT. U większości badanych (n=10) nowotwór był w T3 oraz T4 stadium zaawansowania, z zajęciem podstawy czaszki. Zastosowano następujące metody leczenia: radioterapię (n=4), radioterapię z chemioterapią (n=6) oraz chemioterapię z radioterapią i leczeniem chirurgicznym (n=2). Przeważająca większość badanych poddana była radioterapii protonowej (n=10). Zakres dawki promieniowania dla populacji ogólnej wynosił 50-76 Gy. U żadnego z pacjentów nie odnotowano nacieku naczyń limfatycznych, natomiast u 3 badanych wystąpił nacieki przestrzeni okołonerwowej. Odnotowano 2 przypadki przerzutów do szyi. Spośród 5 badanych, których okres obserwacji wynosił  $\geq 10$  lat dwóch (40%) zmarło (jeden zgon spowodowany był naciekiem przestrzeni okołonerwowej, natomiast u drugiego pacjenta nastąpił nawrót choroby po napromienianiu). Zaobserwowano 2 przypadki toksyczności związanej z leczeniem: osteoradionekrozę wyrostka sutkowatego oraz popromienne złamanie kręgosłupa. U pacjentów, u których wystąpiła toksyczność związana z leczeniem zastosowana była radioterapia protonowa wraz z chemioterapią. Odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego oraz 5-letniej kontroli loko-regionalnej wyniósł kolejno 75% oraz 50%. Autorzy badania podkreślili, że u badanych z rakiem gruczołowo-torbielowatym nosogardła z zajęciem podstawy czaszki wystąpiły stosunkowo dobre wskaźniki przeżycia mimo dużego stopnia złośliwości i w związku z tym konieczne są dalsze badania z większą próbą, potwierdzające uzyskane wyniki.

## Grant 2015

Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów pediatrycznych (mediana wieku: 14 lat (zakres 6-18 lat)) z nowotworami gruczołów ślinowych, którzy leczeni byli protonoterapią (PRT) (n=13) lub radioterapią fotonowo-elektronową (X/E RT) (n=11) w jednej instytucji w latach 1996-2014. Mediana czasu obserwacji wynosiła 35 miesięcy (zakres 2-218 miesięcy) dla całej kohorty, 8 miesięcy (2-48 miesięcy) dla pacjentów leczonych PRT a 92 miesiące (2-218 miesięcy) dla pacjentów leczonych X/E RT.

Oceniono toksyczność ostrą po radioterapii. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zapalenia skóry w 2. i 3. Stopnia (p=1,00) lub zapalenia ucha zewnętrznego (p=0,58) między obiema grupami. Jednak grupa leczona X/E RRT doświadczyła istotnie większego zapalenia błony śluzowej stopnia 2./3. w porównaniu z grupą PRT (91% vs 46%; p<0,05). Dodatkowo, zwiększona częstość

występowania dysfagii w grupie RT fotonowo-elektronowej (27% vs 0% w grupie PRT;  $p=0,08$ ) oraz zwiększona utrata masy ciała podczas leczenia w grupie RT fotonowo-elektronowej (-5,3% wartość wyjściowa w porównaniu z +1,2% wartości wyjściowej w grupie PRT;  $p=0,13$ ) wykazywała tendencję do istotności. Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia. Autorzy wykazali, korzystne wyniki związane z toksycznością ostrą, jednakże konieczna jest, długookresowa obserwacja w celu oceny toksyczności później oraz przeżycia.

### **Grant 2020**

W badaniu wykorzystano retrospektywnie dane z jednoośrodkowego badania kohortowego. Do analiz włączono 71 pacjentów z rakiem ustnej części gardła, którzy leczeni byli z zamiarem radykalnym z wykorzystaniem IMPT dla których dostępne były dane z kwestionariusza samooceny zaburzeń połykania MDADI (ang. *M.D. Anderson Dysphagia Inventory*) – przynajmniej jeden kwestionariusz przed i jeden po leczeniu. Okres obserwacji przedmiotowej analizy wynosił 2 lata (24 mies.). Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (zakres: 37-84 lata). 21% pacjentów otrzymywało indukcyjną terapię systemową. Protonoterapia wykonywana była techniką modulowanego natężenia. Dawka na masę guza i margines wynosiła 66-70 Gy. Dawka na obszary elektywne (ang. *elective volumes*) 54-63 Gy. 72% pacjentów ( $n=51$ ) otrzymywało jednoczesną terapię systemową. W badaniu oceniano jakość życia u pacjentów leczonych IMPT w odniesieniu do oceny zaburzeń połykania z wykorzystaniem kwestionariusza MDADI. Wartość 0 uzyskana w kwestionariuszu oznacza jakość życia całkowicie nieakceptowaną przez chorego, przy czym wartość 100 oznacza jakość życia bardzo dobrą. W badaniu raportowano poprawę jakości życia związaną z funkcją połykania od 10. tygodnia okresu obserwacji, postępującą stopniowo aż do 1 roku okresu obserwacji. Przed leczeniem złą jakość życia (poniżej 60 pkt.) związaną z funkcją połykania raportowało 5,6% pacjentów, w 6. tygodniu leczenia 61,2% pacjentów. Następnie wartość ta ulegała obniżeniu: 19,1% pacjentów w 10. tygodniu okresu obserwacji, 13,00% pacjentów w 6. mies. okresu obserwacji, 13,5% pacjentów w 1. roku obserwacji i 11,1% pacjentów w 2. roku obserwacji.

Porównanie pomiędzy pacjentami, u których odnotowano ponad 20 pkt. spadek w skali MDADI w porównaniu do poziomu wyjściowego w 2. roku okresu obserwacji wykazało istotną różnicę w odniesieniu do stopnia zaawansowania nowotworu T. Spadek > 20 pkt. w skali MDADI raportowano u 57,1% pacjentów T3/T4 w porównaniu do 24,1% pacjentów T1/T2 ( $p=0,048$ ). Nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do płci, pierwotnej lokalizacji, stopnia zaawansowania, stopnia zaawansowania N. W badaniu raportowano również odsetek pacjentów, u których wymagane było zastosowanie żywienia pozajelitowego PEG (przezskórna endoskopowa gastrostomia), średnią procentową utratę masy ciała w porównaniu do poziomu wyjściowego oraz stopień toksyczności u pacjentów, u których wykonano test oceny dysfagii z wykorzystaniem baru i dynamicznego obrazowania.

### **Hanania 2021**

W badaniu retrospektywnym z prospektywną oceną ostrej toksyczności wzięło udział 72 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem gruczołów ślinowych. Celem była ocena toksyczności i kontroli choroby. Mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: 23-87). Pacjenci z pierwotnym ( $n=52$ ) lub wtórnym ( $n=19$ ) nowotworem zostali poddani leczeniu techniką rozpraszania pasywnego PSPT (ang. *passively scattered proton therapy*) – 19 pacjentów oraz techniką modulowanej intensywności IMPT (ang. *intensity modulated beam proton therapy*) – 53 pacjentów. Terapię protonową z chemioterapią zastosowano u 26 pacjentów, natomiast leczenie adjuwantowe i definitywne odpowiednio u 63 i 9 osób. Mediana dawki wynosiła 64 Gy RBE, a mediana obserwacji 30 miesięcy (zakres: 3-94 miesiące). W wyniku zastosowania terapii u 8 pacjentów wystąpiły przerzuty odległe do: płuc ( $n=5$ ), kości ( $n=3$ ), wątroby ( $n=2$ ), mózgu ( $n=2$ ). U 1 pacjenta wystąpił przerzut do podniebienia. Przeżycie całkowite 2-letnie i 5-letnie wynosiło odpowiednio 89% (95% CI 76%-95%) i 81% (95% CI 66%-90%). 2-letnia i 5-letnia kontrola lokalna wyniosła 96% (95% CI 85%-99%), natomiast 2-letnie przeżycie wolne od progresji choroby 77% (95% CI 62%-87%). Najczęściej występującą toksycznością ostrą 1., 2. i 3. stopnia zaobserwowano zapalenie skóry (odpowiednio:  $n=5$ ,  $n=52$ ,  $n=15$ ). Zwłóknienie skóry było najczęstszym objawem występowania toksyczności późnej 1. i 2. stopnia ( $n=18$ ,  $n=2$ ).

## Jiri 2020

Retrospektywna seria przypadków obejmowała 43 pacjentów leczonych z powodu raka nosogardzieli za pomocą IMPT. Jednakże w badaniu istnieje rozbieżność w zakresie raportowanej liczby pacjentów tj. zarówno w metodologii, wynikach jak i tabelach pojawia się liczba 40 lub 43 – bez wyjaśnienia przyczyn tychże rozbieżności. Mediana wieku wynosiła 47 lat (zakres: 22,8-73,2), a większość pacjentów miała miejscowo zaawansowane guzy (pacjenci w stadium II – 8/43 (18,5%), III – 18/43 (44,2%); IVA – 10/43 (23,3%); IVB – 4/43 pacjentów (14%). Mediana dawki całkowitej wyniosła 74 GyE (zakres: 70–76 GyE) w 37 frakcjach (zakres 35–38). Jednocześnie chemioterapię zastosowano u 34 (85%) pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 miesiące (zakres 1,5–62). Dwuletnie przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS) i kontrola miejscowa (LC) wyniosły odpowiednio 80%, 75% i 84%. Ostra toksyczność była ogólnie łagodna pomimo dużych objętości docelowych i jednocześnie stosowanej chemioterapii, przy czym toksyczność skórna i dysfagię zgłaszano jako najczęstsze ostre działania niepożądane. W czterech przypadkach z 43 (10%) konieczne było założenie przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG). Poważną późną toksyczność (>st. 3. RTOG) zaobserwowano u dwóch pacjentów (5%) (dysfagia i martwica mózgu). Autorzy wskazują, że IMPT u pacjentów z rakiem nosogardzieli jest dobrą opcją z występującą łagodną toksycznością ostrą. Dozymetria planów leczenia jest wg autorów dość pozytywna, a wyniki leczenia obiecujące pomimo wysokiego odsetka pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą. Terapię protonową należy rozważyć u młodych pacjentów lub u pacjentów z zaawansowaną chorobą w pobliżu narządów krytycznych z znaczącym ryzykiem poważnej toksyczności.

## Lin 1999

Do prospektywnego badania zakwalifikowano 16 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem części nosowej gardła, którzy poddani zostali radioterapii fotonowej (n=16), protonoterapii (n=16) oraz brachyterapii (n=4). Uzupełnieniem leczenia było zastosowanie chemioterapii u 12 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 54,4 lata, a okres obserwacji 23,7 miesiące (zakres: 4-47 miesięcy). U 3 pacjentów zaobserwowaną miejscowy nawrót choroby, a u 6 pacjentów zaawansowany nawrót choroby. Nie stwierdzono przerzutów do innych narządów. Wśród leczonych pacjentów 7 zmarło, w tym: 6 pacjentów z powodu miejscowej regresji choroby oraz 1 pacjent z powodu współistniejącej choroby miesiąc po zakończeniu radioterapii protonowej. 2-letnia kontrola lokalna oraz przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło 50%. 2-letnie przeżycie całkowite z optymalnym i suboptymalnym pokryciem dawki wynosiło odpowiednio: 83% i 17%. W badaniu zaobserwowano następujące objawy toksyczności: nasilenie suchości w ustach, rumień skóry, szumy w uszach, zapalenie ucha, martwicę kości oraz przewlekłe owrzodzenie części nosowej gardła.

## Manzar 2020

Do badania włączono 305 pacjentów (mediana wieku: 61 lat (zakres 40-88 lat) z rakiem ustnej części gardła z histologią płaskonabłonkową, leczonych definitywnie lub uzupełniająco metodą terapii protonowej z modulacją intensywności (IMPT) (n=46) lub wolumetrycznej modulowanej terapii łukowej (VMAT) (n=259) w okresie od kwietnia 2013 r. do maja 2018 r. (mediana czasu obserwacji: 12 miesięcy dla IMPT i 30 miesięcy dla VMAT). 1-roczone przeżycie całkowite nie różniło się znacząco pomiędzy technologiami (92,6% IMPT vs 91,3% VMAT; p=0,98).

Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną ocenę przy użyciu kwestionariuszy z wynikami zgłaszanymi przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) (EORTCQLQ-H&N35). Wyniki PROs po radioterapii wskazywały na zmniejszony kaszel (p=0,003), zmniejszone zapotrzebowanie na suplementy diety (p=0,04) i mniejsze zaburzenia smaku (p=0,007) w przypadku IMPT w porównaniu do VMAT. W całej kohorcie ocena punktów końcowych PROs nie wykazała istotnych różnic w odniesieniu do bolesności jamy ustnej, bólu, przełykania, suchości w ustach, lepkiej śliny, złego samopoczucia lub utraty wagi (p>0,1) pomiędzy badanymi grupami. Stratyfikacja *a priori* ujawniła inne domeny w których zaobserwowano lepsze wyniki u pacjentów leczonych IMPT. Raportowano poprawę w odniesieniu do następujących domen: funkcja połykania (p=0,009), złe samopoczucie (p=0,025), zaburzenia smaku (p=0,034) i zapotrzebowanie na suplementy diety (p=0,009) podczas leczenia IMPT. Pacjenci leczeni definitywnie IMPT zgłaszali wszystkie powyższe (p<0,028), a także mniejszą potrzebę karmienia przez zgłębnik (p=0,027) i istotną poprawę połykania (p=0,058). Uzupełniająca IMPT wiązała się z mniejszymi

zaburzeniami smaku i mniejszą częstotliwością kaszlu ( $p < 0,003$ ). Pacjenci otrzymujący wyłącznie RT zgłaszali mniejsze zaburzenia smaku ( $p = 0,021$ ), rzadziej występujący kaszel ( $p = 0,0002$ ) i tendencję do mniejszej utraty masy ciała ( $p = 0,068$ ), ale pogorszenie polykania ( $p = 0,024$ ) po IMPT.

Przedstawiono również wyniki toksyczności ocenianej przez świadczeniodawcę. IMPT wiązała się z niższą potrzebą założenia PEG (OR=0,27; 95%CI: 0,12-0,59;  $p = 0,001$ ) i rzadszą hospitalizacją 60 dni po RT (OR=0,21; 95%CI: 0,07-0,6;  $p < 0,001$ ), przy czym analiza podgrup wykazała największe korzyści u pacjentów leczonych definitywnie lub z jednoczesną chemioradioterapią. IMPT wiązała się ze względnym zmniejszeniem ryzyka o 22,3% w przypadku stosowania farmaceutyków pod koniec leczenia.

### **McDonald 2016**

Do badania włączono 40 pacjentów z pierwotnym nowotworem złośliwym części nosowej gardła, jamy nosowej lub zatok przynosowych leczonych przy użyciu: terapii protonowej (PRT) ( $n = 14$ ; mediana wieku: 46,7 lat (zakres 16-71 lat)) lub radioterapii z modulacją intensywności (IMRT) ( $n = 26$ ; mediana wieku: 54,1 lata (zakres 22-77 lat)). Oceniane punkty końcowe dot. toksyczności obejmowały porównanie wartości w trakcie zakończenia napromieniania do wartości ocenianych 1 miesiąc i/lub 3 miesiące po napromieniowaniu.

W analizie jednowymiarowej, PRT, w porównaniu do IMRT, wiązała się z niższym wskaźnikiem potrzeby założenia rurki gastrostomijnej po zakończeniu radioterapii ( $p < 0,001$ ) i 3 miesiące po radioterapii ( $p = 0,004$ ), a także z mniejszym zapotrzebowaniem na środki przeciwbólowe po zakończeniu radioterapii ( $p < 0,001$ ) i miesiąc po radioterapii ( $p = 0,046$ ) oraz z mniejszą utratą masy ciała (wskaźnik:  $> 10\%$  utrata masy ciała) ( $p = 0,020$ ).

W modelu wieloczynnikowym obejmującym zmienne współistniejące z równoczesną chemioterapią i zajęciem węzłów chłonnych, terapia protonowa wiązała się z mniejszym zapotrzebowaniem na farmaceutyki (PRT vs IMRT: OR=0.09 95%CI (0,01-0,57);  $p = 0,006$ ) oraz niższym wskaźnikiem uzależnienia od gastrostomii po zakończeniu radioterapii (PT vs IMRT: OR=0.03 95%CI ( $< 0,01-0,15$ );  $p < 0,001$ ).

### **Morimoto 2014**

Do retrospektywnego badania włączono 57 pacjentów ze zdiagnozowanym pierwotnym nowotworem głowy i szyi. Średnia wieku wynosiła 55 lat. Pacjenci leczeni byli w okresie od kwietnia 2003 r. do grudnia 2009 r.: 47 (82,5%) pacjentów za pomocą protonoterapii (65,0 GyE/70,0 GyE/70,2 GyE) oraz 10 (17,5%) pacjentów radioterapią wiązką jonów węgla (57,6 GyE/60,8 GyE/70,2 GyE). U pacjentów leczonych terapią protonową odpowiedź całkowitą (CR, *ang. complete response*) i częściową (PR, *ang. partial response*) uzyskano odpowiednio u 2 i 21 pacjentów. U 24 pacjentów odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako chorobę stabilną (SD, *ang. stable disease*). W okresie obserwacji miejscowy nawrót lub regresję choroby zaobserwowano u 1 pacjenta z odpowiedzią całkowitą, 9 pacjentów z PR i 12 pacjentów z SD. W grupie PR nie zaobserwowano przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe zaobserwowano u 2 pacjentów z CR, 8 pacjentów z PR i 10 pacjentów z SD. U pacjentów leczonych wiązką jonów węgla CR i PR osiągnięto odpowiednio u 1 i 4 pacjentów. U 5 pacjentów odpowiedź oceniono jako SD. Nie zaobserwowano progresji choroby. W okresie obserwacji u 3 chorych stwierdzono wznowę lub miejscową progresję nowotworu. Przerzuty do sąsiednich węzłów chłonnych oraz odległych wystąpiły odpowiednio u 2 i 4 pacjentów. 3-letnie przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło odpowiednio: 60% i 55%. 2 pacjentów leczonych za pomocą jonów węgla, zmarło. Głównym powikłaniem toksyczności późnej 2., 3. i 4. stopnia po zastosowaniu protonoterapii oraz jonów węgla było zapalenie nerwu wzrokowego. Zapalenie błon śluzowych i zapalenie skóry 2. stopnia było najczęściej występującą toksycznością ostrą. Nie zaobserwowano ostrej toksyczności 3. i 4. stopnia.

### **Nakajima 2021**

W retrospektywnej analizie serii przypadków pacjentów z nowotworem złośliwym jamy nosowej i zatok przynosowych (T1-4bN0-2M0) oceniano skuteczność i toksyczność stosowania terapii protonowej techniką skanowania punktowego. Dawka wynosiła zazwyczaj 60 GyRBE w 15 frakcjach lub 60,8 GyRBE w 16 frakcjach w przypadku czerniaka błon śluzowych i 70,2 GyRBE w 26 frakcjach

w przypadku innych podtypów histologicznych. Spośród 62 włączonych pacjentów z jednego ośrodka, najczęstszymi podtypami histologicznymi nowotworów był czerniak błon śluzowych (35%), rak płaskonabłonkowy (27%), rak gruczołowo-torbielowaty (16%) i nerwiak węchowo zarodkowy (10%). Większość pacjentów miało miejscowo zaawansowane stadium nowotworu (T3: 42% i T4: 53%). Guzy nieleczone i pooperacyjne guzy nawrotowe stanowiły odpowiednio 73% i 27%. Żaden pacjent nie miał wcześniejszej wykonanej radioterapii. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17 miesięcy (zakres: 6-66) dla wszystkich pacjentów i 21,5 miesiąca (zakres: 6-66) dla pacjentów, którzy przeżyli. Wskaźniki 2-letniej LC, przeżycia wolnego od progresji i OS dla wszystkich pacjentów ogółem wyniosły odpowiednio 92%, 50% i 76%. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że OS jest istotnie wyższy w przypadku raka gruczołowo-torbielowatego i nerwiaka niedojrzałego węchowego niż w innych nowotworach. Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4 i 5 stopnia. W zakresie ostrej toksyczności najczęściej raportowano zapalenie skóry i błon śluzowych. W zakresie późnej toksyczności, łącznie 16 zdarzeń stopnia 3. zaobserwowano u 12 pacjentów (19%). Wszyscy pacjenci ukończyli zaplanowane frakcje PRT bez konieczności przerwania leczenia z powodu toksyczności. Nie zaobserwowano późnej toksyczności stopnia 5. Należy wspomnieć, że pacjenci z guzami obejmującymi lub w pobliżu nerwu wzrokowego byli informowani o możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia po PRT i wyrażali zgodę na leczenie. Dziewięciu pacjentów doświadczyło upośledzenia wzroku; najbardziej częstą przyczyną była zaćma. U jednego pacjenta rozwinęła się jednostronna ślepotą 34 miesiące po PRT z powodu neuropatii wzrokowej 4. stopnia.

Autorzy zaobserwowali niskie wskaźniki ciężkiej toksyczności zarówno ostrej, jak i późnej. Możliwe wyjaśnienia tego obejmują nie tylko stosowanie PRT, ale także dodatkowego urządzenia, zwanego PSAS, który składa się z pochłaniacza energii i kolimatora, co powoduje wysoki spadek półcieni bocznych. To urządzenie może pomóc w poprawie dystrybucji dawki, zwłaszcza w płytkich regionach. Dodatkowo udział zespołu otolaryngologicznego i stomatologicznego od początku leczenia aż do okresu po terapii protonowej mógł przyczynić się do zmniejszenia toksyczności. Autorzy wskazują na potrzebę większej liczby dowodów z dalszych badań, aby ustalić miejsce PRT jako standardowego leczenia dla pacjentów z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych.

### **Pasalic 2020**

Do badania włączono 64 pacjentów z guzem jamy nosowej lub zatok przynosowych. U wszystkich pacjentów uzyskano potwierdzenie histopatologiczne. Mediana wieku pacjentów wynosiła 55 lat (rozstęp międzykwartyłowy: 15-89 lat). 20,3% (n=13) pacjentów przed protonoterapią otrzymało radioterapię na obszar głowy i szyi, 68,8% (n=44) pacjentów leczonych było chirurgicznie a 26,6% (n=17) otrzymało uprzednio chemioterapię. Wszyscy pacjenci (n=64) otrzymali protonoterapię. Mediana dawki u pacjentów leczonych z zamiarem radykalnym wynosiła 66 CGE (zakres: 60–70), z kolei u pacjentów leczonych protonoterapią pooperacyjnie: 60 CGE (zakres: 54–70). Jednocześnie chemioterapię otrzymywało 62,5% (n=40) pacjentów. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 33 mies. (rozstęp międzykwartyłowy: 10-52 mies.). Pierwszorzędowe punkty końcowe badania obejmowały ostrą i późną toksyczność ocenianą przez lekarzy (ang. *physician-reported toxicities*) oraz jakość życia ocenianą przez pacjentów (ang. *patient reported outcomes*). W badaniu porównywano (średnie wartości przed leczeniem, w trakcie leczenia – faza ostra, w fazie podostrej  $\leq$  90 dni od protonoterapii, fazie przewlekłej  $>$  90 dni od protonoterapii) wyniki następujących zwalidowanych kwestionariuszy: MD Anderson Symptom Inventory– Head and Neck (MDASI-HN), MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI), Functional Assessment of Cancer Therapy–Head and Neck (FACT-HN), Xerostomia-Related Quality of Life Scale (XeQoLS)

Skuteczność: 3-letnia kontrola lokalna, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od choroby i kontrola przerzutów odległych (ang. *distant metastases control*, DMC) w grupie pacjentów leczonych protonoterapią wynosiła odpowiednio 88%, 82%, 76% i 87%. Analiza w podgrupach pacjentów z diagnozą *de novo* i diagnozą nawrotu (ang. *recurrent diagnosis*) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy podgrupami w odniesieniu do żadnego z ww. punktów końcowych.

Bezpieczeństwo: Najczęstsze zdarzenia ostrej toksyczności oceniane przez lekarzy (ang. *physician-reported toxicities*) obejmowały: zapalenie skóry (95%), ból (77%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (75%) i kserostomię (57%). Raportowane w badaniu zdarzenia ostrej toksyczności stopnia 3. to popromienne zapalenie skóry (20%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (11%), ból (6%), dysfagia

(6%), mdłości/wymioty (5%), odwodnienie (2%), krwawienie z nosa (2%), i widzenie niewyraźne (2%); W badaniu nie odnotowano zdarzeń ostrej toksyczności stopnia 4. i 5. Żywienia z zastosowaniem zgłębnika (ang. *feeding tube*) wymagało 4 pacjentów (6%) w fazie ostrej i podostrej.

W badaniu nie odnotowano przewlekłej (>90 dni po przebytej protonoterapii) toksyczności ocenianej przez lekarzy stopnia 3.-4. Późna zmiana neurologiczna obejmowała zaburzenia odczuwania smaku stopnia 2. utrzymująca się u jednego pacjenta.

Jakość życia: Najwyższą średnią różnicę punktów oceniających symptomy pomiędzy poziomem wyjściowym a poziomem podczas protonoterapii (faza ostra) odnotowano w kwestionariuszu MDASI-HN w odniesieniu do: bólu ust/gardła (różnica +1,88;  $p < 0,01$ ), trudności z połykaniem/przeżuwaniem (różnica +1,48;  $p < 0,01$ ), posmaku (różnica +1,46;  $p < 0,01$ ). Istotnej statystycznie różnicy nie odnotowano w odniesieniu do zmiennych: dławienie/kaszel, zatwardzenie, głos/mowa, niespokojny sen, zmęczenie, senność, uczucie smutku, przygnębienie, drętwienie lub mrowienie, ból, pamięć, płytki oddech.

Nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany w wynikach leczenia ocenianych przez pacjentów (PROs) pomiędzy poziomem wyjściowym a fazą przewlekłą (>90 dni po zakończeniu protonoterapii) z zastosowaniem zwalidowanych kwestionariuszy XeQoLS, MDADI, FACT-HN.

W kwestionariuszu XeQoLS (niższe wyniki korespondują z lepszą jakością życia) odnotowano istotne klinicznie pogorszenie w fazie ostrej i podostrej okresu obserwacji w odniesieniu do raportowanej przez pacjentów kserostomii, funkcjonowania fizycznego, bólu, cierpienia psychicznego (ang. *psychological distress*) i funkcjonowania społecznego.

Podobnie w kwestionariuszu MDADI (wyższe wartości korespondują z lepszą funkcją połykania) w podskali MDADI *Physical Subscale* raportowano istotne klinicznie pogorszenie od poziomu wyjściowego (średnia: 90,56; zakres: 37,50–100) do poziomu w trakcie fazy ostrej (różnica -11,42;  $p < 0,0001$ ) i podostrej (różnica -10,08;  $p = 0,0001$ ).

W kwestionariuszu FACT w podskali FACT HN-Subscale (wyższe wartości korespondują z lepszą jakością życia) raportowano klinicznie istotne pogorszenie wartości wyjściowych (średnia: 3,24; zakres: 0,7–4,0) w porównaniu do fazy ostrej (różnica -0,56;  $p < 0,0001$ ) i podostrej (różnica -0,42;  $p = 0,002$ ).

Podobnie w domenie ogólnej kwestionariusza FACT (FACT Global Score) (wyższe wartości korespondują z lepszą jakością życia) raportowano istotne klinicznie pogorszenie średnich wartości odnotowywanych przed leczeniem (średnia: 3,20; zakres: 1,54–4,0) w porównaniu do fazy ostrej (różnica: -0,35;  $p = 0,0002$ ) i podostrej (różnica -0,26;  $p = 0,022$ ),

Analiza w podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii na obszar szyi wykazała brak istotnej klinicznie różnicy dla porównania wyników kwestionariuszy przed leczeniem vs w fazie ostrej, podostrej i przewlekłej.

## **Romesser 2016**

Do badania włączono kolejno 92 pacjentów z nawrotowym rakiem głowy i szyi [lokalizacja: część ustna gardła  $n = 17$  (18,5%), jama nosowa/zatoki przynosowe  $n = 12$  (13,0%), jama ustna  $n = 12$  (13,0%), ślinianki  $n = 11$  (12,0%), krtań/ gardło dolne  $n = 10$  (10,9%), część nosowa gardła  $n = 9$  (9,8%), inne  $n = 21$  (22,8%)] leczonych protonoterapią z intencją wyleczenia. Wszyscy pacjenci leczenia byli wcześniej radioterapią wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiotherapy*, EBRT) [liczba wcześniejszych EBRT: jedna:  $n = 76$  (82,6%), dwie:  $n = 13$  (14,1%),  $\geq$  trzech  $n = 3$  (3,2%)], a 45 (48,9%) również chemioterapią. 1-rocza kontrola loko-regionalna, przeżycie całkowite i przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *freedom from distant metastasis*) wynosiły odpowiednio: 25,1%, 65,2% i 84,0%.

Liczba pacjentów uwzględnionych w ocenie toksyczności była zróżnicowana i zależna od: dostępności danych pacjentów przyjętych w trakcie leczenia, posiadanej przez pacjentów założonej rurki gastrostomijnej lub objawów przed leczeniem czy też dostępności danych dotyczących toksyczności dla pacjentów z okresem obserwacji >90 dni (toksyczność późna). Najczęściej obserwowaną toksycznością ostrą stopnia 1. i 2.: zapalenie skóry (odpowiednio: 38/91 pacjentów (41,8%) i 40/91 pacjentów (44,0%)), stopnia 3: zapalenie błony śluzowej (9/91 pacjentów (9,9%)). Nie zaobserwowano toksyczności ostrej 4. lub 5. stopnia. Najczęściej raportowaną toksycznością późną stopnia 0 było:

krwawienie (67/69 pacjentów (97,1%)), stopnia 1.: kserostomia (26/69 pacjentów (37,7%)), stopnia 2.: szczękoscisk (4/65 pacjentów (6,2%)), a stopnia 3.: dysfagia (4/56 pacjentów (7,1%)). Odnotowaną tylko jedną toksyczność późną stopnia 4.: związana ze skórą (5/69 pacjentów (7,2%)) i jedną stopnia 5.: krwawienie (2/69 pacjentów (2,9%)).

### **Sharma 2018**

Do prospektywnego badania zakwalifikowano 64 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem ustnej części gardła, którzy byli leczeni za pomocą terapii wiązki ołówkowej (PBS) oraz radioterapią IMRT poprzez terapię łukiem z modulacją wolumetryczną VMAT oraz chemioterapią (jako uzupełnienie leczenia). Mediana wieku pacjentów dla PBS wynosiła 60 lat, a dla VMAT – 58 lat. Mediana zastosowanej dawki była równa 62,6 Gy (VMAT) oraz 61,7 Gy (PBS). Zaobserwowano, że pacjenci leczeni za pomocą PBS mieli znacznie mniejsze stężenie dawki promieniowania do prawidłowych struktur niż pacjenci otrzymujący VMAT co miał znaczny wpływ nie tylko na skuteczność leczenia, ale również na jakość życia, gdzie objawy występowania kserostomii były znacznie rzadsze po zastosowaniu PBS niż VMAT w wielu punktach czasowych (3, 6 i 12 miesięcy). Na podstawie analizy globalnego wyniku kwestionariusza EORTC w badaniu raportowano wyższą poprawę (wyższe wyniki kwestionariusza korespondują z wyższą jakością życia) jakości życia pacjentów poddanych protonoterapii w porównaniu do pacjentów leczonych IMRT (średnia wartość w kwestionariuszu dla globalnego wyniku w 6. mies. wynosiła VMAT: 73,2 vs. PBS: 83,3;  $p=0,09$ ). Istotnie statystycznie różnice na korzyść protonoterapii odnotowano również w domenie „pełnienie ról społecznych” (ang. *role function*) w 6. i 12 mies. (odpowiednio VMAT: 76,3 vs. PBS: 96,3 PBS,  $p=0,0008$  oraz VMAT: 78,8 vs. PBS: 97,9,  $p=0,041$ ). Nie stwierdzono ani toksyczności ostrej ani późnej 4. i 5. stopnia spowodowanej RT.

### **Sio 2016**

W badaniu prospektywnym (pacjenci włączeni z dwóch rejestrów IMPT i IMRT) wzięło udział 81 pacjentów z nowotworem ustnej części gardła, u których porównano 2 schematy leczenia: radioterapię protonową skojarzoną z chemioterapią (chemo-IMPT,  $n=35$ ) i radioterapię fotonową IMRT skojarzoną z chemioterapią (chemo-IMRT,  $n=46$ ) w zakresie występowania objawów wpływających na jakość życia. Oceny dokonano przed leczeniem (faza wyjściowa), w trakcie leczenia (faza ostra), w okresie do 3 miesięcy od leczenia (faza podostra) i w okresie późniejszym (faza przewlekła) na podstawie raportów pacjentów w ramach narzędzia MDASI-HN oceniającego ciężkość ich objawów w ostatnich 24 godzinach. Mediana okresu (wyższy wynik=większa dolegliwość). Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,7 miesiąca od zakończenia RT w grupie chemo-IMPT (percentyl 25-75: 3,97-22,77 miesiąca) i 2,68 miesiąca w grupie chemo-IMRT (percentyl 25-75: 0,30-10,27 miesiąca). Wyniki badania wskazują, że spośród 22 ocenianych objawów grupa 11 objawów o największym obciążeniu dla pacjentów to: smak pokarmu, suchość w ustach, przełykanie/żucie, zmęczenie, ból, apetyt, wydzielanie śluzu, sen, ból/podrażnienie ust, senność i przygnębienie. Analiza danych dla pojedynczych objawów wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami z wyjątkiem mniejszej dolegliwości w grupie chemo-IMPT dla: smaku pokarmu (faza podostra) i apetytu (faza podostra i przewlekła). Dla objawów o nasileniu średnim do ciężkiego wykazano przewagę w grupie chemo-IMPT dla smaku pokarmu i wydzielania śluzu (faza podostra). W badaniu podano również wyniki dla grup objawów. Dla 5 objawów o największym obciążeniu dla pacjentów wykazano mniejsze nasilenie objawów w grupie chemo-IMPT w fazie podostrej (w pozostałych fazach wyniki na korzyść grupy chemo-IMPT były nieistotne statystycznie). Dla 11 objawów o najwyższej punktacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Autorzy wskazują przy tym na występowanie objawów u znacznego odsetka pacjentów pomimo ponad 3 miesięcy od zakończenia radioterapii.

### **Takagi 2014**

W badaniu retrospektywnym z grupą kontrolną zakwalifikowano 80 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem głowy i szyi, którzy byli leczeni za pomocą terapii protonowej (PRT;  $n=40$ ) oraz wiązką jonów węgla (CIT;  $n=40$ ). Mediana wieku wynosiła 59,5 lat (zakres: 24-83 lata). Mediana czasu obserwacji wynosiła 38 miesięcy (zakres: 6-115 miesięcy): dla PRT 53 miesiące (zakres: 6-80 miesięcy), a dla CIT 26 miesięcy (zakres: 7-115 miesięcy). Kontrola lokalna 3 i 5-letnia wyniosła odpowiednio: 84% i 75%. Czynnikiem prognostycznym gorszej kontroli lokalnej u pacjentów było stadium zaawansowania



T4 ( $p = 0,037$ ) oraz nieoperacyjność guza. Nawrót miejscowy wystąpił u 17 pacjentów. 3-letnie przeżycie całkowite dla wszystkich pacjentów łącznie wynosiło 82%, a 5-letnie 63%, natomiast 3 i 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło: 54% i 39%. Pacjenci ze stadium zaawansowania T4 ( $p = 0,001$ ), nieoperacyjni ( $p = 0,003$ ) oraz u których pole napromieniania nie obejmowało podstawy czaszki ( $p = 0,003$ ) wykazywali gorsze przeżycie całkowite niż osoby bez tych czynników ryzyka. Płeć ( $p = 0,014$ ) oraz stadium zaawansowania nowotworu (T) ( $p = 0,043$ ) były istotnymi statystycznie czynnikami dla przeżycia całkowitego. Analiza log-rank wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną PRT a grupą leczoną CIT w odniesieniu do OS, LC i PFS. Jednak w okresie obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między pacjentami z grupy PRT a pacjentami z grupy CIT. Przeprowadzono dodatkową analizę w celu porównania wyników leczenia pacjentów z grup PRT i CIT, którzy byli obserwowani dłużej niż 24 miesiące ( $n = 56, 70\%$ ). 5-letnie wskaźniki OS, PFS i LC dla pacjentów w grupie PRT ( $n = 34, 61\%$ ) wyniosły odpowiednio 63,3%, 30,4% i 75,8%, a w grupie CIT 5 CIT ( $n = 22, 39\%$ ) odpowiednio 93,8%, 69,5% i 77,7%. Nie raportowano istotnej statystycznie różnicy w OS ( $p=0,097$ ), PFS ( $p=0,074$ ) lub LC ( $p=0,730$ ) pomiędzy grupami. W wyniku leczenia zaobserwowano zgon u 13 pacjentów. Najczęstszym powikłaniem ostrej toksyczności 1. 2. i 3. stopnia było zapalenie skóry oraz zapalenie błony śluzowej. Nie odnotowano ostrej toksyczności 4 i wyższego stopnia. Najczęściej obserwowanym objawem toksyczności późnej było zapalenie błony śluzowej (3. i 4. stopnia). Odnotowano wystąpienie późnej toksyczności u 3 pacjentów w postaci krwotoku, z powodu owrzodzenia części nosowej gardła.

### **Toyomasu 2018**

Do badania włączono 59 pacjentów (mediana wieku: 60 lat (zakres 35-92 lat) z rakiem płaskonabłonkowym jamy nosowej i zatok przynosowych leczonych terapią cząsteczkową, tj. protonoterapią (PRT) ( $n=38, 64\%$ ) lub terapią jonami węgla (CIT) ( $n=21, 36\%$ ). Mediana czasu obserwacji wynosiła 30 miesięcy (zakres 8-127 miesięcy) dla wszystkich pacjentów i 65 miesięcy (zakres 9-127 miesięcy) dla osób, które przeżyły. 3- i 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio: 56,2% i 41,6%, wskaźniki przeżycia wolnego od progresji, odpowiednio: 42,9% i 34,7%, natomiast kontrola lokalna odpowiednio: 54,0% i 50,4%.

Odnotowano toksyczność ostrą 3. stopnia (zapalenie skóry) zarówno w kohorcie PRT ( $n=4$ ) jak i w kohorcie CIT ( $n=3$ ). W żadnej z grup nie stwierdzono toksyczności ostrej 4. i 5. stopnia. Najczęstszą toksycznością późną zaobserwowaną w kohorcie PRT były: jaskra ( $n=2$ ), zaburzenia nerwu wzrokowego ( $n=2$ ) i martwica mózgu ( $n=2$ ), wszystkie w 4. stopniu toksyczności, natomiast w przypadku CIT były to zaburzenia nerwu wzrokowego ( $n=4$ ), również w 4. stopniu toksyczności. Nie odnotowano toksyczności późnej 5. stopnia w odniesieniu do CIT, ale odnotowano 1 takie zdarzenie w odniesieniu do PRT (martwica mózgu).

### **Yasuda 2021**

15 pacjentów z rakiem gardła [rak nosogardła ( $n=7$ ); rak ustnej części gardła ( $n=5$ ); rak krtaniowej części gardła ( $n=3$ )] leczonych terapią protonową z modulacją intensywności (IMPT) od czerwca 2016 r. do marca 2019 r. zostało retrospektywnie przeanalizowanych pod kątem ostrej toksyczności. Przeanalizowano również 127 pacjentów z rakiem gardła [rak nosogardła ( $n=15$ ); rak ustnej części gardła ( $n=58$ ); rak krtaniowej części gardła ( $n=54$ )] leczonych terapią rentgenowską z modulacją intensywności dawki (IMXT) w tym samym okresie.

Po zakończeniu IMPT 13 pacjentów ukończyło ewaluację i było objętych obserwacją (mediana 12,5 miesiąca w momencie analizy w czerwcu 2019 r.). Dwunastu pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą. Jeden pacjent doświadczył częściowej odpowiedzi i miał nawrót w pierwotnym miejscu choroby po 5,4 miesiąca obserwacji. Z pozostałych 12 pacjentów 10 pacjentów nie doświadczyło objawów choroby, a 2 pacjentów doświadczyło pojedynczego przerzutu odległego w okresie obserwacji odpowiednio po 18,2 i 24,5 miesiącu. Jeden z nich otrzymał definitywną radioterapię z powodu przerzutów, a podczas ostatniej obserwacji nie stwierdzono objawów choroby. Drugi otrzymał chemioterapię i oczekiwał na radykalną operację.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła ostra toksyczność stopnia 2. lub wyższego w kohortach IMPT i IMXT, wynosiły: 21,4 i 56,5% w przypadku dysfagii ( $p<0,05$ ), 46,7 i 76,3% w przypadku zaburzeń smaku ( $p<0,05$ ), 73,3 i 62,8% w przypadku kserostomii ( $p=0,43$ ), odpowiednio 73,3 i 90,6% dla

zapalenia błony śluzowej ( $p=0,08$ ) oraz 66,7 i 76,4% dla zapalenia skóry ( $p=0,42$ ). Wykonano analizę dopasowania par (12 par pacjentów z IMPT i IMXT) wedle której dysfagia  $\geq 2$  stopnia była również statystycznie niższa w IMPT niż w IMXT ( $p<0,05$ ).

### Zakeri 2021

Do badania włączono 68 pacjentów (mediana wieku: 53 lata; zakres: 13-88 lat) z guzami dużych gruczołów ślinowych (ang. *major salivary gland tumors*) leczonych w jednym ośrodku radioterapią wiązką protonów (PBT) od października 2013 r. do października 2018 r. Wykluczono pacjentów z pierwotnymi guzami skóry lub z guzami mniejszych gruczołów ślinowych a także pacjentów otrzymujących obustronną radioterapię szyi lub radioterapię paliatywną. Większość pacjentów miała guzy w stadium zaawansowania T1 lub T2 (82,4%) oraz brak przerzutów do węzłów chłonnych (80,9%). Pacjenci z chorobą nawrotową ( $n=12$ ; 17,6%) byli leczeni uprzednio zabiegiem chirurgicznym bez radioterapii uzupełniającej.

Wystąpiły 3 loko-regionalne niepowodzenia leczenia (przerzuty do węzłów chłonnych w momencie operacji z zajęciem naczyń limfatycznych  $n=2$ ; mieszany tłuszczakomięsak i gruczolak wielopostaciowy z zajętej marginesami i naciekiem okołonewrowym  $n=1$ ), 10 niepowodzeń odległych i 3 zgony (wszyscy zmarli pacjenci mieli przerzuty odległe). 3-letni wskaźnik kontroli loko-regionalnej wyniósł 95,1% (95% CI: 89,9%-100,0%), natomiast wskaźniki 3-letniego PFS i OS wyniosły odpowiednio 80,7 (70,2%-92,7%) i 96,1% (95% CI: 90,9%-100,0%). 3-letni wskaźnik braku niepowodzeń odległych wyniósł 79,9% (69,3%-92,3%).

Najczęstszą ostrą toksycznością 1. stopnia było: zmęczenie ( $n=30$ ; 44,1%), zapalenie skóry ( $n=21$ ; 30,9%), zapalenie błon śluzowych ( $n=18$ ; 26,5%) i dysfagia ( $n=9$ ; 13,2%). Najczęstszą ostrą toksycznością 2. stopnia było: zapalenie skóry ( $n=38$ ; 55,9%), zapalenie błon śluzowych ( $n=4$ ; 5,9%), dysfagia ( $n=4$ ; 5,9%) oraz zmęczenie ( $n=3$ ; 4,4%). Toksyczność ostra 3. stopnia wystąpiła u 9 (13,2%) pacjentów i była spowodowana zapaleniem skóry. Odnotowano jeden przypadek późnej toksyczności 3. stopnia, obejmujący martwicę żuchwy. Nie było ostrej ani późnej toksyczności stopnia 4 lub 5.

### 7.1.2.6. Ograniczenia dowodów naukowych

Zidentyfikowano następujące ograniczenia i niepewności zebranego materiału dowodowego:

- brak RCT porównujących technologię wnioskowaną z technologiami alternatywnymi stosowanymi w analizowanych wskazaniach (np. terapia fotonowa);
- w niektórych włączonych badaniach nie raportowano pierwszorzędowych punktów końcowych istotnych klinicznie dla pacjenta (np. przeżycia całkowitego);
- punkty końcowe były mierzone w różnych punktach czasowych co uniemożliwia lub ogranicza porównywanie wyników poszczególnych badań.
- w niektórych włączonych badaniach kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były niejasne;
- populacje badane były heterogeniczne pod względem histopatologii i/lub lokalizacji nowotworu, stadium zaawansowania guza a także pod względem wieku (np. pacjenci dorośli i dzieci) co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy ilościowej (tj. metaanalizy);
- dla niektórych wskazań nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych (nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1));
- w przypadku publikacji dotyczących czaszko gardła nie sprecyzowano, czy pacjenci mieli nowotwór złośliwy czy łagodny;
- w przypadku publikacji dotyczących mięsaka oczodołu odnaleziono wyłącznie badania pierwotne dotyczące mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego oczodołu;

- w przypadku wskazania dot. oponiaków mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych w stopniu I i II wg WHO odnalezione przeglądy systematyczne obejmowały wszystkie stopnie zaawansowania i nie wszystkie wyniki przedstawiano w podziale na zaawansowanie;
- w przypadku wskazania: nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy odnaleziono tylko jedno badanie typu opis serii przypadków, w którym w populacji pacjentów z przyzwojakiem tylko dwóch miało zmianę złośliwą;
- we wskazaniu dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekających naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki odnaleziono ograniczone dowody odnoszące się do populacji pediatrycznej (1 badanie pediatryczne oraz 4 badania z populacją mieszaną). Ponadto kryteria włączenia do badań w większości przypadków nie precyzowały, czy diagnoza została potwierdzona za pomocą badania MRI głowy i szyi.
- W niektórych badaniach analizujących więcej niż 1 interwencję długość czasu obserwacji różniła się znacząco pomiędzy ramionami badania (np. we wskazaniu dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekających naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki – w badaniu Grant 2015 mediana czasu obserwacji wynosiła 8 miesięcy dla grupy otrzymującej protonoterapię i 92 miesiące dla grupy otrzymującej radioterapię wiązką elektronów/IMPT).
- należy zwrócić uwagę na trudność metodologiczną w konstrukcji badań z randomizacją w zakresie analizowanych wskazań. Jednym z powodów jest bardzo niska liczebność pacjentów, jak wskazują eksperci w wielu analizowanych chorobach są to przypadki kazuistyczne. Ponadto, PBT ze względu na unikalny, wysoce konformalny rozkład dawek, pozostaje jedyną opcją leczenia dla pacjentów ze wznową w obrębie głowy i szyi, u których dawki kumulatywne uzyskane przy zastosowaniu radioterapii fotonowej przekraczają akceptowalne ryzyko ciężkich powikłań.

### 7.1.3. Podsumowanie dowodów naukowych

#### 1. Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2; Priorytet 1)

- Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do czaszkogardlaków złośliwych. Z uwagi na zalecenia dot. protonoterapii czaszkogardlaków niezależnie od typu morfologicznego i stopnia złośliwości przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do czaszkogardlaków ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej – łagodna/złośliwa).
- Odnaleziono **dwa przeglądy systematyczne**. W przeglądzie Laprie 2015 wskazano, że zarówno PRT jak i CIRT są obiecującymi terapiami w leczeniu pediatrycznych guzów mózgu. W badaniu Luu 2006 przeżycie całkowite 16 pacjentów leczonych PRT przy średnim okresie obserwacji obejmującym 60,2 mies. wyniosło 80%. Korzyści ze zmniejszenia występowania późnych efektów napromieniania bez zmian w przeżyciu raportowano w przypadku większości pediatrycznych guzów mózgu leczonych z zastosowaniem PRT. W przeglądzie Leroy 2016 spośród 23 włączonych badań 3 dot. zastosowania radioterapii protonowej u pacjentów z czaszkogardlakami. W badaniu Bishop 2014 raportowano porównywalne 3-letnie przeżycie całkowite w odniesieniu do pacjentów, u których w terapii czaszkogardlaka zastosowano protonoterapię (n=21) w porównaniu do pacjentów leczonych IMRT (n=31) (94,1% vs 96,8; p>0,05). W przeglądzie oceniono również kontrolę lokalną, która w badaniu Winkfield 2009 wynosiła 100%.

- Odnaleziono **dwa badania pierwotne** będące opisem serii przypadków. Jedno badanie obejmowało wyłącznie populację osób dorosłych (Rotondo 2020), natomiast drugie populację mieszaną z przewagą pacjentów dorosłych (Fitzek 2006) z czaszko gardlakiem. Kontrola lokalna wahała się od 100% w okresie 3 lat (Rotondo 2020), do 93% w okresie 5 lat i 85% w okresie 10 lat (Fitzek 2006). Przeżycie całkowite było wysokie i wynosiło 100% po 3 latach, 93% po 5 latach i 72% po 10 latach (Rotondo 2020). Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zaobserwowano poważnych ostrych powikłań ( $\geq 3$ . stopnia). W badaniu Rotondo 2020 żaden pacjent nie zgłosił utraty lub pogorszenia ostrości wzroku po radioterapii. Późna toksyczność obejmowała endokrynopatie st. 2 (n=4, 29%), bezsenność st. 2 (n=1, 7%) oraz uszkodzenie płata czołowego st. 1 (n=1, 7%).

## 2. Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6; Priorytet 1)

- Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
- Odnaleziono **trzy badania pierwotne** (2 serie przypadków, 1 badanie kohortowe). **We wszystkich badaniach analizowano pacjentów pediatrycznych z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym oczodołu.** Przeżycie całkowite w okresie obserwacji w 3 badaniach wyniosło 100%. W jednym badaniu (Casey 2019) nie raportowano wyników wyłącznie dla lokalizacji oczodołu, lecz dla wszystkich pacjentów z mięśniakomięsakiem głowy i szyi, a 2-letnie OS wyniosło 84,1%. Jednocześnie w tym badaniu wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi IMRT a PRT. W żadnym badaniu nie zaobserwowano wznów miejscowych u pacjentów leczonych PRT, natomiast w jednym badaniu (Casey 2019) odnotowano wznowy odległe, jednakże brak informacji czy wystąpiły u pacjentów z mięsakiem oczodołu.
- Wyłącznie w dwóch badaniach raportowano dane odnoszące się do bezpieczeństwa. W badaniu Indelicato 2019 wystąpiła zarówno ostra jak i późna toksyczność. Raportowana nie-hematologiczna ostra toksyczność obejmowała: obrzęk okołoczodołowy, rumień, nadmierne łzawienie, światłoczułość, rumień spojówki oka. Natomiast w odniesieniu do późnej toksyczności u 18 pacjentów wystąpiła zaćma, u 4 z poekspozycyjne zapalenie rogówki i spojówki skutkujące trwale obniżoną ostrością wzroku i u 1 przewlekłe zapalenie zatok. W badaniu Schneider 2005 6 pacjentów zachowało dobre widzenie w leczonym oku i u żadnego nie zaobserwowano znaczącej patologii rogówki w wyniku napromieniania lub zespołu suchego oka. W badaniu Casey 2019 nie raportowano toksyczności odrębnie dla pacjentów z lokalizacją mięsaka w oczodole, jednakże nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania łącznej toksyczności stopnia  $\geq 3$  między PRT i IMRT.

## 3. Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6; Priorytet 1)

- Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
- Odnaleziono **jedno badanie pierwotne** będące opisem przypadków, w którym analizowano mieszaną populację dorosłych pacjentów z chłoniakami o różnej lokalizacji w tym **4 pacjentów z indolentnym chłoniakiem oczodołu.** W okresie obserwacji (45 do 72 mies.) wszyscy pacjenci żyli, u 3 pacjentów raportowano brak choroby po zakończonym leczeniu, a u jednego pacjenta przeżycie z chorobą; nie odnotowano nawrotów miejscowych. Wszyscy czterej pacjenci dobrze tolerowali terapię protonową. Nie było przypadków ostrej toksyczności stopnia 3 lub wyższego. W późniejszym czasie u trzech pacjentów w leczonym oku rozwinęła się zaćma 3. stopnia.

## 4. Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C 70.0; C70.1; C70.9; Priorytet 2)

- Odnaleziono **trzy przeglądy systematyczne**, obejmujące badania pierwotne bez grupy kontrolnej z danymi zbieranymi retrospektywnie lub prospektywnie. Dwa badania (Delgado-

Lopez 2020, Wu 2019) oceniały pacjentów z **oponiakami złośliwymi** w stadium II lub III wg klasyfikacji WHO, natomiast badanie Li 2021a oceniało pacjentów z oponiakami w stadium I–II. Interwencje stosowane w badaniach włączonych do przeglądów były zróżnicowane i obejmowały samodzielne stosowanie protonoterapii lub PRT z innymi typami radioterapii (fotonową lub jonami węgla). W przeglądzie Li 2021a (8 badań oceniających wyłącznie PRT) u pacjentów z oponiakami mózgu w stadium I lub II wg WHO wykazano wysokie odsetki kontroli lokalnej (po 3. latach od leczenia 94–100%, po 5 latach od leczenia 69–99%, a w 10. roku 85–99%). W 3 badaniach oceniono przeżycie całkowite, które wahało się od 84,6% pacjentów, w 3. roku obserwacji oraz w 5. roku obserwacji w stadium I 81–91%, a w stadium II 5–80%. W badaniu pierwotnym Imber 2019 włączonym do przeglądu Delgado-Lopez 2020 przeżycie całkowite w 1. i 2. roku w populacji pacjentów z oponiakami w stadium II (n=6) i III (n=1) wyniosło odpowiedni 94% i 73%. Mediana PFS: 22,6 mies.

W 3 badaniach oceniano wyłącznie protonoterapię, w pozostałych 7 badaniach oceniano również inne rodzaje radioterapii. Wskaźniki całkowitego przeżycia w ostatnim okresie obserwacji lub po 5 latach wahały się od 71,4% do 100% z lepszym rokowaniem dla oponiaków atypowych niż dla złośliwych. Najczęstszym działaniem niepożądanym była martwica popromienna, występujące w 3,9% określonych przypadków. Na podstawie badań oceniających wyłącznie protonoterapię przeżycie całkowite oraz kontrola lokalna mieściły się w zakresie odpowiednio 81,2–100% oraz 71,1–86,4% jednakże należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów była w III stadium zaawansowania (wykraczającym poza przedmiotowe analizowane wskazanie).

W przeglądzie Li 2021a 8 badań oceniało stosowanie protonoterapii bez skojarzenia z innym typem radioterapii. 5.-letnie przeżycie całkowite oceniono wyłącznie w 3 badaniach i wahało się od 82–92%. Autorzy ocenili, że skuteczność terapii jonami węgla i protonoterapii jest zbliżona (nie wykazano różnicy we wskaźnikach przeżycia i kontroli lokalnej).

Jeśli chodzi o różnice w stopniu zaawansowania oponiaka, zaobserwowano lepsze wyniki w dłuższym czasie obserwacji w przypadku oponiaków atypowych w porównaniu do anaplastycznych. Jednakże wiele badań obejmowało pacjentów w różnych stadiach zaawansowania tym samym jednoznaczne wnioskowanie jest utrudnione.

- W przedmiotowym wskazaniu nie poszukiwano badań pierwotnych.

## 5. Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1; Priorytet 2)

- Nie odnaleziono dowodów odnoszących się bezpośrednio do złośliwych gruczolaków przysadki mózgowej złośliwych. Przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe odnoszące się do gruczolaków ogółem (brak sprecyzowanego typu zmiany nowotworowej lub zmiany łagodnej).
- Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
- Odnaleziono **5 badań typu opis serii przypadków**. Badanie Kennedy 2015 oceniało **łagodne gruczolaki przysadki, w pozostałych nie sprecyzowano typu nowotworu (złośliwy/łagodny)**. Wszystkie badania obejmowały populację mieszaną pod względem wieku – zarówno dzieci i dorosłych (zakres 10–84 lat), jednakże nie przedstawiono wyników odrębnie dla subpopulacji dzieci i dorosłych. W 3 badaniach raportowano przeżycie całkowite, które wynosiło odpowiednio 87,2% (Ronson 2006, n=47) oraz 100% (w 3. roku w badaniu Kennedy 2015, n=17; w 6. roku w badaniu Lim 2020, n=5). W 4 badaniach nie odnotowano wtórnych nowotworów złośliwych (Ronson 2006, Petit 2008, Wattson 2014, Lim 2020), w jednym badaniu nie raportowano ww. punktu końcowego. Najczęściej obserwowanym skutkiem ubocznym po PRT była niedoczynność przysadki (Kennedy 2015 – 64,7%, Wattson 2014 – w 3. roku 45%, w 6. roku 62%). W badaniu Wattson 2014 wskazano, że ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki mózgowej wiązało się istotnie z objętością tarczową stereotaktycznej terapii protonowej (HR 1,28 [95% CI: 1,08–1,51; p=0,004]).

## 6. Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1; Priorytet 2)

- Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
- Odnaleziono **1 badanie typu opis przypadków** (Kang 2019) obejmujące 37 pacjentów z przyzwójakiem okolicy głowy i szyi w wieku od 14 do 82 lat (mediana 49 lat). **Tylko dwóch pacjentów (5%) miało zmianę złośliwą.** 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 97% (95% CI: 80–100), a 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby 97% (95% CI: 81–100). Zaobserwowano poprawę u 26 pacjentów w występowaniu objawów choroby takich jak dyzartia, szum w uszach, ból/uścisk ucha czy ból głowy. W grupie badanych wystąpiły dwa zgony (wtórnie do przerzutowego raka piersi). W zakresie bezpieczeństwa wystąpił jeden przypadek (2,7%) toksyczności ostrej st. 3 obejmujący upośledzenie słuchu oraz 2 przypadki (5,4%) toksyczności późnej st. 3 również związanej z upośledzeniem słuchu i 1 przypadek (2,7%) zapalenia ucha st. 3.

## 7. Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne kody ICD-10; Priorytet 3)

- Odnaleziono **pięć przeglądów systematycznych**, które obejmowały badania pierwotne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo protonoterapii u pacjentów dorosłych i dzieci z nowotworami o różnej lokalizacji. Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do analizy wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii w tej grupie wskazań jako całości jest niezasadne. Najniższe wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły 64% w przypadku pacjentów z mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym po 5 latach. W większości analizowanych wskazań (wyściółczak, rdzeniak zarodkowy, mięsak Ewinga, glejak, inne nowotwory OUN) wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły ponad 75% w 3., 5. lub 6. roku, a nawet 100% w przypadku glejaka o niskiej złośliwości po 8. latach analizy. W badaniach raportowano również zbliżone wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji/przeżycia wolnego do choroby. 3-letnia kontrola lokalna choroby utrzymywała się na poziomie powyżej 80% pacjentów, z kolei 5-letnia kontrola lokalna uzyskiwana była u ponad 70% pacjentów niezależnie od rodzaju nowotworu. Podsumowanie wniosków płynących z włączonych przeglądów systematycznych wskazuje, iż protonoterapia zapewnia co najmniej równoważne wyniki leczenia w porównaniu do radioterapii fotonowej przy relatywnie niskim ryzyku związanej z jej zastosowaniem toksyczności.

## 8. Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30–C39; Priorytet 3)

- Nie odnaleziono przeglądu systematycznego do analizowanego wskazania.
- Odnaleziono **7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej typu „opis serii przypadków”**. Populacja włączona do 4 badań była zróżnicowana pod względem wieku i obejmowała zarówno dzieci jak i dorosłych. Badanie Wray 2016 dotyczyło wyłącznie dzieci w wieku od 6 do 18 lat, badanie Li 2011 i Konig 2019 obejmowało wyłącznie dorosłych. **Włączeni do badań pacjenci mieli opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina** (Hoppe 2017b, Tseng 2020, Nanda 2017, Wray 2016, Konig 2019, Hoppe 2014, Li 2011) **lub chłoniaka nieziarniczego** (Tseng 2020, Nanda 2017, Konig 2019, Li 2011). Pacjenci leczeni byli z powodu chłoniaka śródpiersia lub w badaniu raportowano u przynajmniej 70% pacjentów zajęcie śródpiersia. Protonoterapia stosowana u pacjentów włączonych do badań miała charakter konsolidacyjny (Hoppe 2017b, Tseng 2020, Konig 2019, Hoppe 2014) lub ratunkowy (Tseng 2020).

Jednie w dwóch badaniach raportowano przeżycie całkowite, które osiągnęło w badaniu pediatrycznym Wray 2016 – 94% w 2. i 3. roku obserwacji. Natomiast w badaniu Tseng 2020 – 91% pacjentów przeżyło w okresie 2 lat; w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę, na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w porównaniu do pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (96% vs 81%).

5 badań raportowało przeżycie wolne od progresji/przeżycie wolne od nawrotu choroby, we wszystkich badaniach wskaźniki 2- lub 3-letnie wynosiły ponad 73%, a w 3 badaniach odsetek sięgał ponad 92%. W badaniu Tseng 2020 również wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy typami chłoniaka, na korzyść pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (84% vs 52%).

W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano toksyczności powyżej 3. stopnia. Ze względu na lokalizację choroby nowotworowej i napromienianie śródpiersia w badaniach oceniano występowanie ostrej toksyczności płucnej (Hoppe 2017b – zwłóknienie płuc / zapalenie płuc / wysięk płucny: 4,3% st. 1 i 0% st. 2; Tseng 2020 – zapalenie płuc: st. 1 i 2 odpowiednio 23%; Nanda 2017 – 35,6% st. 1 i 5,1% st. 2; König 2019 – zapalenie płuc 10% st. 1./2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 53,3% i 86,7% st. 1. W 4 badaniach raportowano również m. in. występowanie zapalenie przełyku (Hoppe 2017b – 34,7% st. 1 i 18,1% st. 2; Wray 2016 – 9,1% st. 2.; König 2019 – 55% st. 1/2; Hoppe 2014 – odpowiednio ostra i późna toksyczność 66,7% i 26,7% st. 1, 20% st. 2).

## 9. Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne kody ICD-10; Priorytet 3).

- Odnaleziono **cztery przeglądy systematyczne** (Patel 2014, Hwang 2020a, Hwang 2020b, Zhang 2020). Dwa badania Hwang 2020a i 2020b obejmowały bardzo zróżnicowaną populację pacjentów z nowotworami o różnej lokalizacji i histologii, bez ograniczenia wiekowego i oceniały różne typy radioterapii: protonową, jonami węgla lub terapię mieszaną. Przegląd Zhang 2020 i Patel 2014 obejmował badania nad pacjentami z pierwotnymi złośliwymi nowotworami nosa i zatok przynosowych, ale również interwencje zróżnicowane: CIRT, PRT lub IMRT lub PHRT lub mieszane interwencje.
  - o 5-letnie OS (Patel 2014) oraz OS dla najdłuższego okresu obserwacji (Zhang 2020) **nie różniło się istotnie statystycznie** pomiędzy pacjentami z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT vs IMRT (metaanaliza badań nie-RCT, Patel 2014: PRT vs IMRT: RR 1,39 (0,99–1,94); Zhang 2020: PRT vs IMRT: 66,2% pacjentów przeżyło vs 63,8%;  $p=0,358$ ).
  - o W przeglądzie Hwang 2020a, we włączonym badaniu (Nakamura 2017) 5-letnie OS u pacjentów z nerwiakiem węchowym zarodkowym po PRT wynosiło w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego od 100% dla stopnia A do 76% dla stopnia C, u pacjentów, u których po PRT wykonano resekcję w obrębie twarzoczaszki 5-letnie OS ogółem (stopnie B i C) wynosiło 95%, dla stopnia B: 100%, stopnia C:
  - o U pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok 2-letnie, 3-letnie oraz 5-letnie OS wynosiło odpowiednio: 67%, 46,1% i 51% (przegląd Hwang 2020a);
  - o U pacjentów z rakiem ustnej części gardła w dwóch badaniach oceniano 2-letnie OS, które wynosiło 94,5% i 94,3% (przegląd Hwang 2020a);
  - o **5-letnie PFS** oceniane w przeglądzie Patel 2014 było **istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z nowotworami złośliwymi zatok przynosowych i jamy nosowej leczonymi PRT w porównaniu do IMRT** (RR 1,44 95%CI (1,01–2,05),  $p=0,045$ ). Przeżycie wolne od progresji dla najdłuższego całkowitego okresu obserwacji (Zhang 2020) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT jak również PRT vs CIRT;
  - o 3-letnie PFS nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z rakiem ustnej części gardła leczonymi PRT w porównaniu do IMRT;
  - o 5-letnie PFS u pacjentów z nerwiakiem węchowym wyniosło 86% i wahało się w zależności od stopnia zaawansowania (najwyższe dla B: 90%; najniższe dla C: 39–85% w zależności od badania); u pacjentów z czerniakiem błony śluzowej nosa i zatok: 38%;

- o 2-letnie PFS u pacjentów z rakiem ustnej części gardła: 88,6%, a 3-letnie PFS u pacjentów z rakiem nosowo-zatokowym oceniono w dwóch badaniach pierwotnych i wyniosło odpowiednio 49% i 63%.
- o W zakresie bezpieczeństwa częstość występowania ostrej toksyczności stopnia 3. u pacjentów z rakiem ustnej części gardła nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami PRT vs IMRT. Zastosowanie PRT wiązało się z kolei z istotną statystycznie redukcją wskaźnika stosowania rurki gastrostomijnej i utraty masy ciała (stopnia 3.) w 3. oraz 12. miesiącu obserwacji. Częstość występowania martwicy popromiennej kości była niższa w grupie pacjentów leczonych IMPRT w porównaniu do IMRT (2% vs 7,7%).
- Odnaleziono **30 badań pierwotnych**, w tym **9 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną** (Chou 2021, Yasuda 2021, Manzar 2020, Takagi 2014, Toyomasu 2018, McDonald 2016, Sio 2016, Grant 2015, Sharma 2018) oraz **21 badań bez grupy kontrolnej określonych jako opisy serii przypadków** (Grant 2020, Romesser 2016, Bahig 2021, Cao 2021, Hanania 2021, Nakajima 2021, Dagan 2021, Chuong 2019, Jiri 2020, Zakeri 2021, Bagley 2020a, Bagley 2020b, Dionisi 2019, Fan 2020, Pasalic 2020, Aliabab 2019, Lin 1999, Gadkaree 2019, Frank 2015, Morimoto 2014, Dagan 2016).
- **Wskazania:** badania obejmowały szereg wskazań z obszaru nowotworów głowy i szyi, w tym:
  - o **raka ustnej części gardła: 9 badań** (Bahig 2021, Cao 2021, Bagley 2020a, Bagley 2020b, Grant 2020, Sharma 2018, Manzar 2020, Aliabab 2019, Sio 2016),
  - o **raka nosowej części gardła: 5 badań** (Chou 2021, Jiri 2020, Dionisi 2019, Lin 1999, McDonald 2016),
  - o **raka nosowej części gardła z zajęciem podstawy czaszki: 1 badanie** (Gadkaree 2019),
  - o **raka gruczołów ślinowych: 5 badań** (Hanania 2021, Chuong 2019, Zakeri 2021, Dagan 2016, Grant 2015),
  - o **raka zatok przynosowych i/lub jamy nosowej: 6 badań** (Nakajima 2021, Dagan 2021, Fan 2020, Pasalic 2020, Toyomasu 2018, McDonald 2016),
  - o **raka którejkolwiek części gardła: 1 badanie** (Yasuda 2021),
  - o **raka głowy i szyi bez względu na dokładną lokalizację: 4 badania** (Takagi 2014, Frank 2015, Morimoto 2014, Romesser 2016).
- **Interwencja/komparator:** w badaniach z grupą kontrolną stosowano następujące rodzaje radioterapii (interwencja vs komparator):
  - o IMPT z chemioterapią vs VMAT z chemioterapią (Chou 2021, Manzar 2020)
  - o IMPT z chemioterapią vs IMRT z chemioterapią (Yasuda 2021, McDonald 2016, Sio 2016, Sharma 2018)
  - o Protonoterapia vs radioterapia jonami węgla (Takagi 2014, Toyomasu 2018)
  - o IMPT z chemioterapią vs IMRT lub radioterapia elektronowa (terapia wiązką elektronów) (Grant 2015).
- **Populacja:** W większości badań populacja obejmowała **wyłącznie osoby dorosłe (21 badań:** Bahig 2021, Chou 2021, Cao 2021, Nakajima 2021, Hanania 2021, Dagan 2021, Jiri 2020, Yasuda 2021, Bagley 2020a, Bagley 2020b, Grant 2020, Dionisi 2019, Fan 2020, Manzar 2020, Takagi 2014, Aliabab 2019, Lin 1999, Toyomasu 2018, Frank 2015, Sio 2016, Romesser 2016), w **4 przypadkach** (Zakeri 2021, Pasalic 2020, McDonald 2016, Dagan 2016) do badania włączano **zarówno pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych jednakże nie raportowano odrębnie wyników dla populacji dorosłych i dzieci, 1 badanie** (Grant 2015) **dotyczyło wyłącznie pacjentów pediatrycznych.** W 2 badaniach (Gadkaree 2019, Morimoto 2014) wiek pacjentów nie pozwolił na dokładne określenie populacji – podano



jedynie medianę oraz liczbę pacjentów powyżej i poniżej 60. r.ż. Z wyjątkiem 2 badań mediana lub średnia wieku pacjentów mieściła się w przedziale 47–64 lata, jedyne odstępstwa odnotowano w badaniach: Grant 2015 (14 lat) i Nakajima 2021 (70 lat).

- **Liczba pacjentów:** mieściła się w przedziale od 12 (Gadkaree 2019) do 532 (Cao 2021) osób, przy czym:
  - o w 4 badaniach nie przekroczyła 20 osób (Dionisi 2019, Lin 1999, Gadkaree 2019, Frank 2015),
  - o w 20 badaniach wynosiła od 20 do 100 osób (Bahig 2021, Hanania 2021, Nakajima 2021, Jiri 2020, Zakeri 2021, Bagley 2020a, Bagley 2020b, Grant 2020, Sharma 2018, Fan 2020, Pasalic 2020, Takagi 2014, Aliabab 2019, Toyomasu 2018, McDonald 2016, Morimoto 2014, Sio 2016, Dagan 2016, Romesser 2016, Grant 2015),
  - o w 6 badaniach wynosiła ponad 100 osób (Cao 2021, Chou 2021, Dagan 2021, Chuong 2019, Yasuda 2021, Manzar 2020).
- Znaczące zróżnicowanie pomiędzy badaniami wystąpiło również w zakresie **czasu obserwacji pacjentów**. Wartość tego parametru (wyrażonego medianą lub średnią) mieściła się w przedziale od 6 tygodni (Dagan 2016) do 69 miesięcy, w tym:
  - o w 10 badaniach nie przekroczyła 20 miesięcy (Nakajima 2021, Chuong 2019, Yasuda 2021, Dionisi 2019, Sharma 2018, Aliabab 2019, McDonald 2016, Sio 2016, Dagan 2016, Romesser 2016),
  - o w 16 badaniach mieściła się w przedziale 20-40 miesięcy (Bahig 2021, Cao 2021, Hanania 2021, Jiri 2020, Zakeri 2021, Bagley 2020a, Bagley 2020b, Grant 2020, Fan 2020, Manzar 2020, Pasalic 2020, Takagi 2014, Lin 1999, Frank 2015, Morimoto 2014, Grant 2015),
  - o w 4 badaniach wynosiła powyżej 40 miesięcy (Chou 2021, Dagan 2021, Gadkaree 2019, Toyomasu 2018).
- **Wyniki w zakresie skuteczności:** raportowano w 21 badaniach, w tym 5 z grupą kontrolną.
- **Badania z grupą kontrolną:**
  - o **Kontrola lokalna nowotworu** (dane z 3 badań): W 2 badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą protonoterapię a innymi formami RT (Takagi 2014, Toyomasu 2018). W badaniu Chou 2021 nawroty lokoregionalne wystąpiły u 2 z 80 pacjentów w grupie otrzymującej IMPT i 4 z 80 w grupie z VMAT. Wznowę odległą odnotowano odpowiednio u 2 i 14 pacjentów (brak informacji o istotności statystycznej wyniku).
  - o **Przeżycie całkowite** (dane z 4 badań): W 4 badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018, Manzar 2020, Chou 2021) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą protonoterapię a grupami z innymi formami RT. Niezależnie od otrzymywanej terapii istotnymi czynnikami prognostycznymi obniżającymi prawdopodobieństwo przeżycia były: zaawansowane stadium nowotworu (T4), nieoperacyjność guza i brak naświetlania podstawy czaszki (Takagi 2014).
  - o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** (dane z 5 badań): W badaniu Chou 2021 2-letnie PFS wyniosło 94% dla IMPT i 84% dla VMAT (brak danych o istotności statystycznej wyniku). W badaniu Yasuda 2021 przedstawiono wyniki wyłącznie dla grupy otrzymującej IMPT, w której odnotowano 1 (na 13 pacjentów) nawrót choroby w pierwotnym miejscu, u 2/13 pacjentów przerzuty odległe a u 10/13 pacjentów nie stwierdzono objawów choroby. W 2 pozostałych badaniach (Takagi 2014, Toyomasu 2018) nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy grupami otrzymującymi IMPT i RT jonami węgla.
  - o **Odpowiedź na leczenie** (dane z 3 badań): W żadnym badaniu z grupą kontrolną nie przedstawiono porównania wyników między grupami. W badaniu Yasuda 2021 92%

(12/13) pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a częściową 8% (1/13). W badaniu Takagi 2014 u 21% pacjentów (17/80) wystąpił nawrót miejscowy (mediana czasu do nawrotu: 23 miesiące) a u 38% (30 pacjentów) – nawroty odległe (mediana czasu do nawrotu: 25 miesięcy). W badaniu Toyomasu nawroty miejscowe wystąpiły u 24 pacjentów.

- o **Zgony** (dane z 3 badań): Jedynie w badaniu Chou 2021 przedstawiono porównanie między grupami w zakresie zgonów. W grupie IMPT nie odnotowano żadnego zgonu, u pacjentów otrzymujących VMAT wystąpiło 9 zgonów (liczebność obu grup wynosiła po 80 pacjentów). W badaniu Takagi 2014 wystąpiło 13 zgonów (brak danych dotyczących zgonów w poszczególnych grupach), natomiast w badaniu Grant 2015 zgony nie wystąpiły.

- **Badania bez grupy kontrolnej:**

- o **Kontrola lokalna nowotworu:** W większości badań bez grupy kontrolnej lokalną kontrolę nowotworu (mierzoną w okresie od 2 do 5 lat) osiągnięto u powyżej 80% pacjentów. Jedynie w pojedynczych badaniach odnotowano niższe wyniki (np. w badaniu Dionisi 2019 u 67% pacjentów po 18 miesiącach, w badaniu Morimoto 2014 od 0% dla pacjentów z czerniakiem do 83% w przypadku nerwiaka węchowego (kontrola 3-letnia) a w badaniu Romesser 2016 25% (kontrola 1-rocza).
- o **Przeżycie całkowite:** w zależności okresu obserwacji, wynosiło: 1-roczone: 65,2% (dane z 1 badania), ok. 1,5-roczone: 54–96% (2 badania), 2-letnie: 76–89% (5 badań), 2-letnie z suboptymalnym pokryciem dawki: 17% (1 badanie), 3-letnie: 60–96% (5 badań), 5-letnie: 59–81% (3 badania). W 2 badaniach dokonano analizy przeżyć 3- i 5-letnich w zależności od typu (Morimoto 2014, Dagan 2021) i lokalizacji (Morimoto 2014) nowotworu. Wyniki badań wskazały na istnienie znaczących różnic – 3 lata przeżyło odpowiednio 0–80% (podział z uwagi na typ nowotworu) i 0–100% (podział z uwagi na lokalizację) pacjentów. W przypadku badania z dłuższym okresem obserwacji 5 lat przeżyło od 29% do 89% pacjentów. Przeanalizowano w nim także 5-letnie przeżycie całkowite w zależności od tego czy guz został usunięty całkowicie czy częściowo (wyniki: 87% vs 63%).
- o **Przeżycie wolne od progresji choroby:** w zależności od okresu obserwacji, wynosiło: 1-roczone: 84–95% (2 badania), ok. 1,5-roczone: 93,5% (1 badanie), 2-letnie: 50–84% (6 badań), 3-letnie: 55–81% (4 badania), 5-letnie: 62% (1 badanie). Podobnie jak w przypadku odsetków przeżyć całkowitych także odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby różniły się w zależności od typu i lokalizacji nowotworu.
- o **Odpowiedź na leczenie:** nawrót lokalny wystąpił u 0–19% pacjentów (6 badań), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych: 7–13% (2 badania), przerzuty odległe: 4–42% (12 badań), mediana czasu do wznowy odległej: 8,6–12,7 miesiąca (2 badania). Należy przy tym zwrócić uwagę, iż ww. wyniki zostały uzyskane w badaniach z różnymi okresami obserwacji.
- o **Zgony:** wystąpiły u 4–44% pacjentów (10 badań – różne okresy obserwacji), w tym: zgony z powodu progresji choroby: 4–37% (7 badań), choroby współistniejącej: 6–7% (2 badania), toksyczności leczenia: 3% (1 badanie).

- **Wyniki w zakresie jakości życia:** raportowano w 6 badaniach, w tym 2 badaniach z grupą kontrolną.

- **Badania z grupą kontrolną:**

- o W badaniu Manzar 2020 **wykazano przewagę PRT nad VMAT dla wszystkich pacjentów** w zakresie: kaszlu (wyniki w odniesieniu do punktu wyjściowego: 6,7 vs 29,3;  $p=0,003$ ), odczuwania zapachu/smaku (26,5 vs 48,1;  $p=0,007$ ) i suplementacji (-3,7 vs 6,9;  $p=0,043$ ). W badaniu dokonano również analizy jakości życia pacjentów podzielonych na kohorty w zależności od otrzymanego leczenia. **Wykazano przewagę dla grupy PRT vs VMAT w kohortach:**

- leczenie uzupełniające (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: kaszel, odczuwanie zapachu/smaku, problemy z użębieniem, **dla VMAT odnotowano wyższą jakość życia** dla objawów seksualnych),
  - leczenie ostateczne (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: odczucie bycia chorym, rurka do karmienia, odczuwanie zapachu/smaku, suplementacja)
  - RT dwustronna (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: kaszel, suplementacja),
  - RT jednostronna (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: suchość w ustach, lepkość śliny, odczuwanie zapachu/smaku),
  - jednoczesna chemioterapia (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: połykanie, suplementacja, odczucie bycia chorym, odczuwanie zapachu/smaku),
  - wyłącznie RT (wyniki istotne statystycznie dla punktów końcowych: kaszel, odczuwanie zapachu/smaku, problemy z użębieniem, **dla VMAT odnotowano wyższą jakość życia** dla połykania).
- o W badaniu Sharma 2018 oceniano szereg punktów końcowych związanych z jakością życia w 3., 6., i 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii. W **3. miesiącu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupą poddaną PRT i grupą leczoną VMAT. W **6. miesiącu dla grupy PRT odnotowano niższą ocenę jakości życia w zakresie** umiarkowanie ciężkiej suchości w ustach (22,2 vs 63,2; p=0,02), kserostomii w dzień (25,8 vs 39,2; p=0,038) i w nocy (22,8 vs 35,1; p=0,042) oraz problemów stomatologicznych (2,0 vs 17,5; p=0,048). **Pacjenci w grupie PRT raportowali natomiast lepsze wyniki w zakresie** funkcjonowania fizycznego (97,0 vs 89,5; p=0,006) i pełnienia ról społecznych (96,3 vs 76,3; p=0,0008). W **12. miesiącu w grupie PRT odnotowano niższą jakość życia w zakresie:** bólu (8,3 vs 22,0; p=0,011), kserostomii (23,5 vs 54,5; p=0,003), umiarkowanie ciężkiej suchości w ustach (11,8 vs 50,0; p=0,038), natomiast wyższą w zakresie pełnienia ról społecznych (97,9 vs 78,8; p=0,041).
- **Badania bez grupy kontrolnej:**
    - o Wyniki badania Grant 2020 wskazują na **znaczące pogorszenie jakości życia pacjentów względem poziomu wyjściowego w 6. tygodniu leczenia oraz jego systematyczną poprawę w kolejnych punktach pomiarowych okresu follow-up** (dalej FU). Odsetek pacjentów raportujących optymalną ocenę jakości życia w 6. tygodniu leczenia wynosił 13,4% a w okresie FU mieścił się w przedziale 31,9–61,1% (odpowiednio: 10. tydzień i 24 miesiąc FU). Odsetki pacjentów raportujących złą ocenę ogólną jakości życia wynosiły odpowiednio: 61,2% (6. tydzień leczenia), 44,7% (10. tydzień FU) i 11,1% (24. miesiąc FU). Odsetek pacjentów raportujących obniżenie oceny jakości życia względem poziomu wyjściowego o więcej niż 20 punktów obniżył się z 61,2% (6. tydzień leczenia) do 13,5% w 12. miesiącu FU. W ostatnim punkcie pomiarowym (24. miesiąc FU) wzrósł do 30,6%.
    - o W badaniu Pasalic 2020 **najwyższą średnią różnicę punktów oceniających symptomy pomiędzy poziomem wyjściowym (przed leczeniem) a poziomem podczas protonoterapii (faza ostrej) odnotowano w kwestionariuszu MDASI-HN w odniesieniu do:** bólu ust/gardła (różnica +1,88; p<0,01), trudności z połykaniem/przeżuwaniami (różnica +1,48; p<0,01), posmaku (różnica +1,46; p<0,01). **Istotnej statystycznie różnicy nie odnotowano natomiast w odniesieniu do objawów:** dławienie/kaszel, zatwardzenie, głos/mowa, niespokojny sen, zmęczenie, senność, uczucie smutku, przygnębienie, drętwienie lub mrowienie, ból, pamięć, płytki oddech. W kwestionariuszach XeQoLS i MDADI odnotowano **istotne klinicznie pogorszenie w fazie ostrej i podostrej okresu obserwacji w odniesieniu do** raportowanej przez pacjentów kserostomii,

funkcjonowania fizycznego, bólu, cierpienia psychicznego, funkcjonowania społecznego i połykania.

- o W badaniu Sio 2016 **wykazano przewagę PRT w skojarzeniu z chemioterapią nad IMRT w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie niektórych objawów w fazie podostrej** (smak pokarmu ( $5,76 \pm 3,60$  vs  $7,70 \pm 2,44$ ;  $p=0,010$ ) i apetyt ( $4,68 \pm 3,53$  vs  $6,37 \pm 3,21$ ;  $p=0,048$ ) i **przewlekłej** [apetyt ( $2,12 \pm 3,08$  vs  $4,14 \pm 3,01$ ;  $p=0,036$ )]. Przeanalizowano również wyniki dla grupy 5 objawów o najwyższej punktacji, dla której w fazie podostrej **wykazano mniejsze obciążenie objawami w grupie chemo-IMPT** ( $5,15 \pm 2,66$  vs.  $6,58 \pm 1,98$ ;  $p=0,013$ ). **Dla objawów o nasileniu średnim do ciężkiego wykazano w fazie podostrej przewagę grupy chemo-PRT wyłącznie w odniesieniu do smaku pokarmu** ( $65,4\%$  vs  $93,0\%$ ,  $p=0,03$ ) i wydzielania śluzu ( $61,5\%$  vs  $83,7\%$ ;  $p=0,038$ ). Autorzy badania zwrócili także uwagę na **występowanie objawów w fazie przewlekłej u znacznego odsetka pacjentów pomimo ponad 3 miesięcy od zakończenia RT.**
- o W badaniu Bagley 2020a odnotowano najniższą jakość życia po 6 tygodniach leczenia, ze znaczną poprawą do 10 tygodni po leczeniu.

- **Wyniki w zakresie toksyczności:** raportowano w 26 badaniach, w tym 6 z grupą kontrolną (w ostatnim badaniu z grupą kontrolną Sio 2016 toksyczność oceniono w analizie dotyczącej jakości życia).

- **Badania z grupą kontrolną**

- **Toksyczność ostra:**

- Punkty końcowe, w których wystąpiły **różnice istotne statystycznie** między grupami otrzymującymi protonoterapię a grupami z innymi formami radioterapii:

- o na korzyść PRT:

- spadek masy ciała  $>7\%$  lub zastosowanie zgłębnika do żołądka (Chou 2021:  $32,9\%$  vs  $57,5\%$ ,  $p=0,002$ ) IMPT w porównaniu do VMAT;
- konieczność założenia zgłębnika PEG/rurki gastrostomijnej (Manzar 2020:  $19,6\%$  vs  $46,3\%$ ;  $p=0,001$  IMPT w porównaniu do VMAT, McDonald 2016:  $p<0,001-0,004$  PRT w porównaniu do IMRT (pod koniec RT i 3 miesiące po RT)),
- hospitalizacja w trakcie lub 60 dni od zakończenia RT (Manzar 2020:  $8,7\%$  vs  $31,3\%$ ;  $p=0,0009$ ),
- konieczność przyjmowania leków (np. morfiny) pod koniec RT (Manzar 2020: względna redukcja ryzyka o  $22,3\%$ ,  $p=0,0017$ , McDonald 2016:  $p<0,001$ ),
- ból (Manzar 2020:  $p=0,0004$ ),
- zapalenie błon śluzowych (Manzar 2020  $p=0,004$  IMPT w porównaniu do VMAT, Grant 2015:  $46\%$  vs  $91\%$ ,  $p<0,05$  PRT w porównaniu do X/E RT),
- ból jamy ustnej (Manzar 2020  $p=0,0085$ )

- o na niekorzyść PRT:

- zapalenie skóry (Chou 2021: 3. stopnia z koniecznością pielęgnacji rany  $35\%$  vs  $7,5\%$ ,  $p<0,000$ ),

- Punkty końcowe, w których wystąpiły **różnice bliskie istotności statystycznej** między grupami otrzymującymi protonoterapię a grupami z innymi formami radioterapii:

- o na korzyść PRT:

- dysfagia (Manzar 2020: ogółem  $p=0,073$  IMPT w porównaniu do VMAT; Yasuda 2021:  $\geq 2$  stopnia  $p=0,0115$ ,  $\geq 3$  stopnia  $p=0,0249$  IMPT w porównaniu do IMXT; Grant 2015: 2.–3. stopnia  $0\%$  vs  $27\%$ ,  $p=0,08$  PRT w porównaniu do X/E RT),
- zaburzenia smaku (Yasuda 2021:  $\geq 2$  stopnia  $p=0,0261$ ),

- zapalenie skóry (Yasuda 2021:  $\geq 3$  stopnia  $p=0,0449$ , Manzar 2020:  $p=0,07$ ),
  - utrata masy ciała (Manzar 2020:  $p=0,06$ , McDonald 2016: mediana ogółem  $p=0,07$ ,  $>10\%$  masy ciała  $p=0,09-0,02$  (1 i 3 miesiące po RT),
  - anoreksja (Manzar 2020: 0,0695),
- o na niekorzyść PRT:
  - infekcja błon śluzowych (Manzar 2020:  $p=0,015$ ),
- **Najczęstsze zdarzenia niepożądane** (powyżej 10% pacjentów w danej grupie):
  - o w grupie z PRT: spadek masy ciała  $>7\%$ , spadek lub zastosowanie zgłębnika do żołądka, zapalenie skóry  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, zapalenie błony śluzowej  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, kserostomia  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, nieplanowana hospitalizacja, dysfagia  $\geq 2$  stopnia, zaburzenia smaku  $\geq 2$  stopnia,
  - o w grupie kontrolnej (bez względu na zastosowaną formę RT): spadek masy ciała  $>7\%$ , spadek masy ciała  $>7\%$  lub zastosowanie zgłębnika do żołądka, zapalenie skóry  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, zapalenie błony śluzowej  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, kserostomia  $\geq 2$  stopnia i  $\geq 3$  stopnia, konieczność wizyty na ostrym dyżurze, dysfagia  $\geq 2$  stopnia, dysfagia 3–4 stopnia, zaburzenia smaku  $\geq 2$  stopnia,
  - o ogółem (bez podziału na grupy): zapalenie skóry 1.–2. stopnia (Takagi 2014), zapalenie błon śluzowych 1.–3. stopnia (Takagi 2014),
- **Toksyczność ostra w stopniu 4. i 5.:** nie wystąpiła (dane z 2 badań: Yasuda 2021, Toyomasu 2018).
- **Toksyczność przewlekła:**
  - o 2. stopnia (Takagi 2014: ogółem u 90% pacjentów),
  - o 3. stopnia (Takagi 2014: ogółem u 30% pacjentów, Toyomasu 2018: w grupie PRT: ogółem u 13% pacjentów; w grupie CIT: wyłącznie 1 przypadek zaburzenia nerwu okoruchowego),
  - o 4. stopnia (Takagi 2014: ogółem u 11% pacjentów: głównie problemy ze wzrokiem, 1 przypadek martwicy mózgu; Toyomasu 2018: w grupie PRT: ogółem u 26% pacjentów, w tym po 2 przypadki jaskry, zaburzenia nerwu wzrokowego i martwicy mózgu, w grupie CIT: 1 przypadek owrzodzenia skóry i 4 przypadki zaburzenia nerwu wzrokowego),
  - o 5. stopnia (Takagi 2014: ogółem u 4% pacjentów: krwotok spowodowany owrzodzeniem; Toyomasu 2018: w grupie PRT: 1 przypadek martwicy mózgu; w grupie CIT: brak).
- W jednym badaniu, które obejmowało wyłączenie populację dzieci z [mediana wieku: 14 lat (zakres 6-18 lat)] z nowotworami gruczołów ślinowych Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania zapalenia skóry w 2. i 3. stopniu lub zapalenia ucha zewnętrznego między grupą leczoną PRT a X/E RT. Jednak grupa leczona X/E RT doświadczyła istotnie częstszego zapalenia błony śluzowej oraz dysfalgii stopnia 2./3. Oraz większej utraty masy ciała.
- **Badania bez grupy kontrolnej:**
- **Toksyczność ostra:**
  - o **Najczęstsze zdarzenia niepożądane** niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych badaniem): zapalenie skóry (w badaniu Jiri 2020 określona jako toksyczność skórna), ból, (w tym konieczność zastosowania środków przeciwbólowych), zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, nudności/wymioty, zaburzenia smaku, dysfagia, kserostomia, kaszel, otalgia, zapalenie przełyku/gardła, utrata masy ciała,

- o **Toksyczność ostra w stopniu 4. i 5.:** nie wystąpiła (dane z 9 badań: Nakajima 2021, Chuong 2019, Zakeri 2021, Dionisi 2019, Fan 2020, Pasalic 2020, Aliabab 2019, Morimoto 2014, Romesser 2016).
- **Toksyczność przewlekła:**
  - o **Najczęstsze zdarzenia niepożądane**, niezależnie od stopnia (powyżej 10% pacjentów objętych danym badaniem): zwłóknienie skóry, kserostomia, obrzęk limfatyczny, ubytek słuchu, zaburzenia widzenia, choroby zatok, zapalenie ucha środkowego, martwica kości, zwłóknienie, krwotok, konieczność założenia zgłębnika PEG, dysfagia, zaburzenia smaku, martwica mózgu, popromienna martwica kości lub tkanek miękkich, łzawienie oczu, szczękocisk;
  - o **Toksyczność przewlekła w stopniu 4.:** ogółem 8 przypadków (5 – związane ze skórą, 2 – zaburzenie nerwu wzrokowego, 1 – obrzęk mózgu), **w stopniu 5.:** 3 przypadki (2 – krwawienie, 1 – dysfagia) (dane z 4 badań: Zakeri 2021, Fan 2020, Aliabab 2019, Morimoto 2014).

## 7.2. Badania w toku

Wyszukiwanie badań klinicznych w zakresie protonoterapii w nowotworach, w ClinicalTrials.gov, przeprowadzono z użyciem następujących terminów: *Proton Beam Therapy, Proton Radiation Therapy, Proton Beam Radiation Therapy, Proton Therapy* oraz *Cancer, Neoplasm, Tumor, Malignancy, Oncology, Neoplastic Syndrome, Neoplasia, Neoplastic Disease*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 352 badania, w tym 325 odpowiadających na zadane badanie kliniczne (stan na 16.07.2021 r.). Tabela poniżej przedstawia zestawienie liczebności badań klinicznych z podziałem na status badania (np. badanie aktywne, w trakcie rekrutacji, zakończone, zakończone przedwcześnie, wycofane, zawieszono).

**Tabela 41. Badania kliniczne w zakresie protonoterapii w nowotworach z podziałem na status badania, wg ClinicalTrials.gov**

Ogólny status badania	Szczegółowy status badania	Liczba badań	Uwagi
Aktywne	Aktywne (badanie trwa, rekrutacja zakończona)	65	-
	W trakcie rekrutacji	127	
	Rekrutacja poprzez zaproszenie	5	
	Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji	6	
Nieaktywne/zakończono	Zakończono (w normalnym trybie)	70	-
	Zakończono (przedwcześnie)	26	Wśród powodów zakończenia lub wycofania badania wskazuje się m.in.: zamknięcie centrum protonowego; brak rekrutacji uczestników/ brak potencjalnych uczestników badania; przedłużająca się rejestracja i problemy z wykonalnością; brak/zatrzymanie finansowania lub niskie rezerwy na zobowiązania.
	Wycofane	14	
	Zawieszono	0	
Nieznany	12	-	
Łącznie		<b>325</b>	-

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.]

W wyniku weryfikacji odnalezionych badań o statusie aktywne/zaplanowane (n=203), blisko 180 z nich uwzględniało stosowanie terapii protonowej w grupie pacjentów z określonym wskazaniem. **Najczęściej efektywność/bezpieczeństwo terapii protonowej badane było wśród pacjentów z:**

- nowotworami ośrodkowego układu nerwowego (n=51; w tym m.in. guzy mózgu, glejaki, oponiaki, czaszokardlaki, wyściółczaki itp.),
- nowotworem prostaty (n=27),

- mięsakami (n=25; w tym osiem badań dotyczących struniaka, cztery uwzględniające chrzęstniakomięsaka i 13 uwzględniających inne mięsaki),
- rakiem piersi (n=20),
- nowotworem płuca (n=17; w tym 13 badań dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca),
- nowotworami głowy i szyi (n=17)<sup>587</sup>.

Pozostałe badania dotyczyły innych rodzajów chorób nowotworowych, a dla każdej z nich liczba realizowanych badań nie przekroczyła 10 (m.in. rak wątroby, nowotwory u dzieci, rak szyjki macicy, rak endometrium, rak przełyku, rak trzustki).

Zestawienie ww. badań klinicznych w toku (aktywne/zaplanowane), w zakresie protonoterapii w nowotworach, z uwzględnieniem potencjalnej daty ich zakończenia i wskazań w jakich są wykonywane przedstawiono w Aneksie (Załącznik 8).

---

<sup>587</sup> Niektóre z badań dotyczą więcej niż jednego wskazania.

## 8. Efektywność ekonomiczna

### 8.1. Metodyka

Efektywność ekonomiczną w przedmiotowych wskazaniach oceniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań/analiz ekonomicznych oraz raportów HTA zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia/wykluczenia według schematu PICOS.

W wyniku analizy zebranego materiału dowodowego oraz opinii ekspertów w niniejszym raporcie odstąpiono od przeprowadzania modelowania ekonomicznego ze względu na:

- niejednorodną populację pacjentów ocenianą w zleceniu jak i w odnalezionych dowodach naukowych;
- wysoka szczegółowość wskazań oraz bardzo niska liczebność populacji docelowej (w wybranych wskazaniach eksperci wskazują, że jest to kazuistyka);
- niskiej jakości dowody naukowe (badania pierwotne i wtórne) oceniające skuteczność kliniczną interwencji wnioskowanej;
- brak komparatora w badaniach pierwotnych, tym samym brak porównania bezpośredniego z terapią protonową.

Uwzględniając powyższe, uznano, że wyniki analizy ekonomicznej byłyby obciążone zbyt dużą niepewnością, aby można było na jej podstawie dokonać wiarygodnego wnioskowania o interwencji ocenianej. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii protonowej oceniono w oparciu o wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Kryteria włączenia/wykluczenia badań ekonomicznych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na zwiększenie czułości strategii wyszukiwania w kryteriach włączenia i wykluczenia nie ograniczono doniesień naukowych ze względu na komparator oraz punkty końcowe.

Pierwotne źródło informacji dotyczących wyników stanowią analizy ekonomiczne [analiza użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA), analiza efektywności kosztów (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA), analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA), analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*, CCA)] obejmujących zastosowanie terapii protonowej w przedmiotowych wskazaniach w postaci publikacji pełnotekstowych oraz raportów oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów). Analiza kosztów korzyści (ang. *cost benefit analysis*, CBA) zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie jest zalecana w polskich warunkach, w związku z powyższym została wykluczona z niniejszego opracowania.

Tabela 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Zmienna	Opis
Populacja docelowa	Pacjenci leczeni radioterapią protonową zgodnie ze wskazanymi objętymi niniejszym zleceniem
Interwencja	Radioterapia protonowa
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Metodyka badań klinicznych	Badania ekonomiczne, analizy HTA
Kryteria wykluczenia	Z analizy wykluczone zostały: <ul style="list-style-type: none"><li>• doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski,</li><li>• abstrakty konferencyjne / doniesienia plakatowe (brak możliwości wiarygodnej oceny metodologii przeprowadzonych badań ekonomicznych na podstawie niepełnych publikacji),</li><li>• inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej,</li><li>• analiza wydajności kosztów.</li></ul>

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 31.08.2021 roku w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (via Ovid),



- EMBASE (via Ovid),
- *The Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- NIHR *Health Technology Assessment programme* (dostęp: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/search/>),
- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) ([CEA Registry - Center for the Evaluation of Value and Risk in Health \(tuftsmedicalcenter.org\)](http://www.cear.org)).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz typ badania (analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Proces selekcji badań/analiz ekonomicznych został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wyłączenia. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. W drugim etapie dokonano selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań. Selekcja badań przeprowadzona była przez niezależnie pracujących dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub z udziałem trzeciego analityka.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach oraz diagram selekcji przedstawiono w Aneksie (Załączniki 5).

## 8.2. Wyniki

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań/analiz ekonomicznych lub raportów HTA. Do analizy włączono:

- 7 badań pierwotnych,
- 2 przeglądy systematyczne,
- 2 raporty HTA.

Należy zaznaczyć, że do dnia zakończenia przeglądu systematycznego badań ekonomicznych nie udało się wykonać przeszukania rejestru CEAR.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę włączonych opracowań odnoszących się do efektywności kosztowej stosowania terapii protonowej w analizowanych wskazaniach.

Tabela 43. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych i raportów HTA

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
<b>Badania pierwotne</b>				
1	<b>Lundkvist 2005</b> <sup>588</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: cztery wskazania onkologiczne: lewostronny nowotwór piersi (N=300), prostaty (N=300), <b>nowotwory głowy i szyi (N=300)</b>, rdzenia kręgowego w populacji pediatrycznej (N=25)</li> <li><u>Interwencja</u>: PBT vs konwencjonalna RT (cRT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li><u>Uwzględnione koszty</u>: operacyjne, budowy jednostki do PBT i cRT (w przeliczeniu na pacjenta), kapitału (5%), podróży (założono, że 35% pacjentów z nowotworami głowy i szyi poniesie koszty związane z terapią poza miejscem zamieszkania). Koszty napromieniania różnią się pomiędzy nowotworami w zależności od liczby frakcji. W przypadku głowy i szyi założono 35 frakcji.</li> <li><u>Próg opłacalności</u>: brak danych</li> <li><u>Stopa dyskontowa</u>: 3% dla kosztów i efektów</li> <li><u>Horyzont analizy</u>: 30-letni</li> <li><u>Perspektywa analizy</u>: brak danych</li> </ul>	<p><b>Przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji chorych na nowotwory głowy i szyi.</b></p> <p><u>Koszty (łącznie koszt radioterapii – 35 frakcji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PBT: 13 049 EUR</li> <li>cRT: 5 477 EUR</li> </ul> <p><u>Różnica w kosztach (interwencja vs komparator w horyzoncie badania) (PBT vs cRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 887 EUR</li> </ul> <p><u>Różnica w efektach zdrowotnych (PBT vs cRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1,02 QALY</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PBT vs cRT: ICER = 3 811 EUR/QALY</li> <li>PBT vs cRT: ICER = 10 130 EUR/QALY (dla wszystkich 4 typów nowotworów)</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>W przypadku założenia, że wartość zyskanego QALY wynosi 55 000 EUR szacowane roczne korzyści dla 925 pacjentów włączonych do analizy (wszystkie 4 wskazania) oszacowano na 20,8 mln EUR w przypadku zastosowania PBT w porównaniu do cRT. Należy przy tym zauważyć, że rzeczywiste korzyści mogą się różnić od uzyskanych z uwagi na fakt leczenia również innych typów nowotworów za pomocą PBT. Na wyniki analizy mogą również wpłynąć wyniki badań klinicznych uzyskane w przyszłości.</p>
2	<b>Raemakers 2013</b> <sup>589</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: nowotwory głowy i szyi – nowotwory jamy ustnej, krtani, gardła lokalnie zaawansowane (st. III–IV) (N=25)</li> <li><u>Interwencja</u>: IMPT vs IMRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li><u>Próg opłacalności</u>: 80 000 EUR/QALY (Holandia)</li> <li><u>Stopa dyskontowa</u>: 1,5% (efekty zdrowotne), 4,0% (koszty)</li> <li>Koszty przeliczone na 2010 rok</li> <li><u>Horyzont analizy</u>: dożywotni</li> </ul>	<p><u>Efekty zdrowotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IMPT: 6,620 QALY oraz 5,800 DTFly (ang. <i>disease and toxicity free life year</i>, rok życia wolny od chorób i toksyczności)</li> <li>IMRT: 6,520 QALY oraz 4,197 DTFly</li> </ul> <p><u>Różnica w efektach (IMPT vs IMRT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,057 QALY</li> </ul> <p><u>Koszty:</u></p>

<sup>588</sup> Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S. R., Jönsson, B., & Glimelius, B. (2005). Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 44(8), 850–861. <https://doi.org/10.1080/02841860500341157>.

<sup>589</sup> Ramaekers, B. L., Grutters, J. P., Pijls-Johannesma, M., Lambin, P., Joore, M. A., & Langendijk, J. A. (2013). Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 85(5), 1282–1288. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.006>.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
			<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Perspektywa analizy</u>: holenderski system ochrony zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMPT: 50 989 EUR</li> <li>IMRT: 41 038 EUR</li> </ul> <p><u>Różnica w kosztach (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7 339 EUR</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ICER = 127 946 EUR/ QALY</li> </ul> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Różnica w efektach: 1, 493 QALY</li> <li>Różnica w kosztach: 8 093 EUR</li> <li>ICER = IMRT dominuje nad IMPT</li> </ul> <p><u>Wnioski</u>: Terapia IMPT jest najskuteczniejszą i najdroższą strategią. Z kolei IMRT jest najmniej skuteczną i najmniej kosztowną strategią. Różnica w kosztach między IMPT i IMRT wynika głównie z wyższych kosztów leczenia podstawowego (21 100 EUR vs 10 048 EUR). U wszystkich 25 pacjentów terapia IMPT w porównaniu do IMRT wiązała się z większą liczbą QALY. Terapia IMPT jest kosztowo nieefektywna pomimo korzystniejszych efektów zdrowotnych.</p>
3	Cheng 2016 <sup>590</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: nowotwory głowy i szyi (N=23)</li> <li><u>Interwencja</u>: protonoterapia vs fototerapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li><u>Próg opłacalności</u>: 80 000 EUR/QALY (Holandia)</li> <li><u>Stopa dyskontowa</u>: brak danych</li> <li><u>Horyzont analizy</u>: brak danych</li> <li><u>Perspektywa analizy</u>: brak danych</li> </ul>	<p><u>Wnioski</u>: Przeprowadzona analiza wykazała wzrost QALY w przypadku zastosowania terapii protonowej. Jednocześnie terapia protonowa jest kosztowo opłacalna w przypadku 8 z 23 pacjentów.</p>
4	Sher 2018 <sup>591</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: Nowotwór płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła (N=1)</li> <li><u>Interwencja</u>: IMRT vs PBT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li><u>Próg opłacalności</u>: 100 000 USD/QALY</li> <li><u>Stopa dyskontowa</u>: 3% dla kosztów i efektów</li> </ul>	<p><u>Koszty</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>IMRT: 87 485 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 91 541 USD (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> </ul>

<sup>590</sup> Cheng, Q., Roelofs, E., Ramaekers, B. L., Eekers, D., van Soest, J., Lustberg, T., Hendriks, T., Hoebbers, F., van der Laan, H. P., Korevaar, E. W., Dekker, A., Langendijk, J. A., & Lambin, P. (2016). Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer - Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 118(2), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.029>.

<sup>591</sup> Sher, D. J., Tishler, R. B., Pham, N. L., & Punglia, R. S. (2018). Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 101(4), 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.018>.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Koszty przeliczone na 2016 rok</li> <li><u>Horyzont analizy</u>: dożywotni</li> <li><u>Perspektywa analizy</u>: płatnika i społeczna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PBT: 107 649 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 118 852 USD (perspektywa społeczna)</li> <li>Pacjenci z negatywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>IMRT: 171 129 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 175 185 USD (perspektywa społeczna)</li> <li>PBT: 191 769 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 202 972 USD (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Różnica w kosztach (IMRT vs PBT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>20 164 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 27 311 USD (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> <li>Pacjenci z negatywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>20 640 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE); 27 787 USD (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Efekty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>IMRT: 12,89 QALY</li> <li>PBT: 12,96 QALY</li> </ul> </li> <li>Pacjenci z negatywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>IMRT: 8,41 QALY</li> <li>PBT: 8,45 QALY</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Różnica w efektach (IMRT vs PBT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HPV negatywne: 0,04 QALY</li> <li>HPV pozytywne: 0,07 QALY</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA (IMRT vs PBT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>ICER = 288 000 USD/QALY (perspektywa płatnika – MEDICARE)</li> <li>ICER = 390 000 USD/QALY (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> <li>Pacjenci z negatywnym wynikiem testu HPV <ul style="list-style-type: none"> <li>ICER = 516 000 USD (perspektywa płatnika – MEDICARE)</li> <li>ICER = 695 000 USD/QALY (perspektywa społeczna)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Wnioski:</u></p>

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				Przeprowadzona analiza wykazała, że PBT jest kosztowo nieefektywna w przypadku pacjentów chorych na nowotwór jamy ustnej i gardła zarówno z pozytywnym jaki i negatywnym wynikiem testu HPV (niezależnie od perspektywy analizy).
5	Li. 2020 <sup>592</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Populacja</u>: nowotwory zatok i jamy nosowej (N=1)</li> <li>• <u>Interwencja</u>: IMPT vs IMRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li>• <u>Próg opłacalności</u>: 30 828 USD/QALY (Chiny 2019)</li> <li>• <u>Stopa dyskontowa</u>: 3% (efekty zdrowotne i koszty)</li> <li>• <u>Horyzont analizy</u>: brak danych</li> <li>• <u>Perspektywa analizy</u>: chiński system ochrony zdrowia</li> </ul>	<p><u>Koszty</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMPT: 50 000 USD</li> <li>• IMRT: 12 000 USD</li> </ul> <p><u>Efekty zdrowotne</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMPT: 10,18 QALY</li> <li>• IMRT: 8,53 QALY</li> </ul> <p><u>Różnica w efektach (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,65 QALY</li> </ul> <p><u>Różnica w kosztach (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 928,7 USD</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICER = 23 611,2 USD/QALY</li> </ul> <p><u>Analiza w podgrupach wiekowych (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 lat: ICER = 14 999,4 USD/QALY</li> <li>• 10 lat: ICER = 15 621,2 USD/QALY</li> <li>• 20 lat: ICER = 16 663,5 USD/QALY</li> <li>• 30 lat: ICER = 18 195,8 USD/QALY</li> <li>• 40 lat: ICER = 20 721,7 USD/QALY</li> <li>• 50 lat: ICER = 25 310,7 USD/QALY</li> <li>• 60 lat: ICER = 35 134,5 USD/QALY</li> <li>• 70 lat: ICER = 74 440,1 USD/QALY</li> </ul> <p><u>Wnioski</u>:</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że IMPT jest kosztowo-efektywna przy założonym progu opłacalności (30 828 USD) prowadząc do uzyskania 1,65 QALY przy dodatkowym koszcie 38 928 USD. Należy zaznaczyć, że opłacalne scenariusze dotyczące zastosowania IMPT istniały tylko przy spełnieniu warunków: prawdopodobieństwo wyeliminowania raka przez IMPT <math>\geq 0,867</math>; prawdopodobieństwo wyeliminowania raka przez IMRT <math>\leq 0,764</math>; lub koszt IMPT <math>\leq 52 163,9</math> USD. Analiza warstwowa dla różnych grup wiekowych wykazała, że IMPT była bardziej opłacalna u młodszych</p>

<sup>592</sup> Li, G., Qiu, B., Huang, Y. X., Doyen, J., Bondiaou, P. Y., Benezery, K., Xia, Y. F., & Qian, C. N. (2020). Cost-effectiveness analysis of proton beam therapy for treatment decision making in paranasal sinus and nasal cavity cancers in China. *BMC cancer*, 20(1), 599. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07083-x>.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				pacjentów niż u starszych pacjentów, przy czym terapia ta jest opłacalna tylko u pacjentów w wieku ≤56 lat.
6	Li 2021b <sup>593</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Populacja</u>: nowotwory jamy ustnej i gardła (N=1)</li> <li>• <u>Interwencja</u>: IMPT vs konwencjonalna IMRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li>• <u>Próg opłacalności</u>: 33 558 USD/QALY (Chiny)</li> <li>• <u>Stopa dyskontowa</u>: 3% (efekty zdrowotne i koszty)</li> <li>• <u>Horyzont analizy</u>: dożywotni</li> <li>• <u>Perspektywa analizy</u>: chiński system ochrony zdrowia</li> </ul>	<p><u>Koszty</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMPT: 50 000 USD</li> <li>• IMRT: 12 000 USD</li> </ul> <p><u>Różnica w kosztach (IMRT vs PBT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 926,6 USD</li> </ul> <p><u>Różnica w efektach (IMRT vs PBT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,205 QALY</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA (IMPT vs IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICER = 170 082,4 USD/ QALY</li> </ul> <p><u>Probabilistyczna analiza wrażliwości</u>:</p> <p>Przy progach opłacalności 33 558 USD, 50 000 USD oraz 100 000 USD. IMPT byłaby kosztowo-efektywna, jeśli koszt terapii wynosiłby odpowiednio ≤21 964,6 USD, ≤25 341 USD i ≤35 608,5 USD.</p> <p><u>Wnioski</u>:</p> <p>Wyniki analizy wskazują, że terapia IMPT przy obecnej wysokości progu opłacalności nie jest kosztowo-efektywna. Niezbędne jest obniżenie kosztów terapii (IMPT) do poziomu 30 000 USD, aby można uznać ją za kosztowo efektywną.</p>
7	Brodin 2021 <sup>594</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Populacja</u>: nowotwory jamy ustnej i gardła (N=33)</li> <li>• <u>Interwencja</u>: IMPT vs fotonowa IMRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Typ analizy</u>: CUA</li> <li>• <u>Próg opłacalności</u>: 100 000 USD/QALY, 250 000 USD/QALY oraz 500 000 USD/QALY</li> <li>• <u>Stopa dyskontowa</u>: 3% (efekty zdrowotne i koszty)</li> <li>• Koszty przeliczone na 2018 rok</li> <li>• <u>Horyzont analizy</u>: dożywotni</li> </ul>	<p><u>Koszty terapii</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMPT: 36 659 USD</li> <li>• Fotonowa IMRT: 20 257 USD</li> </ul> <p><u>Wyniki CUA (IMPT vs fotonowa IMRT)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci: ICER [mediana] = 361 405 USD/QALY [IQR: 45 453–1 556 948 USD/QALY]</li> </ul> <p>Analiza w podgrupach wiekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &lt;65 lat: ICER [mediana] = 341 081 USD/QALY</li> <li>• Wiek ≥65 lat: ICER [mediana] = 399 533 USD/QALY</li> </ul> <p>Analiza w podgrupach z uwagi na typ guza:</p>

<sup>593</sup> Li, G., Xia, Y. F., Huang, Y. X., Okat, D., Qiu, B., Doyen, J., Bondiau, P. Y., Benezery, K., Gao, J., & Qian, C. N. (2021). Optimizing oropharyngeal cancer management by using proton beam therapy: trends of cost-effectiveness. *BMC cancer*, 21(1), 944. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08638-2>.

<sup>594</sup> Brodin, N. P., Kabarriti, R., Schechter, C. B., Pankuch, M., Gondi, V., Kalnicki, S., Garg, M. K., & Tomé, W. A. (2021). Individualized quality of life benefit and cost-effectiveness estimates of proton therapy for patients with oropharyngeal cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 16(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01745-1>.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
			<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Perspektywa analizy</u>: brak danych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marker nowotworowy p16 ujemny ICER [mediana] = 516 297 USD/QALY</li> <li>Marker nowotworowy p16 dodatni ICER [mediana] = 234 201 USD/QALY</li> </ul> <p><u>Wnioski</u>:</p> <p>Oplacalność terapii protonowej jest bardzo zróżnicowana wśród pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła. Wyniki analizy wskazują, że terapia protonowa w przypadku chorych z dodatnim wynikiem markeru p16 jest kosztowo efektywna przy progu opłacalności wynoszącym 250 000 USD/QALY. Wartość mediany ICER w przeliczeniu na pacjenta, u którego terapia protonowa jest najbardziej opłacalna wynosi 54 477 USD/QALY, w porównaniu z 1 508 845 USD/QALY dla pacjenta, u którego terapia protonowa jest najmniej opłacalna.</p>
<b>Przegląd systematyczny</b>				
8	Verma 2016 <sup>595</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: Nowotwory, w których jedną z opcji terapeutycznych jest PBT, w tym: nowotwory pediatryczne, nowotwory głowy i szyi, prostaty, piersi i niedrobnokomórkowy rak płuca.</li> <li><u>Interwencja</u>: PBT vs RT (CRT/IMRT/SBRT/3DCRT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Liczba włączonych badań</u>: 18, w tym 3 dotyczące nowotworów głowy i szyi.</li> </ul>	<p><u>Wyniki w zakresie nowotworów głowy i szyi</u>:</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego włączono do analiz 3 badania: Lundkvist 2005, Raemakers 2013 opisane powyżej i oceniające PBT vs IMRT oraz Peeter 2007.</p> <p><u>Wnioski</u>:</p> <p>PBT jest najbardziej efektywną kosztowo formą RT w przypadku wybranych nowotworów głowy i szyi. Osiągnięcie efektywności kosztowej dla PBT wymaga starannej selekcji pacjentów, którzy mogą uzyskać największe korzyści dzięki PBT. Z uwagi na brak dowodów naukowych wysokiej jakości wyniki i wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej PBT może ulec znaczącej zmianie po uzyskaniu wyników trwających badań klinicznych.</p>
9	Huang 2021 <sup>596</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Populacja</u>: nowotwory głowy i szyi</li> <li><u>Interwencja</u>: PBT vs RT (CRT/IMRT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Liczba włączonych badań</u>: 5</li> </ul>	<p>W ramach przeglądu autorzy) włączyli badania pierwotne, które zostały również zidentyfikowane w trakcie niniejszej analizy. Autorzy przeglądu systematycznego powołują się na wyniki pojedynczych badań opisanych w niniejszym opracowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lundkvist 2005</li> <li>Raemakers 2013</li> <li>Sher 2018</li> <li>Li 2020</li> </ul> <p><u>Wnioski</u>:</p>

<sup>595</sup> Verma, V., Mishra, M. V., & Mehta, M. P. (2016). A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*, 122(10), 1483–1501. <https://doi.org/10.1002/cncr.29882>.

<sup>596</sup> Huang, D., Frank, S. J., Verma, V., Thaker, N. G., Brooks, E. D., Palmer, M. B., Harrison, R. F., Deshmukh, A. A., & Ning, M. S. (2021). Cost-Effectiveness Models of Proton Therapy for Head and Neck: Evaluating Quality and Methods to Date. *International journal of particle therapy*, 8(1), 339–353. <https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00058.1>.

L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				Autorzy przeglądu zidentyfikowali znaczne ograniczenia odnalezionych analiz, głównie ze względu na niską jakość metodologiczną badań klinicznych oraz danych uwzględnianych w analizach. Między innymi zwrócono uwagę, że odnalezione analizy nieodpowiednio reprezentowały najważniejszą różnicę (i główną korzyść) PBT w porównaniu z IMRT: zmniejszoną toksyczność (nie włączano danych dotyczących toksyczności lub zakładano podobne wskaźniki powikłań w przypadku raka zatok przynosowych i jamy nosowej (pomimo danych wskazujących na zmniejszoną toksyczność z PBT nad IMRT. W celu zminimalizowania niepewności wnioskowania oceny ekonomiczne powinny dążyć do uwzględnienia najwyższej jakości dowodów.
<b>Raport HTA</b>				
10	<b>CADTH 2016</b> <sup>597</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: nowotwory piersi, płuc, prostaty, głowy i szyi, rdzenia zarodkowy w populacji pediatrycznej</li> <li>• Interwencja: PBT</li> </ul>	Nie dotyczy	<p><u>Nowotwory występujące w populacji pediatrycznej:</u> W ramach przeglądu nie zidentyfikowano danych dotyczących oceny konsekwencji ekonomicznych PBT w przypadku populacji pediatrycznej.</p> <p><u>Nowotwory głowy i szyi (dorośli chorzy):</u> W ramach raportu uwzględniono wyniki pojedynczych badań opisanych w niniejszej analizie: Lundkvist 2005 oraz Raemakers 2013.</p> <p><u>Wnioski:</u> Na podstawie analizy Lundkvist 2005 wykazano, że PBT jest opłacalna w przypadku raka głowy i szyi w porównaniu z cRT; jednak analiza ta nie uwzględniała toksyczności długoterminowej. Z kolei Raemakers 2013 wskazali, że PBT nie była opłacalna w porównaniu z IMRT.</p>
11	<b>AHS 2021</b> <sup>598</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Populacja:</u> rdzenia zarodkowy w populacji pediatrycznej, nowotwory: głowy i szyi, płuc, piersi, wątroby, czerniak wewnątrzgałkowy, podstawy czaszki (struniak), prostaty.</li> <li>• <u>Interwencja:</u> PBT</li> </ul>	Nie dotyczy	<p>Autorzy włączyli jeden przegląd systematyczny 215 publikacji dotyczących terapii wiązką protonów u dzieci i dorosłych w 19 typach nowotworów.</p> <p><u>Nowotwory głowy i szyi:</u> W ramach raportu uwzględniono wyniki pojedynczych badań opisanych w niniejszej analizie: Lundkvist 2005 oraz Raemakers 2013, Sher 2018.</p> <p><u>Wnioski:</u> Na podstawie włączonych badań autorzy wskazali, że PBT jest bardziej skuteczna oraz bardziej kosztowna. Zidentyfikowane badania różniły się pod względem badanych populacji (rodzaj raka głowy i szyi), a PBT okazała się prawdopodobnie opłacalna jedynie w przypadku modelowania</p>

<sup>597</sup> Proton Beam Therapy versus Photon Radiotherapy for Adult and Pediatric Oncology Patients: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. (2016). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>598</sup> Ontario Health (Quality) (2021). Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series, 21(1), 1–142.



L.p.	Badanie	Populacja/ interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki
				<p>w populacji pacjentów w wieku 65 lat z nowotworami głowy i szyi we wszystkich stadiach przy zakładanym zmniejszeniu ryzyka zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Dowody ekonomiczne sugerują, że terapia wiązką protonów może być opłacalna (kosztowo efektywna w porównaniu do terapii fotonowej) w populacji pediatrycznej z rdzennikiem, jednak badania były oparte na ograniczonych dowodach klinicznych. W innych wskazaniach opłacalność terapii wiązką protonów jest niejasna.</p>

*CUA – Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis); DTFLY – Lata życia wolne od chorób i toksyczności (ang. Disease and Toxicity Free Life Years); ICER – Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio); IMPT – Protonoterapia o modulowanej intensywności dawki (ang. Intensity Modulated Proton Radiotherapy); IMRT – Radioterapia fotonowa o modulowanej intensywności dawki (ang. Intensity Modulated Radiotherapy with Photons); IQR – Rozstęp międzykwartyłowy (ang. Interquartile range); PBT – Protonoterapia (ang. Proton Beam Therapy); cRT – Radioterapia konwencjonalna (fotonowa); SBRT – stereotaktyczna radioterapia (ang. stereotactic body radiation therapy) QALY – Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu (ang. Quality-Adjusted Life Years); 3DCRT – radioterapia konformalna 3D (ang. three-dimensional conformal radiation therapy).*

### 8.3. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 dowodów naukowych odnoszących się do oceny efektywności kosztowej zastosowania protonoterapii w leczeniu nowotworów objętych zleceniem. Do przeglądu włączono: 7 badań pierwotnych, 2 przeglądy systematyczne oraz 2 raporty HTA. Dostępne analizy ekonomiczne odnoszą się przede wszystkim do oceny efektywności kosztowej protonoterapii w populacji chorych na nowotwory głowy i szyi. Komparatorem dla protonoterapii w ramach zidentyfikowanych opracowań jest klasyczna radioterapia fotonowa, w tym również radioterapia fotonowa o modulowanej intensywności dawki (IMRT). **Zidentyfikowane dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.** Analizy opracowane w badaniach pierwotnych Lundkvist 2005 jak, Raemakers 2013 wskazują na brak opłacalności zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi. W odniesieniu do analiz dotyczących chorych na nowotwory jamy ustnej i gardła również nie wykazano efektywności kosztowej (Sher 2018, Li 2021b oraz Brodin 2021). Należy jednak zaznaczyć, że potencjalnie protonoterapia może być kosztowo efektywna w odniesieniu do młodszych pacjentów, jednak wnioskowanie to jest ograniczone z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów klinicznych. Jedynie w badaniu Li 2020 wykazano efektywność kosztową zastosowania protonoterapii w leczeniu chorych na nowotwory zatok i jamy nosowej (ICER=23 611,2 USD/QALY, przy progu opłacalności 30 828 USD/QALY) która prowadzi do uzyskania 1,65 QALY przy dodatkowym koszcie 38 928 USD. Z kolei analiza warstwowa (podgrupy wiekowe) wykazała, że IMPT była bardziej opłacalna u młodszych pacjentów niż u starszych pacjentów, przy czym terapia ta jest opłacalna tylko u pacjentów w wieku ≤56 lat.

Powyższe wyniki jak i wnioski potwierdzają również zidentyfikowane przeglądy systematyczne jak i analizy HTA. Należy zaznaczyć, że brak jest możliwości przeniesienia przedstawionych wyników na warunki polskie z uwagi na inną wysokość progu opłacalności oraz kosztów zarówno ocenianej interwencji jak i leczenia porównawczego. Dodatkowo wnioskowanie utrudnia różna metodologia zidentyfikowanych analiz. Badania dla populacji dorosłych z nowotworami głowy i szyi uwzględniały różne stadia choroby, podtypy nowotworów, czynniki ryzyka lub związaną z nimi toksyczność i zdarzenia niepożądane. W przypadku wskazań dla dorosłych wyniki były niespójne lub nie wykazały opłacalności. Reasumując, opłacalność terapii protonowej zależy od określonego szczegółowego wskazania (stadium podtyp, itd.) oraz populacji docelowej (np. wiek) a, dostępne badania ekonomiczne mają ograniczoną użyteczność dla niniejszej analizy.

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie świadczenia z zakresu radioterapii protonowej rozliczane są w ramach lecznictwa szpitalnego w zakresie świadczeń wysokospecjalistycznych. Zgodnie z Zarządzeniem nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne<sup>599</sup>.

W poniższych tabelach przedstawiono produkty rozliczeniowe NFZ związane z realizacją świadczenia gwarantowanego „Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku”.

Świadczenie z zakresu radioterapii protonowej obejmuje:

- zakwaterowanie lub hospitalizację – w zależności od stanu pacjenta;
- planowanie – wycena zależna od wieku pacjenta;
- zabieg radioterapii;
- leczenie zdarzeń niepożądanych – produkt do łącznego wykazywania wraz z hospitalizacją – wycena zależna od ciężkości działań niepożądanych.

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące świadczeń zdrowotnych uznanych przez ekspertów klinicznych za podstawowe komparatory dla terapii protonowej, które obejmują:

- teleradioterapię 3D z modulacją intensywności dawki (IMRT),
- teleradioterapię stereotaktyczną.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne<sup>600</sup> ustalono taryfy dla produktów rozliczeniowych:

- 5.07.01.0000053 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych);
- 5.07.01.0000054 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego;
- 5.07.01.0000055 – Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.

Na dzień wydania Obwieszczenia wartość punktu rozliczeniowego w leczeniu szpitalnym równa jest 52 zł.

---

<sup>599</sup> NFZ. (2021). Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-552021dsoz.7333.html>, Pozyskano: 7.07.2021 r.

<sup>600</sup> AOTMiT. (2016). Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne 2016 Obwieszczenie - protonoterapia (aotm.gov.pl).

**Tabela 44. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne, załącznik 1d**

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa określona przez AOTMiT	wartość punktowa	Zakresy świadczeń				Warunki wykonania		Uwagi
					teleradioterapia	brachyterapia	terapia izotopowa	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	tryb ambulatoryjny	hospitalizacja	
2	5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389**	16 389	X				X	X	Cały cykl leczenia; zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje procedury: 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) – fotony - 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) – fotony - 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne – fotony; konieczność przekazania informacji o liczbie frakcji w całym cyklu leczenia za pomocą produktu statystycznego: 5.07.01.0000057 - Liczba frakcji w procesie / cyklu leczenia – dawka całkowita
34	5.07.01.0000048	Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii	162**	162	X			X	X		- za osobodzień - obejmuje zapewnienie transportu w przypadku zakwaterowania świadczeniobiorcy poza podmiotem działalności leczniczej
35	5.07.01.0000053	Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych)	327*	17 684				X	X	X	zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje całość postępowania medycznego związanego z terapią protonową zgodnie z warunkami określonymi w lp. 35 załącznika nr 4 do rozporządzenia; obejmuje procedurę: - 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów; konieczność przekazania informacji o liczbie frakcji całości postępowania medycznego za pomocą produktu statystycznego: 5.07.01.0000057 – Liczba frakcji w procesie / cyklu leczenia – dawka całkowita
36	5.07.01.0000054	Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego	577*	31 204				X	X	X	zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje całość postępowania medycznego związanego z terapią protonową zgodnie z warunkami określonymi w lp. 35 załącznika nr 4 do rozporządzenia; obejmuje procedurę: - 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów; konieczność przekazania informacji o liczbie frakcji całości postępowania medycznego za pomocą produktu statystycznego: 5.07.01.0000057 – Liczba frakcji w procesie / cyklu leczenia – dawka całkowita
37	5.07.01.0000055	Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	827*	44 724				X	X	X	zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje procedury:
38	5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571**	14 571	X				X	X	zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. Nr 3a i 3b; obejmuje procedury:

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa określona przez AOTMiT	wartość punktowa	Zakresy świadczeń				Warunki wykonania		Uwagi
					teleradioterapia	brachyterapia	terapia izotopowa	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	tryb ambulatoryjny	hospitalizacja	
											- 92.27 Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł (OMSCMR) - 92.312 Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i mikroradioterapia (OMSCMRT) - 92.261 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) — fotony - 92.263 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) — fotony; konieczność przekazania informacji o liczbie frakcji w całym cyklu leczenia za pomocą produktu statystycznego: 5.07.01.0000057 – Liczba frakcji w procesie / cyklu leczenia – dawka całkowita
40	5.07.01.0000071	Powtórne planowanie	0	0							do sprawozdania w sytuacji stwierdzenia zmian topograficznych guza lub gdy ze względu na ubytek masy ciała zachodzi konieczność przygotowania więcej niż jednego planu leczenia; - możliwość sumowania ze świadczeniem bazowym zw. z naświetlaniem

(\*\*) taryfa ustalona w obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r., 30 grudnia 2016 r., 30 czerwca 2017 r., 28 maja 2018 r., 30 września 2019 r.  
(\*\*\*) wartość ustalona na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 października 2020 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2021 r. (Dz. U. poz. 1768)

Przyjmując wartość punktu rozliczeniowego w leczeniu szpitalnym na poziomie 52 zł (na dzień wydania Obwieszczenia Prezesa AOTMiT) wartość produktów wymienionych w tabeli powyżej w pozycji 35–37 wynosi:

- 5.07.01.0000053 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych) – 17 004 zł;
- 5.07.01.0000054 – Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego – 30 004 zł;
- 5.07.01.0000055 – Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – 43 004 zł.

W tabeli poniżej wskazano produkty, dla których określone zostały wytyczne obejmujące całość postępowania medycznego związanego z terapią protonową zgodnie z warunkami określonymi w lp. 35 załącznika nr 4 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego dla realizacji świadczeń dotyczących terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku<sup>601</sup>.

**Tabela 45. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne, załącznik 3a**

Lp.	Zakres świadczeń (zgodnie z zał. 3)	Świadczenia gwarantowane zgodnie z zał. nr 4		Produkty rozliczeniowe dedykowane poszczególnym świadczeniom		
		Nazwa świadczenia gwarantowanego	Realizacja na warunkach określonych w załączniku:	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu rozliczeniowego
<b>HOSPITALIZACJA</b>						
34	Radioterapia: teleradioterapia /brachyterapia hospitalizacja	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku	zał. nr 4 lp. 35	5.07.01.0000053		Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych)
				5.07.01.0000054		Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego
				5.07.01.0000055		Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku

W poniższej tabeli przedstawiono wymagania na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego dla realizacji świadczeń dotyczących terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku<sup>602</sup>.

**Tabela 46. Wymagania wynikające z Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w zakresie terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku**

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Wymagania	
35	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku  92.288 Teleradioterapia	Wymagania formalne	1) pracownia lub zakład radioterapii; 2) oddział szpitalny o profilach: a) radioterapia onkologiczna, b) onkologia kliniczna lub onkologia i hematologia dziecięca - w przypadku leczenia dzieci.
		Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie radioterapii onkologicznej - równoważnik co najmniej 6 etatów; 2) lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej lub onkologii i hematologii dziecięcej - równoważnik co najmniej 1 etatu; 3) fizycy medyczni - równoważnik co najmniej 3 etatów;

<sup>601</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

<sup>602</sup> Ibidem.

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Wymagania	
	hadronowa wiązka protonów		4) technicy elektroradiologii - równoważnik co najmniej 10 etatów; 5) pielęgniarki - równoważnik co najmniej 3 etatów.
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną		1) akcelerator protonowy przyspieszający protony do energii nie mniejszej niż 200 MeV wraz z systemem transportu wiązki do stanowiska napromieniania; 2) stanowisko do napromieniania pacjenta wyposażone w głowice terapeutyczne; 3) system pozycjonowania pacjenta; 4) system unieruchamiania (ułożenia) pacjenta; 5) tomograf komputerowy z możliwością przesłania obrazów do systemu planowania leczenia; 6) komputerowy system planowania leczenia pozwalający na wykonanie planu leczenia w trzech wymiarach; 7) fantomy, sprzęt pomiarowy i dozymetryczny wraz z oprogramowaniem pozwalający na kontrolę jakości procesu napromieniania.
	Zapewnienie realizacji badań		1) ultrasonograficznych; 2) pozytonowej tomografii emisyjnej; 3) rezonansu magnetycznego; 4) rentgenowskich; 5) tomografii komputerowej; 6) badania laboratoryjne (biochemiczne i morfologiczne).
	Pozostałe wymagania		1) kryteria kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku: a) nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzestniakomięsak (kod ICD-10: C41) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego (kod ICD-10: C41 i C49) - przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej, b) nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowaty, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany (kody ICD-10: C30, C31) - stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, c) nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej (kod ICD-10: C-71) - nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne prymitywne nowotwory ektodermalne (PNET), szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego, d) wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2, kod ICD-10: C71) - przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej, e) nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak lub chrzestniako-mięsak (ICD-10: C41), f) nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 lub C49), g) rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki - stan po leczeniu operacyjnym i brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy, h) nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11); 2) posiadanie sformalizowanej procedury postępowania w terapii protonowej;

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Wymagania
		<p>3) prowadzenie całości postępowania medycznego związanego z terapią protonową obejmującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) kwalifikację pacjenta do terapii protonowej, udokumentowaną w protokole terapeutycznym przez zespół terapeutyczny,</li> <li>b) przygotowanie planu terapii protonowej, obejmującej symulację, wykonanie warstw tomografii komputerowej, przeniesienie danych z tomografu komputerowego do komputerowego systemu planowania leczenia, wykonanie planu leczenia z wykorzystaniem komputerowego systemu planowania leczenia, audyt i akceptacja planu leczenia,</li> <li>c) weryfikację ułożenia pacjenta i cyfrowy zapis obrazów rentgenowskich,</li> <li>d) weryfikację planu leczenia, obejmującego dozymetrię i kontrolę jakości, przed pierwszym seansem terapeutycznym w celu zapewnienia prawidłowego przebiegu terapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia,</li> <li>e) realizację terapii protonowej zgodnie z zaakceptowanym planem leczenia,</li> <li>f) okresową kontrolę, obejmującą ocenę skuteczności i toksyczności, w czasie terapii protonowej oraz po jej zakończeniu;</li> </ul> <p>4) Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia prowadzi rejestr pacjentów, u których zastosowano procedurę teleradioterapii hadronowej wiązką protonów, dostępny za pomocą aplikacji internetowej.</p>

W poniższej tabeli uwzględniono produkty rozliczeniowe dotyczące terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku z zakresu Karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego (DiLO).



**Tabela 47. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne, załącznik 3b**

PRODUKTY ROZLICZENIOWE DEDYKOWANE DLA ŚWIADCZEŃ UDZIELANYCH NA PODSTAWIE KARTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA ONKOLOGICZNEGO, O KTÓREJ MOWA W ART. 32a ust. 1 USTAWY O ŚWIADCZENIACH				
1) Realizacja świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia onkologicznego zgodnie z warunkami określonymi w § 4a obowiązującego rozporządzenia szpitalnego i rozporządzenia w sprawie karty DiLO; 2) Dla rozpoznania zasadniczego nowotworu określonego wg ICD-10: C00 - C43, C45 - C97, D00 - D03, D05 - D09, D11.0, D14.0 (nie obejmuje polipów zatoki przynosowej, ucha środkowego i jamy nosowej), D32, D33.0 - D33.4, D35.2, D35.4, D45, D46, D47.0 - D47.7, D75.2, D76.0, w przypadku świadczeń teleradioterapii z poz. 23: dla rozpoznania zasadniczego Z51.0 i rozpoznania współistniejącego określonego wg ICD-10: C00 - C43, C45 - C97, D00 - D03, D05-D09, D11.0, D14.0 (nie obejmuje polipów zatoki przynosowej, ucha środkowego i jamy nosowej), D32, D33.0 - D33.4, D35.2, D35.4, D45, D46, D47.0 - D47.7, D75.2, D76.0				
Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Kod grupy	Nazwa produktu
03.0000.907.02	Terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku - pakiet onkologiczny	5.52.01.0001440		Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17. r.ż.
		5.52.01.0001468		Teleradioterapia/ brachyterapia / terapia izotopowa/ terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku - w trybie ambulatoryjnym
		5.07.01.0000053		Planowanie leczenia radioterapii protonowej (dotyczy dorosłych)
		5.07.01.0000054		Planowanie leczenia radioterapii protonowej nowotworów wieku dziecięcego
		5.07.01.0000071		Powtórne planowanie
		5.07.01.0000055		Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku
		5.52.01.0001499		Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku <18. r.ż.- w oddziale onkologii i hematologii dziecięcej
		5.52.01.0001504		Hospitalizacja do chemioradioterapii >18. r.ż.
		5.53.01.0001001		Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 3 stopień
		5.53.01.0001002		Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 4 stopień
5.07.01.0000048		Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii		

**Tabela 48. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne, załącznik 1c**

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń			Uwagi	Możliwość sumowania			
					tryb ambulatoryjny	tryb jednodniowy	hospitalizacja		kat. 1a	kat. 1b	produkty dedykowane do sumowania dla określonej JGP	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d
54	5.53.01.0001001	Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 3 stopień		162			X	- za osobodzień - do łącznego wykazywania z produktem Hospitalizacja do teleradioterapii /Hospitalizacja do chemioradioterapii >18. r.ż. - produkt do rozliczenia wyłącznie w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody, - produkt należy sprawozdać zgodnie z wytycznymi zawartymi w załączniku nr 12 do zarządzenia				5.52.01.0001440 5.52.01.0001499 5.52.01.0001504
55	5.53.01.0001002	Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 4 stopień		216			X	- za osobodzień - do rozliczenia wyłącznie w dniach związanych z planowaniem i leczeniem radioterapią - za osobodzień, - do łącznego wykazywania z produktem Hospitalizacja do teleradioterapii / Hospitalizacja do chemioradioterapii >18. r.ż. - produkt do rozliczenia wyłącznie w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody, - produkt należy sprawozdać zgodnie z wytycznymi zawartymi w załączniku nr 12 do zarządzenia				5.52.01.0001440 5.52.01.0001499 5.52.01.0001504

Produkty rozliczeniowe wskazane w załączniku 1c jako produkty dedykowane do sumowania dla produktów dotyczących terapii protonowej:

- 5.53.01.0001001 – Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 3 stopień;
- 5.53.01.0001002 – Leczenie zdarzeń niepożądanych po teleradioterapii – 4 stopień.

**Tabela 49. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne, załącznik 1b**

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa	Zakresy świadczeń wyskospecjalistycznych						Tryb realizacji świadczeń			Uwagi
					Przeszczenie wątroby	Przeszczenie /wspomaganie serca	Przeszczenie płuca	Przeszczenie serca i płuca	Przeszczenie komórek wysp trzustkowych	Przeszczenie komórek przytarczyc	tryb ambulatoryjny	tryb jednodniowy	hospitalizacja	
30	5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17. r.ż.	352***	352								X	- za osobodzień - do rozliczenia wyłącznie w dniach związanych z planowaniem i leczeniem radioterapią	
42	5.52.01.0001468	Teleradioterapia/ brachyterapia i terapia izotopowa / terapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku - w trybie ambulatoryjnym		0										
63	5.52.01.0001499	Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku <18. r.ż. - w oddziale onkologii i hematologii dziecięcej	545***	270 545								X	- za osobodzień - do rozliczenia wyłącznie w dniach związanych z planowaniem radioterapii lub leczeniem radioterapią	
69	5.52.01.0001504	Hospitalizacja do chemioradioterapii >18. r.ż.	469***	469								X	- za osobodzień, - do rozliczenia w dniach związanych z leczeniem skojarzonym nowotworów - zastosowanie u pacjenta jednoczasowej chemioterapii i radioterapii u tego samego świadczeniodawcy, kiedy między pierwszym a ostatnim dniem hospitalizacji do radioterapii nastąpi podanie substancji czynnej w określonych dniach z zachowaniem przerw terapeutycznych zależnych od schematu leczenia - można sumować z produktami z zał. 1c, 1d, 1m i 1n	

(\*\*) taryfa ustalona w obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r., 30 grudnia 2016 r., 30 czerwca 2017 r., 28 maja 2018 r., 30 września 2019 r.  
 (\*\*\*) wartość ustalona na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 października 2020 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2021 r. (Dz. U. poz. 1768)

## 9.2. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 9.2.1. Metodyka

Niniejsza analiza dotyczy oceny konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz.U. 2016 poz. 357, z późn. zm.).

Przedstawione w niniejszej analizie **konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian** stanowią koszt inkrementalny, czyli różnicę w kosztach pomiędzy scenariuszem „nowym” a „istniejącym”. W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. Budget Impact Analysis, BIA) zastosowano podejście zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, zgodnie z którymi analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem świadczeń. Oszacowanie konsekwencji finansowych oparto na aktualnie obowiązujących wycenach dla uwzględnionych świadczeń. W przypadku ich ponownej taryfikacji wyniki BIA mogą ulec zmianie.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe NFZ na realizację świadczeń w ramach scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”.

**Scenariusz „istniejący”** – przedstawia szacowane koszty NFZ świadczeń z zakresu teleradioterapii 3D z modulacją intensywności dawki (IMRT) oraz teleradioterapii stereotaktycznej (RT stereotaktyczna) we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia. W ramach scenariusza istniejącego założono brak finansowania świadczeń z zakresu terapii protonowej w analizowanych wskazaniach.

**Scenariusz „nowy”** – przedstawia szacowane koszty świadczeń z zakresu terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia. Scenariusz „nowy” zakłada, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do protonoterapii z niej skorzystają, tym samym wariant ten zakłada, że pacjenci ci zostaną poddani innym formom RT tj. IMRT lub RT stereotaktycznej.

Powyższe założenie wynika m.in. z:

- osobistych preferencji pacjentów lub ich rodziców/opiekunów dotyczących optymalnej formy radioterapii;
- ograniczeń geograficznych związanych z dostępem do terapii protonowej (obecnie przeprowadza się ją wyłącznie w CCB w Krakowie).

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wykonano oddzielnie dla populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych w ramach analizy podstawowej uwzględniającej najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wejściowych oraz analizy wrażliwości (warianty: minimalny i maksymalny).

### 9.2.2. Założenia analizy

#### 9.2.2.1. Populacja docelowa – scenariusz „istniejący” oraz „nowy”

Populację pacjentów w poszczególnych wskazaniach oszacowano na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych i opinii ekspertów klinicznych. Populacja docelowa w scenariuszu „nowym” jest równa populacji określonej w ramach scenariusza „istniejącego”. Powyższe przyjęto biorąc pod uwagę:

- brak różnic w kwalifikacji pacjentów do poszczególnych typów radioterapii;
- brak pacjentów, którzy mogliby być poddani radioterapii wyłącznie w przypadku rozszerzenia listy wskazań do terapii protonowej o wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet płatnika założono również wzrost populacji docelowej w stosunku do roku poprzedniego (liczba pacjentów została zaokrąglona w górę do wartości całkowitych).

**Tabela 50. Założenia dotyczące wzrostu populacji docelowej w kolejnych latach analizy**

Parametr	Populacja pediatryczna – wariant			Populacja dorosłych – wariant		
	Minimalny	Podstawowy	Maksymalny	Minimalny	Podstawowy	Maksymalny
Wzrost liczby pacjentów rok do roku (%)*	5	10	20	5	10	20

\* na podstawie opinii ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej w kolejnych latach analizy uwzględnionej w scenariuszu „istniejącym” i „nowym”.

**Tabela 51. Oszacowanie populacji w poszczególnych wskazaniach uwzględnione w analizie wpływu na budżet płatnika**

Wskazanie	Scenariusz „istniejący” / „nowy”					
	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok*	2. rok**	3. rok**	1. rok*	2. rok**	3. rok**
Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2) <b>(wskazanie I)</b>	10	11	13	13	15	17
Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6) <b>(wskazanie II)</b>	6	7	8	13	15	17
Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6) <b>(wskazanie III)</b>	3	4	5	9	10	11
Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9) <b>(wskazanie IV)</b>	3	4	5	100	110	121
Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1) <b>(wskazanie V)</b>	3	4	5	21	24	27
Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1) <b>(wskazanie VI)</b>	5	6	7	21	24	27
Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne) <b>(wskazanie VII)</b>	30	33	37	ND	ND	ND
Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki niezmiernicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39) <b>(wskazanie VIII)</b>	20	22	25	600	660	726
Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne) <b>(wskazanie IX)</b>	10	11	13	200	220	242
<b>Razem</b>	<b>90</b>	<b>102</b>	<b>118</b>	<b>977</b>	<b>1078</b>	<b>1188</b>

\* na podstawie opinii ekspertów klinicznych; \*\* Obliczenia własne Agencji; ND – nie dotyczy

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie opinii ekspertów klinicznych.]

### 9.2.2.2. Elementy realizacji świadczenia

Świadczenia finansowane ze środków publicznych związane z realizacją radioterapii protonowej obejmują zarówno sam zabieg naświetlania jak i jego planowanie oraz związaną z tym hospitalizację. W niniejszej analizie uwzględniono koszty:

- zakwaterowania lub hospitalizacji – w zależności od stanu pacjenta;
- planowania radioterapii protonowej;
- zabiegu radioterapii (PBT oraz IMRT i RT stereotaktycznej);
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis ww. produktów rozliczeniowych NFZ przedstawiono w rozdziale 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce. Opracowano go w oparciu o Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne<sup>603</sup>.

W celu prawidłowego oszacowania konsekwencji wprowadzenia proponowanych zmian w niniejszej analizie uwzględniono zmienne, dla których zakres wartości został określony na podstawie opinii ekspertów klinicznych, zebranych dowodów naukowych oraz wcześniejszych analiz Agencji związanych z rozszerzeniem wskazań onkologicznych dla protonoterapii. Wskazano je w tabeli poniżej.

---

<sup>603</sup> NFZ. (2021). Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Pozyskano z: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-552021dsoz.7333.html>, dostęp z 7.07.2021.

**Tabela 52. Wartości parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego**

Parametr	Populacja pediatryczna – wariant			Populacja dorosłych – wariant		
	Minimalny	Podstawowy	Maksymalny	Minimalny	Podstawowy	Maksymalny
<b>Parametry związane z radioterapią</b>						
Odsetek pacjentów wyrażających zgodę na PBT i ją otrzymujących (%)*	80	100	100	80	90	100
Odsetek pacjentów wyrażających zgodę na IMRT/RT stereotaktyczną i ją otrzymujących – scenariusz „nowy” (%)*	20	0	0	20	10	0
Odsetek pacjentów wyrażających zgodę na IMRT/RT stereotaktyczną i ją otrzymujących – scenariusz „istniejący” (%)*	100	100	100	100	100	100
Odsetek pacjentów otrzymujących IMRT w grupie pacjentów otrzymujących IMRT/RT stereotaktyczną – scenariusz „nowy” i „istniejący” (%)*	85	85	85	85	85	85
Odsetek pacjentów otrzymujących RT stereotaktyczną w grupie pacjentów otrzymujących IMRT/RT stereotaktyczną – scenariusz „nowy” i „istniejący” (%)*	15	15	15	15	15	15
Odsetek pacjentów otrzymujących PBT spośród pacjentów z przeprowadzonym planowaniem*	100	100	100	100	100	100
<b>Parametry związane z hospitalizacją w trakcie radioterapii</b>						
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w trakcie PBT (%)*, **	60	80	100	60	80	100
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w trakcie IMRT/RT stereotaktycznej (%)*, **	20	40	60	20	40	60
Czas hospitalizacji – terapia (dni)**, ^	63	84	98	42	56	65
<b>Parametry związane ze zdarzeniami niepożądanymi</b>						
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych PBT – 3. stopień (%)*, **, ***	10	13	15	10	13	15
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych PBT – 4. stopień (%)*, **, ***	0	2	5	0	2	5
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych IMRT/RT stereotaktyczna – 3. stopień (%)*, **, ***	25	33	40	25	33	40
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych IMRT/RT stereotaktyczna – 4. stopień (%)*, **, ***	15	18	20	15	18	20
Czas hospitalizacji PBT/IMRT/RT stereotaktyczna – zdarzenia niepożądane – 3. stopień (dni)*, **, ^	15	23	30	10	15	20
Czas hospitalizacji PBT/IMRT/RT stereotaktyczna – zdarzenia niepożądane – 4. stopień (dni)*, **, ^	23	30	38	15	20	25
<b>Parametry związane z koniecznością powtórnej radioterapii</b>						
Odsetek pacjentów poddanych powtórnej PBT (%)*	5	10	10	5	10	10
Odsetek pacjentów poddanych powtórnej IMRT/RT stereotaktycznej (%)*	5	10	10	5	10	10

\* na podstawie opinii ekspertów klinicznych

\*\* na podstawie: AOTMiT (2018). Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTMiT-OT-430-7/2015 kontynuacja

\*\*\* na podstawie dostępnych dowodów naukowych

^ na podstawie danych NFZ

## 9.2.3. Wyniki analizy – wariant podstawowy

### 9.2.3.1. Średni koszt na pacjenta

W ramach wariantu podstawowego analizy oszacowano średni roczny koszt świadczeń otrzymywanych przez pacjenta w scenariuszu „istniejącym” oraz scenariuszu „nowym”. W scenariuszu „nowym”, z uwagi na zakres analizy, oszacowano również średni roczny koszt przypadający na pacjenta w sytuacji, w której wszyscy pacjenci zostaną poddani protonoterapii.

**Tabela 53. Średni roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta w wariantcie podstawowym – scenariusz „istniejący” i „nowy”**

Scenariusz	Średni roczny koszt na pacjenta	
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych
„Istniejący”	36 824 zł	25 825 zł
„Nowy” – ogółem	110 246 zł	71 120 zł
„Nowy” – protonoterapia	110 246 zł	76 180 zł

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

### 9.2.3.2. Koszty – porównanie scenariusza „istniejącego” do scenariusza „nowego”

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym uwzględniające zarówno koszty protonoterapii jak i koszty obecnie stosowanych form radioterapii – IMRT i RT stereotaktycznej w ramach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz kosztów inkrementalnych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 54. Wyniki analizy w wariantcie podstawowym – koszty ogółem w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach**

Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Scenariusz „istniejący”</b>						
I	405 067 zł	445 574 zł	526 587 zł	369 295 zł	426 109 zł	482 924 zł
II	243 040 zł	283 547 zł	324 054 zł	369 295 zł	426 109 zł	482 924 zł
III	121 520 zł	162 027 zł	202 534 zł	255 666 zł	284 073 zł	312 480 zł
IV	121 520 zł	162 027 zł	202 534 zł	2 840 730 zł	3 124 803 zł	3 437 283 zł
V	121 520 zł	162 027 zł	202 534 zł	596 553 zł	681 775 zł	766 997 zł
VI	202 534 zł	243 040 zł	283 547 zł	596 553 zł	681 775 zł	766 997 zł
VII	1 215 201 zł	1 336 721 zł	1 498 748 zł	ND	ND	ND
VIII	810 134 zł	891 148 zł	1 012 668 zł	17 044 378 zł	18 748 816 zł	20 623 697 zł
IX	405 067 zł	445 574 zł	526 587 zł	5 681 459 zł	6 249 605 zł	6 874 566 zł
<b>Razem</b>	<b>3 645 604 zł</b>	<b>4 131 684 zł</b>	<b>4 779 792 zł</b>	<b>27 753 929 zł</b>	<b>30 623 066 zł</b>	<b>33 747 868 zł</b>
<b>Scenariusz „nowy”</b>						
I	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	1 017 016 zł	1 173 480 zł	1 329 943 zł
II	727 623 zł	848 894 zł	970 165 zł	1 017 016 zł	1 173 480 zł	1 329 943 zł
III	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	704 088 zł	782 320 zł	860 552 zł
IV	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	7 823 197 zł	8 605 516 zł	9 466 068 zł
V	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	1 642 871 zł	1 877 567 zł	2 112 263 zł
VI	606 353 zł	727 623 zł	848 894 zł	1 642 871 zł	1 877 567 zł	2 112 263 zł
VII	3 638 117 zł	4 001 929 zł	4 487 011 zł	ND	ND	ND
VIII	2 425 412 zł	2 667 953 zł	3 031 764 zł	46 939 180 zł	51 633 098 zł	56 796 408 zł
IX	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	15 646 393 zł	17 211 033 zł	18 932 136 zł



Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Razem</b>	<b>10 914 352 zł</b>	<b>12 369 599 zł</b>	<b>14 309 928 zł</b>	<b>76 432 632 zł</b>	<b>84 334 060 zł</b>	<b>92 939 577 zł</b>
<b>Koszty inkrementalne</b>						
I	807 639 zł	888 403 zł	1 049 930 zł	647 721 zł	747 370 zł	847 019 zł
II	484 583 zł	565 347 zł	646 111 zł	647 721 zł	747 370 zł	847 019 zł
III	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	448 422 zł	498 247 zł	548 071 zł
IV	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	4 982 467 zł	5 480 714 zł	6 028 785 zł
V	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	1 046 318 zł	1 195 792 zł	1 345 266 zł
VI	403 819 zł	484 583 zł	565 347 zł	1 046 318 zł	1 195 792 zł	1 345 266 zł
VII	2 422 916 zł	2 665 208 zł	2 988 263 zł	ND	ND	ND
VIII	1 615 277 zł	1 776 805 zł	2 019 097 zł	29 894 802 zł	32 884 283 zł	36 172 711 zł
IX	807 639 zł	888 403 zł	1 049 930 zł	9 964 934 zł	10 961 428 zł	12 057 570 zł
<b>Razem</b>	<b>7 268 748 zł</b>	<b>8 237 915 zł</b>	<b>9 530 137 zł</b>	<b>48 678 703 zł</b>	<b>53 710 995 zł</b>	<b>59 191 709 zł</b>

ND – nie dotyczy

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dokonano również oszacowania kosztów protonoterapii w analizowanych wskazaniach w ramach wariantu podstawowego analizy. Koszty protonoterapii w ramach scenariusza „istniejącego” przyjęto na poziomie 0,00 zł zakładając, że obecnie pacjenci ze wskazaniami analizowanymi w niniejszym raporcie nie otrzymują świadczenia protonoterapia finansowanego ze środków publicznych.

**Tabela 55. Wyniki analizy w wariantcie podstawowym – koszty terapii protonowej w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach**

Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Scenariusz „istniejący”</b>						
I	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
II	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
III	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
IV	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
V	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
VI	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
VII	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
VIII	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
IX	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
<b>Razem</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>
<b>Scenariusz „nowy”</b>						
I	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	980 435 zł	1 131 272 zł	1 282 108 zł
II	727 623 zł	848 894 zł	970 165 zł	980 435 zł	1 131 272 zł	1 282 108 zł
III	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	678 763 zł	754 181 zł	829 599 zł
IV	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	7 541 810 zł	8 295 991 zł	9 125 590 zł
V	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	1 583 780 zł	1 810 034 zł	2 036 289 zł
VI	606 353 zł	727 623 zł	848 894 zł	1 583 780 zł	1 810 034 zł	2 036 289 zł
VII	3 638 117 zł	4 001 929 zł	4 487 011 zł	ND	ND	ND
VIII	2 425 412 zł	2 667 953 zł	3 031 764 zł	45 250 861 zł	49 775 947 zł	54 753 541 zł
IX	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	15 083 620 zł	16 591 982 zł	18 251 180 zł
<b>Razem</b>	<b>10 914 352 zł</b>	<b>12 369 599 zł</b>	<b>14 309 928 zł</b>	<b>73 683 485 zł</b>	<b>81 300 713 zł</b>	<b>89 596 704 zł</b>
<b>Koszty inkrementalne</b>						
I	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	980 435 zł	1 131 272 zł	1 282 108 zł
II	727 623 zł	848 894 zł	970 165 zł	980 435 zł	1 131 272 zł	1 282 108 zł

Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
III	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	678 763 zł	754 181 zł	829 599 zł
IV	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	7 541 810 zł	8 295 991 zł	9 125 590 zł
V	363 812 zł	485 082 zł	606 353 zł	1 583 780 zł	1 810 034 zł	2 036 289 zł
VI	606 353 zł	727 623 zł	848 894 zł	1 583 780 zł	1 810 034 zł	2 036 289 zł
VII	3 638 117 zł	4 001 929 zł	4 487 011 zł	ND	ND	ND
VIII	2 425 412 zł	2 667 953 zł	3 031 764 zł	45 250 861 zł	49 775 947 zł	54 753 541 zł
IX	1 212 706 zł	1 333 976 zł	1 576 518 zł	15 083 620 zł	16 591 982 zł	18 251 180 zł
<b>Razem</b>	<b>10 914 352 zł</b>	<b>12 369 599 zł</b>	<b>14 309 928 zł</b>	<b>73 683 485 zł</b>	<b>81 300 713 zł</b>	<b>89 596 704 zł</b>

ND – nie dotyczy

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

### 9.2.3.3. Koszty inkrementalne dla wskazań określonych jako priorytetowe

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano również oszacowania kosztów w podziale na priorytety zdrowotne określone zleceniem MZ. W tabelach poniżej przedstawiono populację i koszty inkrementalne w podziale na priorytety wg MZ uwzględniające zarówno koszty PBT jak i koszty IMRT oraz RT stereotaktycznej stanowiące różnicę w kosztach między scenariuszem „istniejącym” i „nowym”.

Tabela 56. Oszacowanie populacji w poszczególnych wskazaniach wg priorytetów

Priorytet	Wskazanie	Scenariusz „istniejący” / „nowy”					
		Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
		1. rok*	2. rok**	3. rok**	1. rok*	2. rok**	3. rok**
I	Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2) (wskazanie I)						
	Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6) (wskazanie II)	19	22	26	35	40	45
	Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6) (wskazanie III)						
II	Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9) (wskazanie IV)						
	Gruczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1) (wskazanie V)	11	14	17	142	158	175
	Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1) (wskazanie VI)						
III	Nowotwory dzieci o lokalizacji, w której optymalny plan radioterapii fotonowej nie daje bezpiecznej ochrony narządów krytycznych (różne) (wskazanie VII)	60	66	75	ND	ND	ND

Priorytet	Wskazanie	Scenariusz „istniejący” / „nowy”					
		Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
		1. rok*	2. rok**	3. rok**	1. rok*	2. rok**	3. rok**
	Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39) (wskazanie VIII)				800	880	968
	Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne) (wskazanie IX)						
<b>Razem</b>		<b>90</b>	<b>102</b>	<b>118</b>	<b>977</b>	<b>1 078</b>	<b>1 188</b>

\* na podstawie opinii ekspertów klinicznych; \*\* Obliczenia własne Agencji

ND – nie dotyczy

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie opinii ekspertów klinicznych.]

**Tabela 57. Wyniki analizy w wariacie podstawowym – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach**

Priorytet	Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
		1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
I	I–III	1 534 514 zł	1 776 805 zł	2 099 861 zł	1 743 863 zł	1 992 987 zł	2 242 110 zł
II	IV–VI	888 403 zł	1 130 694 zł	1 372 986 zł	7 075 103 zł	7 872 298 zł	8 719 317 zł
III	VII–IX	4 845 832 zł	5 330 415 zł	6 057 290 zł	39 859 736 zł	43 845 710 zł	48 230 281 zł
<b>Razem</b>		<b>7 268 748 zł</b>	<b>8 237 915 zł</b>	<b>9 530 137 zł</b>	<b>48 678 703 zł</b>	<b>53 710 995 zł</b>	<b>59 191 709 zł</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

**Tabela 58. Wyniki analizy w wariacie podstawowym – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji łącznej (pediatrycznej i dorosłych) w analizowanych wskazaniach**

Priorytet	Wskazanie	Populacja łączna (pediatryczna i dorosłych)		
		1. rok	2. rok	3. rok
I	I	1 455 359 zł	1 635 773 zł	1 896 950 zł
	II	1 132 304 zł	1 312 717 zł	1 493 130 zł
	III	690 714 zł	821 302 zł	951 891 zł
II	IV	5 224 759 zł	5 803 769 zł	6 432 604 zł
	V	1 288 610 zł	1 518 848 zł	1 749 085 zł
	VI	1 450 137 zł	1 680 375 zł	1 910 613 zł
III	VII	2 422 916 zł	2 665 208 zł	2 988 263 zł
	VIII	31 510 080 zł	34 661 088 zł	38 191 808 zł
	IX	10 772 573 zł	11 849 830 zł	13 107 501 zł
<b>Razem</b>		<b>55 947 451 zł</b>	<b>61 948 910 zł</b>	<b>68 721 845 zł</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne wg priorytetów obejmujące wyłącznie koszty związane z realizacją terapii protonowej w określonych zleceniach wskazaniach.

**Tabela 59. Wyniki analizy w wariacie podstawowym – koszty inkrementalne związane z protonoterapią wg priorytetów w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach**

Priorytet	Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
		1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
I	I–III	2 304 141 zł	2 667 953 zł	3 153 035 zł	2 639 634 zł	3 016 724 zł	3 393 815 zł
II	IV–VI	1 333 976 zł	1 697 788 zł	2 061 600 zł	10 709 370 zł	11 916 060 zł	13 198 168 zł
III	VII–IX	7 276 235 zł	8 003 858 zł	9 095 293 zł	60 334 481 zł	66 367 929 zł	73 004 722 zł
<b>Razem</b>		<b>10 914 352 zł</b>	<b>12 369 599 zł</b>	<b>14 309 928 zł</b>	<b>73 683 485 zł</b>	<b>81 300 713 zł</b>	<b>89 596 704 zł</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

**Tabela 60. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty inkrementalne związane z protonoterapią wg priorytetów w populacji łącznej (pediatrycznej i dorosłych) w analizowanych wskazaniach**

Priorytet	Wskazanie	Populacja łączna (pediatryczna i dorosłych)		
		1. rok	2. rok	3. rok
I	I	2 193 141 zł	2 465 248 zł	2 858 625 zł
	II	1 708 059 zł	1 980 166 zł	2 252 272 zł
	III	1 042 575 zł	1 239 263 zł	1 435 952 zł
II	IV	7 905 622 zł	8 781 073 zł	9 731 943 zł
	V	1 947 592 zł	2 295 117 zł	2 642 642 zł
	VI	2 190 133 zł	2 537 658 zł	2 885 183 zł
III	VII	3 638 117 zł	4 001 929 zł	4 487 011 zł
	VIII	47 676 272 zł	52 443 899 zł	57 785 306 zł
	IX	16 296 326 zł	17 925 959 zł	19 827 698 zł
Razem		<b>84 597 837 zł</b>	<b>93 670 312 zł</b>	<b>103 906 632 zł</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

#### 9.2.4. Analiza wrażliwości

W celu oszacowania niepewności uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości (AW). W ramach AW obliczono inkrementalne koszty wprowadzenia proponowanych rozwiązań przy uwzględnieniu wariantu minimalnego i maksymalnego.

W ramach wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowano średni roczny koszt świadczeń otrzymywanych przez pacjenta w scenariuszu „istniejącym” oraz scenariuszu „nowym”.

**Tabela 61. Analiza wrażliwości – średni roczny koszt na pacjenta w wariancie minimalnym i maksymalnym – scenariusz „istniejący” i „nowy”**

Scenariusz	Średni roczny koszt na pacjenta	
	Populacja pediatryczna	Populacja dorosłych
<b>Wariant minimalny</b>		
„Istniejący”	24 336 zł	19 964 zł
„Nowy” – ogółem	79 876 zł	59 225 zł
„Nowy” – protonoterapia	93 852 zł	69 040 zł
<b>Wariant maksymalny</b>		
„Istniejący”	51 748 zł	41 372 zł
„Nowy” – ogółem	127 557 zł	83 644 zł
„Nowy” – protonoterapia	127 557 zł	83 644 zł

[Źródło: Obliczenia własne Agencji.]

W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne związane z rozszerzeniem wskazań dla protonoterapii o wskazania ujęte w analizie (scenariusz „nowy”) w porównaniu do scenariusza „istniejącego”, w którym w ww. wskazaniach stosowana jest teleradioterapia IMRT i teleradioterapia stereotaktyczna. Koszty te oszacowano w wariancie minimalnym i maksymalnym.

**Tabela 62. Analiza wrażliwości – koszty inkrementalne ogółem w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach – wariant minimalny i maksymalny**

Wskazanie	Populacja pediatryczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Koszty inkrementalne – wariant minimalny*</b>						
I	583 898 zł	642 288 zł	700 678 zł	535 913 zł	577 137 zł	618 361 zł
II	350 339 zł	408 729 zł	467 118 zł	535 913 zł	577 137 zł	618 361 zł
III	175 169 zł	233 559 zł	291 949 zł	371 017 zł	412 241 zł	453 465 zł
IV	175 169 zł	233 559 zł	291 949 zł	4 122 409 zł	4 328 530 zł	4 575 874 zł

Wskazanie	Populacja pediatriczna			Populacja dorosłych		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
V	175 169 zł	233 559 zł	291 949 zł	865 706 zł	948 154 zł	1 030 602 zł
VI	291 949 zł	350 339 zł	408 729 zł	865 706 zł	948 154 zł	1 030 602 zł
VII	1 751 694 zł	1 868 473 zł	1 985 253 zł	ND	ND	ND
VIII	1 167 796 zł	1 226 186 zł	1 342 965 zł	24 734 455 zł	25 971 178 zł	27 290 349 zł
IX	583 898 zł	642 288 zł	700 678 zł	8 244 818 zł	8 657 059 zł	9 110 524 zł
<b>Razem</b>	<b>5 255 081 zł</b>	<b>5 838 979 zł</b>	<b>6 481 267 zł</b>	<b>40 275 938 zł</b>	<b>42 419 591 zł</b>	<b>44 728 140 zł</b>
<b>Koszty inkrementalne – wariant maksymalny*</b>						
I	807 639 zł	888 403 zł	1 049 930 zł	647 721 zł	747 370 zł	847 019 zł
II	484 583 zł	565 347 zł	646 111 zł	647 721 zł	747 370 zł	847 019 zł
III	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	448 422 zł	498 247 zł	548 071 zł
IV	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	4 982 467 zł	5 480 714 zł	6 028 785 zł
V	242 292 zł	323 055 zł	403 819 zł	1 046 318 zł	1 195 792 zł	1 345 266 zł
VI	403 819 zł	484 583 zł	565 347 zł	1 046 318 zł	1 195 792 zł	1 345 266 zł
VII	2 422 916 zł	2 665 208 zł	2 988 263 zł	ND	ND	ND
VIII	1 615 277 zł	1 776 805 zł	2 019 097 zł	29 894 802 zł	32 884 283 zł	36 172 711 zł
IX	807 639 zł	888 403 zł	1 049 930 zł	9 964 934 zł	10 961 428 zł	12 057 570 zł
<b>Razem</b>	<b>7 268 748 zł</b>	<b>8 237 915 zł</b>	<b>9 530 137 zł</b>	<b>48 678 703 zł</b>	<b>53 710 995 zł</b>	<b>59 191 709 zł</b>

ND – nie dotyczy

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

### Koszty inkrementalne dla wskazań określonych jako priorytetowe

W ramach analizy wrażliwości dokonano również oszacowania kosztów w podziale na priorytety zdrowotne określone zleceniem MZ. W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne w podziale na priorytety wg MZ uwzględniające zarówno koszty PBT jak i koszty IMRT oraz RT stereotaktycznej stanowiące różnicę w kosztach między scenariuszem „istniejącym” i „nowym”.

**Tabela 63. Analiza wrażliwości – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji pediatricznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach – wariant minimalny i maksymalny**

Priorytet	Wskazanie	Populacja pediatriczna			Populacja dorosłych		
		1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Wariant minimalny</b>							
I	I–III	1 109 406 zł	1 284 575 zł	1 459 745 zł	1 442 843 zł	1 566 515 zł	1 690 188 zł
II	IV–VI	642 288 zł	817 457 zł	992 626 zł	5 853 821 zł	6 224 838 zł	6 637 079 zł
III	VII–IX	3 503 388 zł	3 736 947 zł	4 028 896 zł	32 979 274 zł	34 628 237 zł	36 400 873 zł
<b>Razem</b>		<b>5 255 081 zł</b>	<b>5 838 979 zł</b>	<b>6 481 267 zł</b>	<b>40 275 938 zł</b>	<b>42 419 591 zł</b>	<b>44 728 140 zł</b>
<b>Wariant maksymalny</b>							
I	I–III	1 584 419 zł	2 001 371 zł	2 501 714 zł	1 627 460 zł	1 999 451 zł	2 510 939 zł
II	IV–VI	917 295 zł	1 167 466 zł	1 501 028 zł	6 602 840 zł	7 997 806 zł	9 671 765 zł
III	VII–IX	5 003 427 zł	6 004 112 zł	7 338 360 zł	37 199 096 zł	44 638 915 zł	53 566 698 zł
<b>Razem</b>		<b>7 505 141 zł</b>	<b>9 172 950 zł</b>	<b>11 341 101 zł</b>	<b>45 429 396 zł</b>	<b>54 636 172 zł</b>	<b>65 749 402 zł</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji.]

### 9.2.5. Ograniczenia analizy

- Parametry uwzględnione w modelu analizy bazują głównie na opiniach eksperckich jako najlepszym dostępnym źródle danych wobec:
  - o fragmentaryzacji informacji;
  - o braku badań klinicznych o wysokiej lub umiarkowanej jakości;
  - o szczegółowości wskazań ujętych w zleceniu MZ.

- W modelu wykorzystano również dane pochodzące z wcześniejszego raportu Agencji dotyczącego rozszerzenia wskazań onkologicznych dla protonoterapii<sup>604</sup>. Raport dotyczy wskazań zbliżonych do wskazań objętych niniejszym zleceniem, istnieje przy tym prawdopodobieństwo pewnych różnic w wartości parametrów z uwagi na odmienne wskazania.
- Mała liczebność populacji docelowej dla niektórych wskazań może potencjalnie wpływać na niepewność oszacowań kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii protonowej w analizowanych wskazaniach.
- Z uwagi na przyjęty w analizie horyzont czasowy (3 lata) nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych ujawniających się przynajmniej po 3 latach od radioterapii. Powyższe podejście przyjęto także z uwagi na ograniczone dane kliniczne pochodzące z badań o niskiej jakości o zazwyczaj krótkim okresie obserwacji. Nie uwzględniono również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w stopniu niższym niż 3.
- W modelu nie uwzględniono ewentualnych różnic w terapii (w tym: czasu napromieniania, liczby cykli, otrzymywanej dawki promieniowania) pomiędzy poszczególnymi wskazaniemiami ujętymi w analizie.
- Analiza nie uwzględnia kosztów:
  - opieki terminalnej, w tym kosztów *best supportive care* (BSC) definiowanej jako koszty: obserwacji, łagodzenia bólu, opieki psychologicznej oraz opieki hospicyjnej;
    - o z perspektywy pacjenta, np. kosztów dojazdu do ośrodka zlokalizowanego w Krakowie;
    - o z perspektywy społecznej, w tym kosztów pośrednich definiowanych jako koszty utraconej produktywności pacjentów i ich opiekunów nieformalnych;
    - o amortyzacji.
- Model nie uwzględnia dostępnej infrastruktury tj. liczby ośrodków protonoterapii funkcjonujących w Polsce oraz maksymalnej wydajności CCB w Krakowie, rozumianej jako maksymalna liczba pacjentów możliwa do leczenia w ramach istniejącej infrastruktury. Oznacza to przyjęcie w analizie maksymalnej liczby pacjentów dla wskazań ujętych w niniejszym zleceniu, która przekracza możliwości CCB w Krakowie. Model nie uwzględnia przy tym liczby pacjentów obecnie leczonych w ośrodku w terapię protonową we wskazaniach obecnie refundowanych.
- Analiza nie odnosi się do potencjalnego wpływu zwiększenia liczby pacjentów ze wskazaniem do protonoterapii na koszt jednostkowy świadczeń z nią związanych (np. z uwagi na podział kosztów stałych na większą liczbę pacjentów). Należy przy tym zauważyć, że w przypadku znaczącego wzrostu wielkości populacji wskazana może być ponowna taryfikacja świadczenia.

### 9.2.6. Podsumowanie

Niniejsza analiza stanowi oszacowanie przewidywanych skutków finansowych wprowadzenia proponowanych zmian do rozporządzenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Analiza została przedstawiona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy porównano scenariusz „istniejący” zakładający brak finansowania ze środków NFZ terapii protonowej w analizowanych dziewięciu wskazaniach oraz scenariusz „nowy” zakładający objęcie finansowaniem terapii protonowej we wskazaniach objętych niniejszą analizą. W obu scenariuszach uwzględniono również koszty świadczeń z zakresu teleradioterapii 3D z modulacją intensywności dawki (IMRT) oraz teleradioterapii stereotaktycznej (RT stereotaktyczna). W każdym scenariuszu uwzględniono wyniki dla populacji pediatrycznej oraz populacji pacjentów dorosłych.

<sup>604</sup> AOTMiT. (2018). Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTMiT-OT-430-7/2015 kontynuacja.

- Liczba pacjentów zarówno w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym” z uwagi na przyjęte założenia jest identyczna i łącznie dla wszystkich wskazań wynosi:
  - o Populacja pediatryczna: 90 (1. rok), 100 (2. rok) oraz 111 (3. rok);
  - o Populacja dorosłych: 977 (1. rok), 1 029 (2. rok) oraz 1 085 (3. rok);
- **Objęcie finansowaniem przedmiotowych świadczeń wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy** zarówno w ramach wariantu podstawowego analizy jak i analizy wrażliwości. Średni koszt (wariant podstawowy analizy) w przeliczeniu na pacjenta na podstawie przyjętych założeń wynosi:
  - o Populacja pediatryczna:
    - Scenariusz „istniejący”: 36 824 zł;
    - Scenariusz „nowy”: 110 246 zł.
  - o Populacja dorosłych:
    - Scenariusz „istniejący”: 25 825 zł;
    - Scenariusz „nowy”: 71 120 zł.
- Koszty wariantu podstawowego scenariusza „nowego” uwzględniającego finansowanie protonoterapii, IMRT i RT stereotaktycznej we wszystkich analizowanych wskazaniach w horyzoncie 3 lat wynoszą:
  - o Populacja pediatryczna:
    - 1. rok: 10 914 352 zł;
    - 2. rok: 12 369 599 zł;
    - 3. rok: 14 309 928 zł.
  - o Populacja dorosłych:
    - 1. rok: 76 432 632 zł;
    - 2. rok: 84 334 060 zł;
    - 3. rok: 92 939 577 zł.
- W ramach analizy oszacowano koszty inkrementalne przy uwzględnieniu objęcia finansowaniem we wszystkich ocenianych wskazaniach protonoterapii, IMRT i RT stereotaktycznej. W wariantcie podstawowym, w 3. letnim horyzoncie analizy, dodatkowe koszty scenariusza „nowego” w porównaniu do scenariusza „istniejącego” w populacji pediatrycznej i populacji osób dorosłych wynoszą:
  - o Populacja pediatryczna:
    - 1. rok: 7 268 748 zł;
    - 2. rok: 8 237 915 zł;
    - 3. rok: 9 530 137 zł.
  - o Populacja dorosłych:
    - 1. rok: 48 678 703 zł;
    - 2. rok: 53 710 995 zł;
    - 3. rok: 59 191 709 zł.
- Koszty inkrementalne (ogółem) wg priorytetów określonych przez MZ również wskazują na dodatkowe koszty we wszystkich latach analizy i wynoszą:
  - o Populacja pediatryczna:
    - Priorytet I (wskazanie I–III): 1 534 514 zł (1. rok); 1 776 805 zł (2. rok); 2 099 861 zł (3. rok);
    - Priorytet II (wskazanie IV–VI): 888 403 zł (1. rok); 1 130 694 zł (2. rok); 1 372 986 zł (3. rok);
    - Priorytet III (wskazanie VII–IX): 4 845 832 zł (1. rok); 5 330 415 zł (2. rok); 6 057 290 zł (3. rok).

- o Populacja dorosłych:
  - Priorytet I (wskazanie I–III): 1 743 863 zł (1. rok); 1 992 987 zł (2. rok); 2 242 110 zł (3. rok);
  - Priorytet II (wskazanie IV–VI): 7 075 103 zł (1. rok); 7 872 298 zł (2. rok); 8 719 317 zł (3. rok);
  - Priorytet III (wskazanie VII–IX): 39 859 736 zł (1. rok); 43 845 710 zł (2. rok); 48 230 281 zł (3. rok).
- Wyniki inkrementalne w populacji pediatrycznej i osób dorosłych oceniane oddzielnie dla każdego wskazania oraz dla grup wskazań objętych tym samym priorytetem MZ również wskazują na dodatkowe koszty we wszystkich latach analizy.
- Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości w wariancie minimalnym jak i maksymalnym również wskazują na dodatkowe koszty na płatnika publicznego w przypadku objęcia finansowaniem terapii protonowej we wszystkich ocenianych wskazaniach.



## 10. Analiza zasobów i wykonalności

### 10.1. Stan radioterapii w Polsce

Radioterapia (RT) jest stosowana w Polsce głównie u chorych na nowotwory złośliwe, stanowiąc, obok chirurgii i farmakoterapii, podstawową metodę leczenia onkologicznego.

Ośrodki radioterapii funkcjonują w ramach jednego z trzech modeli:

- jako jednostka organizacyjna publicznego szpitala (centrum) onkologicznego,
- jako osobna i niezależna jednostka medyczna funkcjonująca przy szpitalu,
- jako część katedry onkologii i/lub radioterapii szpitala uniwersyteckiego.

Niezależnie od modelu, ośrodki RT mogą być w całości jednostkami publicznymi lub prywatnymi, możliwy jest także model mieszany – publiczno-prywatny.

W 2019 roku działało w Polsce 55 ośrodków radioterapii, w tym 45 jako osobne podmioty lecznicze, 4 jako część innych podmiotów leczniczych oraz 5 w postaci filii dużych centrów onkologii. Jedynym ośrodkiem protonoterapii jest Centrum Cyklotronowe Bronowice funkcjonujące w strukturach Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie. Jego model funkcjonowania umożliwia wykorzystanie wiązki protonów w celach terapeutycznych przez inne podmioty lecznicze<sup>605</sup>.

W 2019 roku do RT wykorzystywano 242 systemy, w tym 168 systemów do teleradioterapii opartych o tzw. UAT – uniwersalne akceleratory liniowe do teleradioterapii (97 z nich umożliwiało RT stereotaktyczną), 9 systemów do radioterapii śródoperacyjnej, 2 systemy neuroradiochirurgii GammaKnife i 3 systemy radioterapii protonowej. Ponadto wykorzystywano 64 systemy do brachyterapii (w tym 57 uniwersalnych aparatów do brachyterapii (UAB) i 5 z zastosowaniem źródeł stałych LDR)<sup>606</sup>.

W 2019 roku w Polsce poddanych radioterapii zostało 95 434 pacjentów, w tym 86% zabiegom teleterapii i 14% brachyterapii. Analiza wykorzystania radioterapii do leczenia nowotworów wskazuje, że w Polsce poddawanych RT jest o ok. 10% pacjentów onkologicznych mniej niż w krajach Europy Zachodniej (Niemcy, Francja, Holandia, Belgia, Włochy, Wielka Brytania, Szwecja)<sup>607</sup>.

Rozmieszczenie geograficzne ośrodków RT w Polsce jest zrównoważone i odpowiada strukturze zaludnienia kraju. Najwięcej ośrodków zlokalizowanych jest w Polsce środkowej i południowej (szczegóły w tabeli i na rysunkach poniżej). Największe z nich to należące do Narodowego Instytutu Onkologii PIB ośrodki w Warszawie i Gliwicach. Posiadają one łącznie 20% zasobów kadrowych, 25% naukowych i 12% aparaturowych i leczy się w nich 16% populacji pacjentów poddawanych radioterapii.

**Tabela 64. Rozkład przestrzenny ośrodków radioterapii w Polsce na tle struktury geograficznej ludności Polski.**

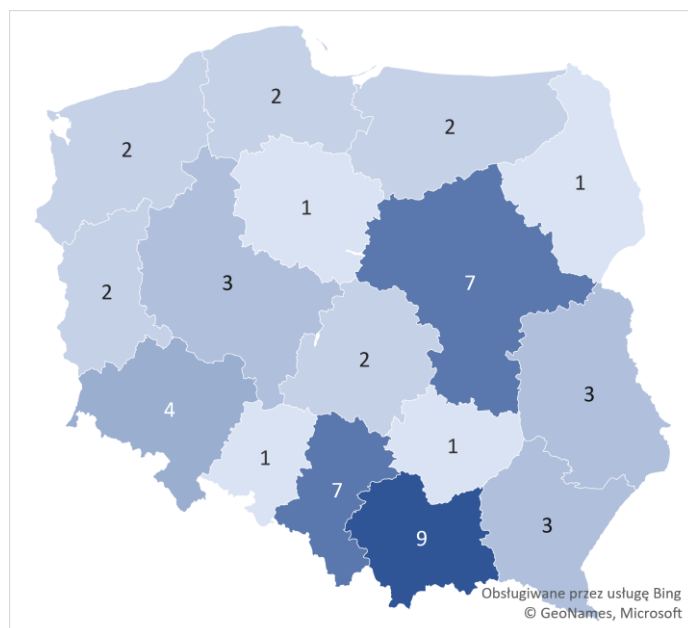
Region Polski	% ludności Polski	Liczba ośrodków		% ludności obsługiwanej przez ośrodki RT
		pełnoprofilowe	niepełnoprofilowe	
południowy (woj. dolnośląskie, opolskie, śląskie, małopolskie, podkarpackie)	40	13	9	39
środkowy (woj. lubuskie, wielkopolskie, łódzkie, świętokrzyskie, mazowieckie, lubelskie)	41	14	4	39
północny (woj. zachodniopomorskie, pomorskie, kujawsko-pomorskie, warmińsko-mazurskie, podlaskie)	19	7	1	22

<sup>605</sup> Składowski, K. (2020). *Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.*

<sup>606</sup> Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). *Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.*

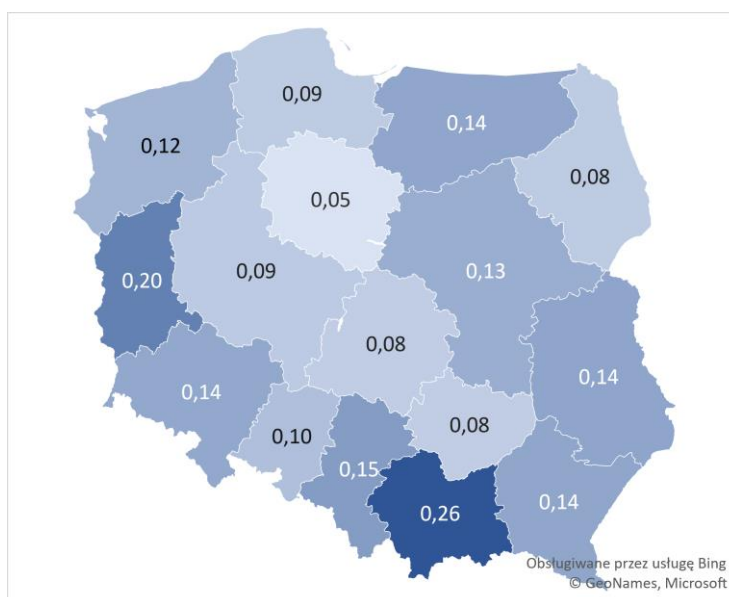
<sup>607</sup> Składowski, K. (2020). *Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.*

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: Składowski, K. (2020). Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.]



**Rysunek 2. Liczba ośrodków radioterapii w poszczególnych województwach.**

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: Składowski, K. (2020). Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.]



**Rysunek 3. Liczba ośrodków radioterapii w poszczególnych województwach - na 100 tys. osób.**

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: Składowski, K. (2020). Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.]

## 10.2. Zasoby systemu ochrony zdrowia w zakresie personelu

Na optymalne wykorzystanie zasobów ośrodków radioterapii ma wpływ dostępność i jakość personelu w nich pracującego. W ostatnich latach nie zanotowano jednak znaczącego wzrostu liczby lekarzy

specjalistów, specjalistów fizyki medycznej, natomiast wyraźnie spadła liczba techników elektroradiologii<sup>608</sup>.

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej w 2021 roku (stan na 30.09.2021) w Polsce zawód radioterapeuty onkologicznego wykonywało 840 osób (w tym 684 specjalistów i 156 specjalistów I stopnia), co oznacza, że na każde 100 tys. mieszkańców Polski przypadało 2,2 radioterapeuty onkologicznego<sup>609, 610</sup>.

Dane z 2019 roku wskazują na zatrudnienie w ośrodkach RT 592 lekarzy specjalistów radioterapii onkologicznej, przy czym co najmniej 105 z nich (18%) było zatrudnionych w więcej niż jednym ośrodku. W trakcie realizacji specjalizacji z RT było 147 lekarzy. W latach 2019, 2020 i 2021 szkolenia w dziedzinie radioterapii onkologicznej ukończyły odpowiednio: 33, 26 i 20 specjalistów RT. Stopień naukowy posiadało 273 lekarzy (37%)<sup>611</sup>.

W ośrodkach RT zatrudnionych było 414 fizyków medycznych, w tym 252 ze specjalizacją (61%). Co najmniej 6% z nich było zatrudnionych w więcej niż jednym ośrodku. Zatrudnienie na stanowisku technika elektroradiologii dotyczyło 1 004 osób<sup>612</sup>.

### **10.3. Wymogi w zakresie personelu (zespół wymagany przy udzielaniu świadczenia)**

Szczegółowe wymagania w zakresie organizacji świadczenia dotyczącego terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku wynikające z Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego zostały opisane w rozdziale Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce (Rozdział 9.1). Powyżej wskazane wymagania dotyczą m.in. niezbędnego personelu medycznego, wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną medycznego, oraz innych wymagań niezbędnych do realizacji świadczenia z zakresu terapii protonowej.

### **10.4. Dostępność radioterapii w Polsce na tle rekomendacji**

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ESTRO) oraz Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA) przyjmują za minimalny wskaźnik rozwoju radioterapii działanie 1 UAT na 200 000 mieszkańców i jednego UAB na 500 000 mieszkańców<sup>613</sup>. W Polsce w 2019 roku wartości te były nieco niższe i wynosiły 228 tys. mieszkańców/1 UAT i 673 tys. mieszkańców/1 UAB. Należy także zauważyć, że dostępność do aparatów do RT wykazywała dość istotne wahania w zależności od województwa. Najmniej mieszkańców na 1 aparat UAT przypadało w woj. śląskim (174 tys.), najwięcej w woj. opolskim (328 tys.). W przypadku UAB największą dostępność odnotowano w woj. zachodniopomorskim (1 aparat na 339 tys.), najmniejszą – w woj. kujawsko-pomorskim (1 aparat na 2 mln mieszkańców)<sup>614</sup>. Szczegółowe dane dotyczące liczby ludności w poszczególnych województwach przypadającej na 1 aparat UAT i UAB przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>608</sup> Składowski, K. (2020). *Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r.* Gliwice, maj 2020.

<sup>609</sup> Naczelna Izba Lekarska. (2021). *Rejestr lekarzy.* Pozyskano z: <https://nil.org.pl/rejestry/centralny-rejestr-lekarzy/informacje-statystyczne>, dostęp z 15.10.2021.

<sup>610</sup> Główny Urząd Statystyczny. (2019). *Obszary tematyczne.* Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021.6.30.html>, dostęp z 15.10.2021.

<sup>611</sup> Składowski, K. (2020). *Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r.* Gliwice, maj 2020.

<sup>612</sup> Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). *Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.*

<sup>613</sup> *Ibidem.*

<sup>614</sup> Składowski, K. (2020). *Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r.* Gliwice, maj 2020.

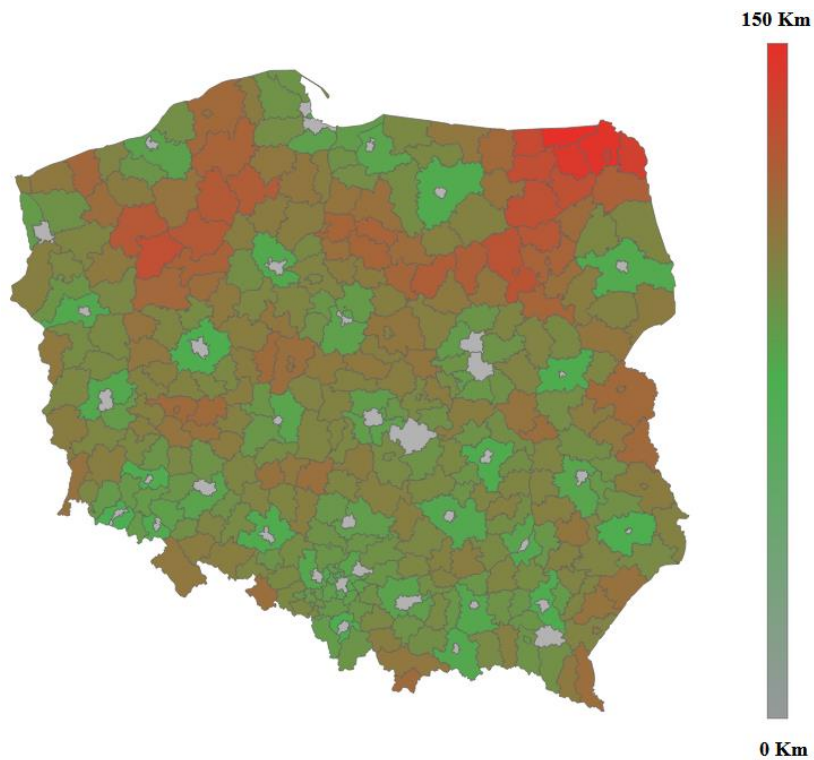
**Tabela 65. Liczba ludności w poszczególnych województwach przypadająca na 1 akcelerator (UAT) i aparat do brachyterapii (UAB).**

Województwo	Liczba ludności (w tys.) na 1 UAT	Liczba ludności (w tys.) na 1 UAB
dolnośląskie	193	725
kujawsko-pomorskie	207	2 075
lubelskie	211	704
lubuskie	203	507
łódzkie	273	1 230
małopolskie	243	681
mazowieckie	208	541
opolskie	328	984
podkarpackie	236	709
podlaskie	295	590
pomorskie	292	1 169
śląskie	174	503
świętokrzyskie	309	619
warmińsko-mazurskie	238	713
wie kopolskie	269	874
zachodniopomorskie	283	340
Polska	228	673

[Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie: Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.]

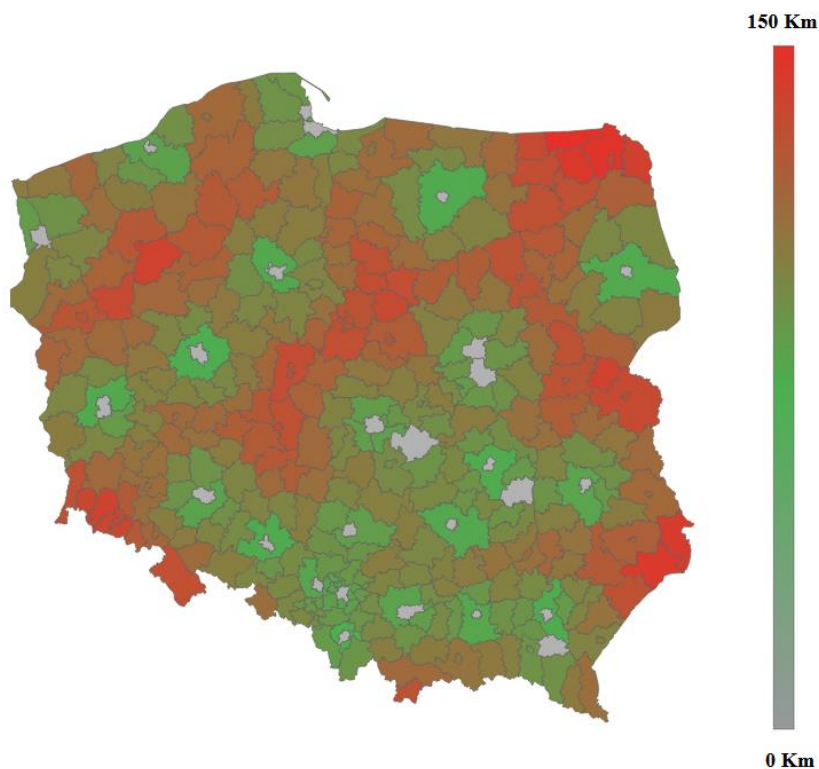
W celu osiągnięcia zalecanych przez ESTRO i IAEA minimalnych wskaźników konieczne jest zwiększenie liczby UAT o 24 do 192 i UAB o 20 do 77. Warto przy tym zauważyć, że te wskaźniki są mało miarodajne, zakładają bowiem jednakowe wykorzystanie zasobów we wszystkich ośrodkach RT i województwach.

Istotnym czynnikiem limitującym dostępność do świadczeń może być także odległość od miejsca zamieszkania pacjentów do ośrodków RT. Na poniższych rysunkach zaprezentowano odległości do najbliższego akceleratora do RT oraz do aparatu do brachyterapii. Wskazują one na istnienie obszarów kraju, w których dostęp do radioterapii, szczególnie aparatów do brachyterapii, może być utrudniony z uwagi na barierę geograficzną. Z uwagi na istnienie w Polsce jednego ośrodka do protonoterapii ograniczenie to jest istotnie większe w przypadku tej formy radioterapii.



**Rysunek 4. Odległość do najbliższego akceleratora do RT.**

[Źródło: Mapy potrzeb zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.10.2021.]



**Rysunek 5. Odległość do najbliższego aparatu do brachyterapii.**

[Źródło: Mapy potrzeb zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3402>, dostęp z 20.10.2021.]

## 10.5. Charakterystyka Centrum Cyklotronowego Bronowice w Krakowie

Obecnie jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym możliwe jest wykonanie napromieniania metodą radioterapii protonowej jest Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (IFJ PAN). Instytut jest właścicielem otwartego w 2015 roku Centrum Cyklotronowego Bronowice (CCB), które wykorzystuje jedną z najnowocześniejszych technologii promieniowania protonowego. CCB wykorzystywane jest zarówno do prowadzenia radioterapii protonowej oraz do prowadzenia badań naukowych z fizyki jądrowej i dziedzin pokrewnych.

Wszyscy pracownicy CCB są pracownikami IFJ PAN. CCB podlega bezpośrednio Dyrektorowi IFJ PAN, a jednostką organizacyjną kieruje Kierownik CCB. Zadania realizowane dla potrzeb medycznych są koordynowane ze współpracującymi jednostkami medycznymi. Instytut Fizyki Jądrowej PAN na podstawie podpisanych z podmiotami medycznymi umów wytwarza i dostarcza wiązkę protonową na potrzeby radioterapii pacjentów. Należy przy tym zauważyć, że w samym CCB ma miejsce jedynie napromienianie zmian nowotworowych wiązką protonów a pozostałe etapy leczenia odbywają się w szpitalach prowadzących terapię pacjenta przy ew. wsparciu CCB.

Pracownicy CCB posiadają odpowiednie wykształcenie i kwalifikacje, doświadczenie, wiedzę techniczną i umiejętności do pracy na poszczególnych stanowiskach, w tym 7 osób spośród personelu CCB IFJ PAN posiada tytuł specjalisty w dziedzinie fizyki medycznej.

Na podstawie danych uzyskanych z CCB IFJ PAN w poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów, których w latach 2016–2020 poddano terapii protonowej.

**Tabela 66. Liczba napromienionych w CCB IFJ PAN pacjentów w latach 2016–2020**

Rok	Szpital Uniwersytecki w Krakowie (czerniak gałki ocznej)	Narodowy Instytut Onkologii Kraków (do 2019 COOK)		Katowickie Centrum Onkologii	Klinika Neuroradiochirurgii (Radomskie Centrum Onkologii)	Razem
		Dorośli	Dzieci * (USDK)			
2016	30	1	0	-	-	31
2017	42	74	1	-	-	117
2018	34	74	7	3	-	118
2019	35	101	5	1	5	147
2020	13	126	0	-	7	146
<b>Razem</b>	<b>154</b>	<b>376</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>559</b>

\*Jako podwykonawca COOK – OK napromieniania dzieci do kwietnia 2019 roku przeprowadzał Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie. Od kwietnia 2019 roku napromieniania pacjentów pediatrycznych nie są przeprowadzane.

[Źródło: Dane CCB IFJ PAN.]

W latach 2016–2020 terapii protonowej poddano łącznie 559 pacjentów, średnio 112 pacjentów w przeliczeniu na rok. W kolejnych latach działania CCB (począwszy od 2016 roku) obserwuje się rosnące wykorzystanie zasobów ośrodka. W latach 2019 i 2020 liczba pacjentów utrzymuje się na zbliżonym poziomie około 146 pacjentów. Należy zaznaczyć, że liczba pacjentów poddanych terapii protonowej w 2020 roku może być zaniżona z uwagi na występowanie w tym okresie w Polsce pandemii COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

W standardowym ujęciu praca Centrum rozpoczyna się o godzinie 6:00 rozruchem cyklotronu oraz niezbędnymi testami dziennymi. Testy dzienne trwają około 30 minut/stanowisko. Radioterapia (proces napromieniania) w związku z powyższym może rozpoczynać się około godziny 7:00. W chwili obecnej napromienianie pacjentów rozpoczyna się około godziny 8:00. Pozostały czas zostaje zarezerwowany na dozymetrię pacjenta, niezbędne testy eksploatacyjne (wykonywane przez personel IFJ PAN) oraz ewentualne dodatkowe prace serwisowe, które odbywają się w weekendy<sup>615</sup>.

<sup>615</sup> Dane otrzymane od Centrum Cyklotronowego Bronowice IFJ PAN.

Obecny zespół oraz możliwości techniczne CCB IFJ PAN umożliwiają pracę w zakresie klinicznym na 2 zmiany i napromienianie pacjentów do 12 godzin dziennie, co przekłada się na liczbę około 50–54 pacjentów dziennie. We wrześniu 2021 roku średnia liczba napromienianych pacjentów wynosiła 18,09/dzień<sup>616</sup>.

Powyższe dane pozwalają na oszacowanie rocznej maksymalnej wydajności CCB.

**Tabela 67. Oszacowanie rocznej wydajności CCB w Krakowie**

Zmienna	2021	2022
Liczba dni pracy w roku kalendarzowym	252	251
Maksymalna dzienna liczba pacjentów, która może zostać poddana terapii protonowej w CCB*	50–54	50–54
Średnia dzienna liczba pacjentów, która została poddana terapii protonowej w CCB we wrześniu 2021*	18	18
Maksymalna roczna liczba zabiegów napromieniania, która może zostać poddana terapii protonowej w CCB**	12 600–13 608	12 550–13 554
Roczna liczba zabiegów napromieniania przy obecnym średnim poziomie wykorzystania CCB**	<b>4 536</b>	<b>4 518</b>

\* Dane pozyskane od CCB IFJ PAN

\*\* Obliczenia własne Agencji

[Źródło: Dane pozyskane od CCB IFJ PAN.]

Na podstawie dostępnych danych określono, że przy obecnym poziomie wykorzystania CCB (18 naświetlań dziennie) rocznie Centrum może wykonać ok. 4,5 tys. zabiegów protonoterapii, jednak przy maksymalnym obciążeniu ośrodka liczba ta może wzrosnąć do ok. 12,5–13,5 tys. zabiegów. Z danych uzyskanych z CCB wynika, że liczba frakcji protonoterapii przypadająca na jednego pacjenta jest uzależniona od wskazania i waha się w przedziale od 26 (łżejsze przypadki nowotworu) do 37 (przypadki cięższe). Oznacza to, że rocznie w CCB możliwe jest poddanie zabiegom protonoterapii maksymalnie ok. 340–520 pacjentów. Liczba ta jest zbliżona do wydajności określonej w „Raporcie zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce”, który wskazuje na możliwość poddania protonoterapii w CCB od 300 do 400 pacjentów rocznie<sup>617</sup>.

## 10.6. Koszty funkcjonowania ośrodka protonoterapii na przykładzie Centrum Cyklotronowego Bronowice w Krakowie

Analiza perspektyw rozwoju protonoterapii w Polsce powinna uwzględnić możliwości zapewnienia finansowania ze środków publicznych dla powstania i rozwoju działalności nowych jak i obecnego ośrodka prowadzącego terapię protonową. Jest to o tyle istotne, że, jak wskazano w raporcie dotyczącym strategii rozwoju protonoterapii w Polsce, „obecnie koszty inwestycji, użytkowania i serwisowania radioterapii protonowej kilkukrotnie przekraczają *per patient capita* koszty radioterapii fotonowej”<sup>618</sup>.

Sam koszt utworzenia centrum terapii protonowej wynosi od ok. 25 do 200 mln USD, w zależności od takich czynników jak liczba stanowisk do napromieniania czy wybrany wariant wyposażenia<sup>619</sup>. Istotne

<sup>616</sup> Dane otrzymane od Centrum Cyklotronowego Bronowice IFJ PAN.

<sup>617</sup> Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.

<sup>618</sup> Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.

<sup>619</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2017). Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment. Ottawa: CADTH health technology assessment; no.145.

są również koszty funkcjonowania takiego ośrodka. Dla CCB koszt działalności wyrażony jako całkowity koszt podzielony przez efektywny czas pracy wyniósł w latach 2018–2019 ok. 2,6 tys. zł na godzinę<sup>620</sup>.

Głównym kosztem funkcjonowania CCB są koszty amortyzacji elementów składowych ośrodka: budynku cyklotronu (od 31.01.2015 r.), instalacji cyklotronowej (od 31.01.2015 r.), stanowisk Gantry I (31.08.2015 r.), Gantry II (31.01.2016 r.) oraz inne koszty amortyzacyjne związane m.in. z rozbudową onkologicznego systemu informatycznego wraz z systemem planowania leczenia. Stanowią one ok. 70% całkowitych kosztów działalności CCB. Pozostałe kategorie kosztów o największym udziale to: wynagrodzenia personelu, koszty energii elektrycznej, serwisu urządzeń i części zamiennych. W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie kosztów funkcjonowania ośrodka w latach 2015–2020.

**Tabela 68. Koszty funkcjonowania CCB w latach 2015–2020**

Rodzaj kosztu	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Amortyzacja	19,7 mln zł	39,7 mln zł	39,7 mln zł	39,7 mln zł	39,6 mln zł	21,8 mln zł
Pozostałe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10,9 mln zł	14,7 mln zł
Razem	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	50,5 mln zł	36,5 mln zł

[Źródło: Dane CCB IFJ PAN.]

<sup>620</sup> Dane CCB IFJ PAN.



## 11. Wnioski

- Ze względu na zróżnicowany poziom dostępnych dowodów naukowych oraz stopień szczegółowości opisu populacji pacjentów włączanych do badań klinicznych, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono najlepsze dostępne dowody naukowe dla wskazań zdefiniowanych zgodnie z kodami ICD-10 przekazanymi przez MZ oraz w wybranych przypadkach (brak dostępnych dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do sprecyzowanego kodami wskazania) wyniki badań uwzględniających szerszą, sugerowaną analizą wytycznych i opiniami ekspertów, populację pacjentów.
- Zebrany materiał dowodowy wskazuje na dostępność niskiej jakości badań (zazwyczaj opis serii przypadków, badania jednośrodkowe) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii protonowej.
- W zakresie Priorytetów nr 1 określonych przez MZ – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania nr 1 (Czaszkogardłaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2)) odnaleziono dowody nie odnoszące się bezpośrednio do czaszkogardlaków złośliwych.
- W zakresie Priorytetów nr 2 określonych przez MZ – nie odnaleziono do dwóch wskazań dowodów naukowych pochodzących z przeglądów systematycznych. W zakresie wskazania: oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, gruczolaki przysadki mózgowej oraz nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego populacja oceniana była niejednorodna pod względem histopatologii guzów (zmiany łagodne i złośliwe lub różne stadia zaawansowania).
- W zakresie Priorytetów nr 3 określonych przez MZ – nie odnaleziono przeglądów systematycznych do wskazania: chłoniaki Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia. Dla pozostałych wskazań odnaleziono heterogenne dowody naukowe. Z uwagi na zróżnicowanie populacji pacjentów włączonych do analiz wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa protonoterapii jako całości jest ograniczone.
- Profil bezpieczeństwa protonoterapii określano w odnalezionych badaniach jako dobry, w większości badań leczenie protonami nie prowadziło do toksyczności ostrej lub później 4. lub 5. stopnia, również nie raportowano występowania nowotworów wtórnych. Jednakże należy wskazać, że okres obserwacji w większości badań był krótki co nie pozwala w pełni ocenić toksyczności później w długim (kilkuletnim) horyzoncie czasu.
- Przegląd rejestru badań w toku ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) wskazuje, że na całym świecie toczy się wiele badań mających na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii protonowej w wielu typach nowotworów o różnej lokalizacji.
- Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że protonoterapia może posiadać kilka istotnych zalet w porównaniu do innych technik radioterapii. Są one związane z fizycznymi właściwościami wiązki promieniowania protonowego.
- Przegląd analiz ekonomicznych (11 badań) nie dostarczył jednoznacznych wyników co do efektywności kosztowej (opłacalności) terapii protonowej w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi.
- Eksperci podkreślają trudności w projektowaniu badań z randomizacją w analizowanych grupach pacjentów. W większości analizowane jednostki chorobowe są rzadkimi typami nowotworów, a liczba pacjentów, która kwalifikowałaby się rocznie to leczenia technologią wnioskowaną to pojedyncze przypadki.
- Aktualnie jedynym ośrodkiem w Polsce, w którym można przeprowadzać napromienianie metodą radioterapii protonowej jest Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie (IFJ PAN), który podlega Ministerstwu Edukacji i Nauki. Istniejąca infrastruktura CCB spełnia wymogi stawiane zakładom radioterapii, a aktualnie realizujący radioterapię protonową personel tj. lekarze radioterapeuci, fizycy medyczni, pielęgniarki, technicy elektroradiologii

i sekretarki medyczne zatrudnieni w dwóch podmiotach (w IFJ PAN, albo w Oddziale NIO-PIB w Krakowie).

- Zespół ekspertów wskazuje, że w przypadku wzrostu liczby wskazań finansowanych ze środków publicznych, a tym samym zwiększającej się liczby pacjentów wymagających napromieniania protonami niezbędne jest utworzenie nowych ośrodków protonoterapii w Polsce. Zgodnie z wytycznymi ESTRO – 1 ośrodek powinien przypadać na 8 mln mieszkańców.

## 12. Piśmiennictwo

Akty prawne	
<b>Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.96</b>	Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 listopada 2019 r. w sprawie powołania Zespołu do spraw opracowania strategii protonoterapii w Polsce (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.96).
<b>Dz.U. 2015 poz. 581</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2015 poz. 581 z późn. zm.).
<b>Dz.U. 2016 poz. 855</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 czerwca 2016 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2016 poz. 855).
<b>Dz.U. 2017 poz. 1250</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2017 r. w sprawie wzoru karty diagnostyki i leczenia onkologicznego (Dz.U. 2017 poz. 1250).
<b>Dz.U. 2019 poz. 1696</b>	Ustawa z dnia 8 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U. 2019 poz. 1696).
<b>Dz.U. 2019 poz. 77</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 stycznia 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2019 poz.77).
<b>Dz.U. 2020 poz. 1768</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 października 2020 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składki w 2021 r. (Dz.U. 2020 poz. 1768).
<b>Dz.U. 2021 poz. 290</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290, z późn. zm.).
<b>Zarządzenie NFZ 55/2021/DSO Z</b>	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ).
Wytyczne praktyki klinicznej	
<b>AHS 2019</b>	Alberta Health Services. (2019). Proton Beam Radiation Therapy. Clinical Practice Guideline Rt-002 Version 2. Pozyskano z: <a href="https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf">https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-rt002-proton-beam-RT.pdf</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>AIM 2021</b>	American Imaging Management Inc. (2021). Clinical appropriateness guidelines. Radiation Oncology. Appropriate Use Criteria: Proton Beam Therapy. Pozyskano z: <a href="https://aimspecialtyhealth.com/wp-content/uploads/2021/01/AIM_Guidelines_ProtonBeam.pdf">https://aimspecialtyhealth.com/wp-content/uploads/2021/01/AIM_Guidelines_ProtonBeam.pdf</a> , dostęp z 29.07.2021.
<b>ASCO 2021</b>	Geiger, J. L., Ismaila, N., Beadle, B., Caudell, J. J., Chau, N., Deschler, D., Glastonbury, C., Kaufman, M., Lamarre, E., Lau, H. Y., Licitra, L., Moore, M. G., Rodriguez, C., Roshal, A., Seethala, R., Swiecicki, P., & Ha, P. (2021). Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 39(17), 1909–1941. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.21.00449">https://doi.org/10.1200/JCO.21.00449</a> .
<b>CCLG/ SCoR/ IPEM 2018</b>	The Royal College of Radiologists, the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), the Society and College of Radiographers (SCoR) and the Institute of Physics and Engineering in Medicine (IPEM). (2018). Good practice guide for paediatric radiotherapy, second edition. Pozyskano z: Good practice guide for paediatric radiotherapy, second edition   The Royal College of Radiologists ( <a href="http://rcr.ac.uk">rcr.ac.uk</a> ) dostęp z 02.08.2021.
<b>CSCO-ASCO 2021</b>	Chen, Y. P., Ismaila, N., Chua, M., Colevas, A. D., Haddad, R., Huang, S. H., Wee, J., Whitley, A. C., Yi, J. L., Yom, S. S., Chan, A., Hu, C. S., Lang, J. Y., Le, Q. T., Lee, A., Lee, N., Lin, J. C., Ma, B., Morgan, T. J., Shah, J., ... Ma, J. (2021). Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 39(7), 840–859. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.20.03237">https://doi.org/10.1200/JCO.20.03237</a> .
<b>EHNS-ESMO-ESTRO 2020</b>	Machiels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., Gregoire, V., (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 31(11), 1462–1475. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011</a> .
<b>ESMO-EURACAN 2020</b>	Bossi, P., Chan, A. T., Licitra, L., Trama, A., Orlandi, E., Hui, E. P., Halámková, J., Mattheis, S., Baujat, B., Hardillo, J., Smeele, L., van Herpen, C., Castro, A., Machiels, J. P., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: <a href="mailto:clinicalguidelines@esmo.org">clinicalguidelines@esmo.org</a> , & EURACAN (2021). Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 32(4), 452–465. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007</a> .
<b>ILROG 2018</b>	Dabaja, B. S., Hoppe, B. S., Plastaras, J. P., Newhauser, W., Rosolova, K., Flampouri, S., Mohan, R., Mikhaeel, N. G., Kirova, Y., Specht, L., & Yahalom, J. (2018). Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. Blood, 132(16), 1635–1646.
<b>MF 2020</b>	Melanoma Focus. (2020). Head and Neck Mucosal Melanoma. Full Guideline. Pozyskano z: <a href="https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2020/04/AA-HN-Full-Guideline.pdf">https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2020/04/AA-HN-Full-Guideline.pdf</a> , dostęp z 10.08.2021.
<b>NAPT 2018</b>	National Association for Proton Therapy. (2018). The National Association of Proton Therapy. NCCN Guidelines on Proton Therapy. Pozyskano z: <a href="http://m.incsq.com/shenjingwaikeshilliao/more6.pdf">http://m.incsq.com/shenjingwaikeshilliao/more6.pdf</a> , dostęp z 29.07.2021.
<b>NCCN 2021a</b>	National Comprehensive Cancer Network. (2021). Head and Neck Cancers, ver. 3.2021. Pozyskano z: <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1437">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1437</a> , dostęp z 24.08.2021.

<b>NCCN 2021b</b>	National Comprehensive Cancer Network. (2021). Head and Neck Cancers. NCCN Evidence Blocks, ver. 3.2021. Pozyskano z: <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1437">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1437</a> , dostęp z 24.08.2021.
<b>NCCN 2021c</b>	National Comprehensive Cancer Network. (2021). Central Nervous System Cancers, ver. 1.2021. Pozyskano z: <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1425">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1425</a> , dostęp z 25.08.2021.
<b>NCCN 2021d</b>	National Comprehensive Cancer Network. (2021). Hodgkin Lymphoma, ver. 4.2021. Pozyskano z: <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1439">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1439</a> , dostęp z 27.08.2021.
<b>NCCN 2021e</b>	National Comprehensive Cancer Network. (2021). B-Cell Lymphomas. Version 4.2021–May 5, 2021.
<b>NCI 2019</b>	National Cancer Institute. (2019). Childhood Salivary Gland Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Pozyskano z: Childhood Salivary Gland Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute, dostęp z 17.08.2021.
<b>NCI 2021</b>	National Cancer Institute. (2021). Childhood Craniopharyngioma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cranio-treatment-pdq#link/_1843">https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cranio-treatment-pdq#link/_1843</a> , dostęp z 17.08.2021.
<b>NCI 2021a</b>	National Cancer Institute. (2021). Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq</a> , dostęp z 17.08.2021.
<b>NCI 2021b</b>	National Cancer Institute. (2021). Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-hodgkin-treatment-pdq</a> , dostęp z 18.08.2021.
<b>NCI 2021c</b>	National Cancer Institute. (2021). Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq</a> , dostęp z 18.08.2021.
<b>NCI 2021d</b>	National Cancer Institute. (2021). Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version <a href="https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/rhabdomyosarcoma-treatment-pdq#_1">https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/rhabdomyosarcoma-treatment-pdq#_1</a> , dostęp z 18.08.2021.
<b>NCI 2021e</b>	National Cancer Institute. (2021). Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version <a href="https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq#_1">https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq#_1</a> , dostęp z 18.08.2021.
<b>NCI 2021f</b>	National Cancer Institute. (2021). Childhood Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Childhood Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute, dostęp z 17.08.2021.
<b>NHS 2015</b>	National Health Service England. (2015). Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment – NHS Overseas Programme (Adult). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf</a> , dostęp z 30.07.2021.
<b>NHS 2019</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Head and Neck Cancer in Adults. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf</a> , dostęp z 30.07.2021.
<b>NHS 2019a</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Adult Lymphoma. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-cc-policy-statement-proton-beam-therapy-for-adult-lymphoma.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-cc-policy-statement-proton-beam-therapy-for-adult-lymphoma.pdf</a> , dostęp z 3.08.2021.
<b>NHS 2020</b>	National Health Service England. (2020). Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Children, Teenagers and Young Adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf</a> , dostęp z 30.07.2021.
<b>NHS 2021</b>	National Health Service England. (2021). Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Craniospinal Irradiation in Adults. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf</a> , dostęp z 3.08.2021.
<b>PTOK 2019</b>	Rutkowski, P., Krzemieniecki, K., Bębenek, M., Fijuth, J., Grzesiakowska, U., Jeziorski, A., ... & Świtaj, T. (2019). Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 1, 457-482. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>PTOK 2020</b>	Prochorec-Sobieszek, M. (2020). Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf</a> , dostęp z 09.08.2021.
<b>UH 2021</b>	United Healthcare. (2021). West Medical Management Guideline. Proton Beam Radiation Therapy. Guideline Number: MMG113.O.
<b>Pozostałe</b>	
<b>Ahmed 2020</b>	Ahmed, O. M., Ma, A. K., Ahmed, T. M., & Pointdujour-Lim, R. (2020). Epidemiology, outcomes, and prognostic factors of orbital lymphoma in the United States. <i>Orbit</i> , 39(6), 397-402.
<b>Aljabab 2019</b>	Aljabab, S., Liu, A., Wong, T., Liao, J. J., Laramore, G. E., & Parvathaneni, U. (2019). Proton Therapy for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Initial Clinical Experience at the University of Washington. <i>International journal of particle therapy</i> , 6(3), 1–12. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00053.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-19-00053.1</a> .

<b>Alruwaili 2020</b>	Alruwaili, A. A., & De Jesus, O. (2020). Meningioma. StatPearls [Internet]. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>Andrysiak-Mamos 2018</b>	Andrysiak-Mamos, E., Sagan, K., Sagan, L., Sowińska-Przepiera, E., & Syrenicz, A. (2018). Cystic lesions of the sellar-suprasellar region—diagnosis and treatment. <i>Endokrynologia Polska</i> , 69(2), 212-228.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie taryfy świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2015). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” – jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_33_342_151026_stanowisko_138_Radioterapia_protonowa_31c.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_33_342_151026_stanowisko_138_Radioterapia_protonowa_31c.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2015</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2015). Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: <a href="https://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/090/REK/RP_85_2015_radioterapia%20protonowa.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/090/REK/RP_85_2015_radioterapia%20protonowa.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Obwieszczenie Prezesa AOTMiT z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne 2016 Obwieszczenie - protonoterapia (aotm.gov.pl).
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/RPT/AOTMiT_OT_430_7_rozszerzenie_wskazan_2018.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/RPT/AOTMiT_OT_430_7_rozszerzenie_wskazan_2018.pdf</a> , dostęp z 2.08.2021 r.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Rekomendacja nr 75/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie taryfy świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2016/20160406_Obwieszczenie_Prezesa_protonoterapia_AW.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2018 z dnia 30 lipca 2018 r. w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/SRP/U_28_282_180730_stanowisko_77_Radioterapia_protonowa.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Rekomendacja nr 75/2018 z dnia 2 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Pozyskano z: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/090/REK/RP_75_2018_protonoterapia.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>AOTMiT 2018</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2018). Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku – rozszerzenie wskazań. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTMiT-OT-430-7/2015 kontynuacja.
<b>AOTMiT 2021</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2021). Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 17 lutego 2021 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z obszaru leczenia chorób nowotworowych. Pozyskano z: <a href="https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-17-Obwieszczenie_Prezesa_taryfa_onkologia.pdf">https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-17-Obwieszczenie_Prezesa_taryfa_onkologia.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>Arumugam 2019</b>	Arumugam, S., Manning-Cork, N. J., Gains, J. E., Boterberg, T., & Gaze, M. N. (2019). The Evidence for External Beam Radiotherapy in High-Risk Neuroblastoma of Childhood: A Systematic Review. <i>Clinical</i>

	oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 31(3), 182–190. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.11.031">https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.11.031</a> .
<b>AUH 2021</b>	Aarhus Universitetshospital. (2021). Om protonbehandling af unge. Pozyskano z: <a href="https://www.auh.dk/afdelinger/dansk-center-for-partikelterapi/unge/protonbehandling-af-unge-om-behandling/">https://www.auh.dk/afdelinger/dansk-center-for-partikelterapi/unge/protonbehandling-af-unge-om-behandling/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>AUH 2021</b>	Aarhus Universitetshospital. (2021). Clinical treatment. Pozyskano z: <a href="https://www.en.auh.dk/departments/the-danish-centre-for-particle-therapy/clinical-treatment/">https://www.en.auh.dk/departments/the-danish-centre-for-particle-therapy/clinical-treatment/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Australian Bragg Centre 2021</b>	Australian Bragg Centre. (2021). Australian Bragg Centre. Pozyskano z: <a href="https://www.australianbraggcentre.com/">https://www.australianbraggcentre.com/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Australian Government 2017</b>	Australian Government Department of Health. (2017). Application 1455: Proton Beam Therapy (PBT). PICO Confirmation (to guide a new application to MSAC). Version 1.0. Pozyskano z: <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/338D600D0E3E5CAACA2580D5000604E1/\$File/1455%20PICO%20Confirmation20Jan2017.docx">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/338D600D0E3E5CAACA2580D5000604E1/\$File/1455%20PICO%20Confirmation20Jan2017.docx</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Australian Government 2020</b>	Australian Government Department of Health. (2020). Medical Treatment Overseas Program. Pozyskano z: <a href="https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/strategicpolicyMTO.htm">https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/strategicpolicyMTO.htm</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Australian Government 2020</b>	Australian Government Department of Health. (2020). 1455 - Proton Beam Therapy for patients supported under the Medical Treatment Overseas Program. Pozyskano z: <a href="http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1455-public">http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1455-public</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Bagley 2020a</b>	Bagley, A. F., Ye, R., Garden, A. S., Gunn, G. B., Rosenthal, D. I., Fuller, C. D., Morrison, W. H., Phan, J., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., Wu, R., Liu, A. Y., & Frank, S. J. (2020). Xerostomia-related quality of life for patients with oropharyngeal carcinoma treated with proton therapy. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 142, 133–139. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.012">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.012</a> .
<b>Bagley 2020b</b>	Bagley, A. F., Garden, A. S., Reddy, J. P., Moreno, A. C., Frank, S. J., Rosenthal, D. I., Morrison, W. H., Gunn, G. B., Fuller, C. D., Shah, S. J., Ferrarotto, R., Sturgis, E. M., Gross, N. D., & Phan, J. (2020). Highly conformal reirradiation in patients with prior oropharyngeal radiation: Clinical efficacy and toxicity outcomes. <i>Head &amp; neck</i> , 42(11), 3326–3335. <a href="https://doi.org/10.1002/hed.26384">https://doi.org/10.1002/hed.26384</a> .
<b>Bahig 2021</b>	Bahig, H., Gunn, B. G., Garden, A. S., Ye, R., Hutcheson, K., Rosenthal, D. I., Phan, J., Fuller, C. D., Morrison, W. H., Reddy, J. P., Ng, S. P., Gross, N. D., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., Gillison, M., & Frank, S. J. (2021). Patient-Reported Outcomes after Intensity-Modulated Proton Therapy for Oropharynx Cancer. <i>International journal of particle therapy</i> , 8(1), 213–222. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00081.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00081.1</a> .
<b>Berlin Protonen 2021</b>	BerlinProtonen. (2021). BerlinProtonen: Protonentherapie von Augentumoren. Pozyskano z: <a href="https://www.berlinprotonen.de/">https://www.berlinprotonen.de/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>BIR 2016</b>	British Institute of Radiology. (2016). Proton Therapy. Position statement. Pozyskano z: <a href="https://www.bir.org.uk/media-centre/position-statements-and-responses/proton-therapy/">https://www.bir.org.uk/media-centre/position-statements-and-responses/proton-therapy/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Borkar 2018</b>	Borkar, A. U., Jain, K., & Jain, V. K. (2018). A large primary orbital lymphoma with proptosis: A case report and review. <i>Surgical neurology international</i> , 9.
<b>Bracigliano 2021</b>	Bracigliano, A., Tatangelo, F., Perri, F., Di Lorenzo, G., Tafuto, R., Ottaiano, A., ... & Tafuto, S. (2021). Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. <i>Current Oncology</i> , 28(4), 2420-2438.
<b>Braintumours support 2020</b>	Braintumourssupport. (2020). Radiotherapy. Fact sheet. Pozyskano z: <a href="https://static1.squarespace.com/static/5c0062f3e17ba398a2a5aaf4/t/5f13f7631dfb8122b8412f6a/1595144076014/19096+BTS+Radiotherapy+Factsheet+Updates+Jun20+Proof+1.pdf">https://static1.squarespace.com/static/5c0062f3e17ba398a2a5aaf4/t/5f13f7631dfb8122b8412f6a/1595144076014/19096+BTS+Radiotherapy+Factsheet+Updates+Jun20+Proof+1.pdf</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Briscoe 2018</b>	Briscoe, D., Safieh, C., Ton, Y., Shapiro, H., Assia, E. I., & Kidron, D. (2018). Characteristics of orbital lymphoma: a clinicopathological study of 26 cases. <i>International ophthalmology</i> , 38(1), 271-277.
<b>Brodin 2021</b>	Brodin, N. P., Kabarriti, R., Schechter, C. B., Pankuch, M., Gondi, V., Kalnicki, S., Garg, M. K., & Tomé, W. A. (2021). Individualized quality of life benefit and cost-effectiveness estimates of proton therapy for patients with oropharyngeal cancer. <i>Radiation oncology (London, England)</i> , 16(1), 19. <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-021-01745-1">https://doi.org/10.1186/s13014-021-01745-1</a> .
<b>Bujko 2010</b>	Bujko, K. (2010). Podstawy radioterapii. <i>Gastroenterologia Kliniczna 2010</i> , tom 2, nr 4, 121–126.
<b>Buszko 2013</b>	Buszko, A. (2013). Cele, zadania i metody radioterapii na przykładzie Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Pozyskano z: <a href="http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/MTJ-W-wa-A-Buszko-Opracowanie-2b.pdf">http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/MTJ-W-wa-A-Buszko-Opracowanie-2b.pdf</a> , dostęp z 29.07.2021.
<b>CADTH 2017</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2017). Proton beam therapy for the treatment of cancer in children and adults: a health technology assessment. Ottawa: CADTH health technology assessment; no.145.
<b>Cao 2021</b>	Cao, J., Zhang, X., Jiang, B., Chen, J., Wang, X., & Wang, L. i in. (2021). Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. <i>Radiotherapy And Oncology</i> , 160, 32-39. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.036">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.036</a> .

<b>Casey 2019</b>	Casey, D. L., Wexler, L. H., & Wolden, S. L. (2019). Worse Outcomes for Head and Neck Rhabdomyosarcoma Secondary to Reduced-Dose Cyclophosphamide. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 103(5), 1151–1157. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.049">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.049</a> .
<b>Cedars 2021</b>	Cedars-Sinai. (2021). Pharyngeal Cancer. Pozyskano z: <a href="https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html">https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/p/pharyngeal-cancer.html</a> , dostęp z 09.08.2021.
<b>Chaudhuri 2021</b>	Chaudhuri, P. R., Biswas, U., Ray, S., Bose, K., Sarkar, A. D., & Dey, A. K. (2021). Ocular Manifestation As Earliest Presentation Of Non-Hodgkin's Lymphoma, Mimicking Multiple Chalazia: A Rare Case Report. <i>The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society</i> , 31(2), 82-84.
<b>Cheetham 2021</b>	Cheetham, T., & Wood, C. (2021). Quality of life in craniopharyngioma: sorting out cause from association. <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> .
<b>Cheng 2016</b>	Cheng, Q., Roelofs, E., Ramaekers, B. L., Eekers, D., van Soest, J., Lustberg, T., Hendr ks, T., Hoebers, F., van der Laan, H. P., Korevaar, E. W., Dekker, A., Langend jk, J. A., & Lambin, P. (2016). Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer - Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 118(2), 281–285. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.029">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.029</a> .
<b>Cheson 2007</b>	Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S. T., Stroobants, S., Lister, T. A., Hoppe, R. T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J. M., Connors, J. M., Federico, M., Diehl, V., ... International Harmonization Project on Lymphoma (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 25(5), 579–586. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403">https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2403</a> .
<b>Chou 2021</b>	Chou, Y. C., Fan, K. H., Lin, C. Y., Hung, T. M., Huang, B. S., Chang, K. P., Kang, C. J., Huang, S. F., Chang, P. H., Hsu, C. L., Wang, H. M., Hsieh, J. C., Cheng, A. J., & Chang, J. T. (2021). Intensity Modulated Proton Beam Therapy versus Volumetric Modulated Arc Therapy for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. <i>Cancers</i> , 13(14), 3555. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers13143555">https://doi.org/10.3390/cancers13143555</a> .
<b>Chuong 2019</b>	Chuong, M., Bryant, J., Hartsell, W., Larson, G., Badiyan, S., Laramore, G. E., Katz, S., Tsai, H., & Vargas, C. (2019). Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> , 59(2), 196–200. <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1698764">https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1698764</a> .
<b>Civishir 2018</b>	Civishir. (2018). Prototerápiás intézet jön létre Debrecenben. Pozyskano z: <a href="https://civishir.hu/helyben-jaro/2018/08/prototerapias-intezet-jon-letre-debrecenben">https://civishir.hu/helyben-jaro/2018/08/prototerapias-intezet-jon-letre-debrecenben</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>Dagan 2016</b>	Dagan, R., Bryant, C. M., Bradley, J. A., Indelicato, D. J., Rutenberg, M., Rotondo, R., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2016). A Prospective Evaluation of Acute Toxicity from Proton Therapy for Targets of the Parotid Region. <i>International journal of particle therapy</i> , 3(2), 285–290. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-16-00010.2">https://doi.org/10.14338/IJPT-16-00010.2</a> .
<b>Dagan 2021</b>	Dagan, R., Uezono, H., Bryant, C., Holtzman, A. L., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2021). Long-term Outcomes from Proton Therapy for Sinonasal Cancers. <i>International journal of particle therapy</i> , 8(1), 200–212. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00068.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00068.1</a> .
<b>Dagens Medicin 2021</b>	Dagens Medicin. (2021). Dansk Center for Partikelterapi udvider protonterapi med en række nye behandlingsområder. Pozyskano z: <a href="https://dagensmedicin.dk/dansk-center-for-partikelterapi-udvider-protonterapi-med-en-raekke-nye-behandlingsomraader/">https://dagensmedicin.dk/dansk-center-for-partikelterapi-udvider-protonterapi-med-en-raekke-nye-behandlingsomraader/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Daly 2020</b>	Daly, A. F., & Beckers, A. (2020). The epidemiology of pituitary adenomas. <i>Endocrinol Metab Clin North Am</i> , 49(3), 347-55.
<b>Darwich 2020</b>	Darwich, R., Ghazawi, F. M., Rahme, E., Alghazawi, N., Zubarev, A., Moreau, L., ... & Litvinov, I. V. (2020). Epidemiology of ophthalmic lymphoma in Canada during 1992–2010. <i>British Journal of Ophthalmology</i> , 104(8), 1176-1180.
<b>De Ruyscher 2012</b>	De Ruyscher, D., Mark Lodge, M., Jones, B., Brada, M., Munro, A., Jefferson, T., & Pijls-Johannesma, M. (2012). Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 103(1), 5–7. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.003">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.003</a>
<b>Delgado-López 2020</b>	Delgado-López, P. D., & Corrales-García, E. M. (2021). Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. <i>Clinical &amp; translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico</i> , 23(2), 205–221. <a href="https://doi.org/10.1007/s12094-020-02434-3">https://doi.org/10.1007/s12094-020-02434-3</a> .
<b>Dendale 2019</b>	Dendale, R., Thariat, J., Doyen, J., Balosso, J., Stefan, D., Bolle, S., Feuvret, L., Poortmans, P., Hannoun-Lévi, J. M., Bondiau, P. Y., Micaud, M., Alapetite, C., Calugaru, V., Habrand, J. L., & Mahé, M. A. (2019). État des lieux de la protonthérapie en France en 2019 [Proton therapy in France in 2019]. <i>Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique</i> , 23(6-7), 617–624. <a href="https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.129">https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.129</a> .
<b>Devi 2019</b>	Devi, C. P., Devi, K. M., Kumar, P., & Amrutha Sindhu, R. V. (2019). Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. <i>Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP</i> , 23(3), 378–382. <a href="https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_300_18">https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_300_18</a> .
<b>Dionisi 2019</b>	Dionisi, F., Croci, S., Giacomelli, I., Cianchetti, M., Caldara, A., Bertolin, M., Vanoni, V., Pertile, R., Widesott, L., Farace, P., Schwarz, M., & Amichetti, M. (2019). Clinical results of proton therapy reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> , 58(9), 1238–1245. <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1622772">https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1622772</a> .

<b>Dutton 2017</b>	Dutton, J., Esmaeli, B., White, V., Wittekind, C., Sauerwein, W., Demirci, H., Coupland, S., Finger P. (2017). Orbital Sarcoma. <i>AJCC Cancer Staging Manual</i> . Chap 70, 841-848. DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3_70.
<b>Elarjani 2021</b>	Elarjani, T., Alhuthayl, M., Khairy, S., Alhindi, H., & Kanaan, I. (2021). Malignant Craniopharyngioma: The Effect of Radiation Therapy on Malignant Transformation and Chemotherapy on Survival. <i>Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base</i> , 82(S 02), OD025.
<b>Fan 2020</b>	Fan, M., Kang, J. J., Lee, A., Fan, D., Wang, H., Kitpanit, S., Fox, P., Sine, K., Mah, D., McBride, S. M., Tsai, C. J., Riaz, N., Dunn, L. A., Sherman, E. J., Michel, L., Singh, B., Ganly, I., Wong, R. J., Boyle, J. O., Cohen, M. A., ... Lee, N. Y. (2020). 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. <i>Cancer</i> , 126(9), 1905–1916. <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.32776">https://doi.org/10.1002/cncr.32776</a> .
<b>Fiedorowicz 2018</b>	Fiedorowicz, M., Bartnik, E., Sobczuk, P., Tetrycz, P., & Czarnecka, A. M. (2018). <i>Biologia molekularna mięsaków. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> , 4(6), 386-411.
<b>Fitzek 2006</b>	Fitzek, M. M., Linggood, R. M., Adams, J., & Munzenrider, J. E. (2006). Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 64(5), 1348–1354. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.034">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.034</a> .
<b>Frank 2015</b>	Frank, S. J., Cox, J. D., Gillin, M., Mohan, R., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Gunn, G. B., Weber, R. S., Kies, M. S., Lewin, J. S., Munsell, M. F., Palmer, M. B., Sahoo, N., Zhang, X., Liu, W., & Zhu, X. R. (2015). Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 89(4), 846–853. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.019">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.019</a> .
<b>French Ministry of Solidarities &amp; Health 2018</b>	French Ministry of Solidarities & Health. (2018). Clinical relevance and cost-effectiveness of proton therapy 2018: situation in France and perspectives. Pozyskano z: <a href="https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/ev_20181022_co08_en.pdf">https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/ev_20181022_co08_en.pdf</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Gadkaree 2019</b>	Gadkaree, S. K., Parikh, A. S., Rodarte, A. I., Lehmann, A., Gray, S. T., & Lin, D. T. (2019). Adenoid Cystic Carcinoma of the Skull Base: Response to Radiation Therapy and Outcomes in a Retrospective Case Series. <i>Journal of neurological surgery. Part B, Skull base</i> , 81(5), 505–510. <a href="https://doi.org/10.1055/s-0039-1696706">https://doi.org/10.1055/s-0039-1696706</a> .
<b>Grant 2015</b>	Grant, S. R., Grosshans, D. R., Bilton, S. D., Garcia, J. A., Amin, M., Chambers, M. S., McGovern, S. L., McAleer, M. F., Morrison, W. H., Huh, W. W., Kupferman, M. E., & Mahajan, A. (2015). Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 116(2), 309–315. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.022">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.022</a> .
<b>Grant 2020</b>	Grant, S. R., Hutcheson, K. A., Ye, R., Garden, A. S., Morrison, W. H., Rosenthal, D. I., Brandon Gunn, G., Fuller, C. D., Phan, J., Reddy, J. P., Moreno, A. C., Lewin, J. S., Sturgis, E. M., Ferrarotto, R., & Frank, S. J. (2020). Prospective longitudinal patient-reported outcomes of swallowing following intensity modulated proton therapy for oropharyngeal cancer. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 148, 133–139. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.021">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.021</a> .
<b>Grzanka 2014</b>	Grzanka, L. (2014). Modelling beam transport and biological effectiveness to develop treatment planning for ion beam radiotherapy. <i>arXiv preprint arXiv:1410.1378</i> .
<b>GUS 2019</b>	Główny Urząd Statystyczny. (2019). Obszary tematyczne. Pozyskano z: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html</a> , dostęp z 15.10.2021.
<b>Hanania 2021</b>	Hanania, A. N., Zhang, X., Gunn, G. B., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Fuller, C. D., Phan, J., Reddy, J. P., Moreno, A., Chronowski, G., Shah, S., Ausat, N., Hanna, E., Ferrarotto, R., & Frank, S. J. (2021). Proton Therapy for Major Salivary Gland Cancer: Clinical Outcomes. <i>International journal of particle therapy</i> , 8(1), 261–272. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00044.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00044.1</a> .
<b>Haroon 2021</b>	Haroon, S., Afzal, A., Zia, S., Ali, S. J., Zia, F., Shamail, F., Irfan, M., & Hashmi, A. A. (2021). Clinicopathological Features of Craniopharyngioma: A 15-Year Study From a Tertiary Care Center in Pakistan. <i>Cureus</i> , 13(3), e14153. <a href="https://doi.org/10.7759/cureus.14153">https://doi.org/10.7759/cureus.14153</a> .
<b>Helmholtz Berlin 2021</b>	Helmholtz-Zentrum Berlin. (2021). Which kind of tumour can be treated with protons at the Helmholtz-Zentrum Berlin? Pozyskano z: <a href="https://www.helmholtz-berlin.de/projects/pt/tumorenbehandlung_en.html">https://www.helmholtz-berlin.de/projects/pt/tumorenbehandlung_en.html</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Higgins 2008</b>	Higgins, J. P. T., Green, S. (Edit.). (2008). <i>Cochrane handbook for systematic reviews of interventions</i> . Vol. 5. Chichester, England: Wiley-Blackwell.
<b>Higgins 2011</b>	Higgins, J., Altman, D., Gotzsche, P., Juni, P., Moher, D., & Oxman, A. et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> , 343(oct18 2), d5928-d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
<b>HIT 2021</b>	Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum. (2021). Indikationen. Pozyskano z: <a href="https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/heidelberger-ionenstrahl-therapiezentrum-hit/fuer-aerzte/indikationen">https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/interdisziplinaere-zentren/heidelberger-ionenstrahl-therapiezentrum-hit/fuer-aerzte/indikationen</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Hoppe 2014</b>	Hoppe, B. S., Flampouri, S., Zaiden, R., Slayton, W., Sandler, E., Ozdemir, S., Dang, N. H., Lynch, J. W., Li, Z., Morris, C. G., & Mendenhall, N. P. (2014). Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 89(5), 1053–1059. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.029">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.029</a> .



<b>Hoppe 2017</b>	Hoppe, B. S., Hill-Kayser, C. E., Tseng, Y. D., Flampouri, S., Elmongy, H. M., Cahlon, O., Mendenhall, N. P., Maity, A., McGee, L. A., & Plastaras, J. P. (2017). Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 28(9), 2179–2184. <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx287">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx287</a> .
<b>HPTC 2018</b>	Holland Protonen Therapie Centrum. (2018). Meest gestelde vragen. Protonen. Welke soorten kanker kunnen met protonentherapie behandeld worden? Pozyskano z: <a href="https://www.hollandptc.nl/faqs/">https://www.hollandptc.nl/faqs/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Huang 2021</b>	Huang, D., Frank, S. J., Verma, V., Thaker, N. G., Brooks, E. D., Palmer, M. B., Harrison, R. F., Deshmukh, A. A., & Ning, M. S. (2021). Cost-Effectiveness Models of Proton Therapy for Head and Neck: Evaluating Quality and Methods to Date. <i>International journal of particle therapy</i> , 8(1), 339–353. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00058.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-20-00058.1</a> .
<b>Hwang 2020a</b>	Hwang, E. J., Gorayski, P., Le, H., Hanna, G. G., Kenny, L., Penniment, M., Buck, J., Thwaites, D., & Ahern, V. (2020). Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review. <i>Journal of medical imaging and radiation oncology</i> , 64(5), 711–724. <a href="https://doi.org/10.1111/1754-9485.13021">https://doi.org/10.1111/1754-9485.13021</a> .
<b>Hwang 2020b</b>	Hwang, E. J., Gorayski, P., Le, H., Hanna, G. G., Kenny, L., Penniment, M., Buck, J., Thwaites, D., & Ahern, V. (2020). Particle therapy toxicity outcomes: A systematic review. <i>Journal of medical imaging and radiation oncology</i> , 64(5), 725–737. <a href="https://doi.org/10.1111/1754-9485.13036">https://doi.org/10.1111/1754-9485.13036</a> .
<b>IAEA 2014</b>	International Atomic Energy Agency. (2014). Etapy projektu Cyklotrónového centra Slovenskej republiky (CC SR) na riadiacej úrovni. Pozyskano z: <a href="https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/44/128/44128781.pdf">https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/44/128/44128781.pdf</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>IMPT 2021</b>	Institut Méditerranéen De Protonthérapie. (2021). Antoine Lacassagne Centre de Lutte Contre Le Cancer. Useful info. Pozyskano z: <a href="https://www.protontherapie.fr/en/useful-info/#parcours_adulte">https://www.protontherapie.fr/en/useful-info/#parcours_adulte</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>IMPT 2021</b>	Institut Méditerranéen De Protonthérapie. (2021). Antoine Lacassagne Centre de Lutte Contre Le Cancer. Tumors treatment. Pozyskano z: <a href="https://www.protontherapie.fr/en/">https://www.protontherapie.fr/en/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>INAMI 2020</b>	Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). Cancer: referral of patients to centres for hadron therapy. Pozyskano z: <a href="https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/soins/Pages/Hadron-english.aspx">https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/soins/Pages/Hadron-english.aspx</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>INAMI 2020</b>	Institut national d'assurance maladie-invalidité. (2020). Indications and further criteria for hadron therapy. Pozyskano z: <a href="https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie_indications_criteria.doc">https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hadrontherapie_indications_criteria.doc</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Indelicato 2019</b>	Indelicato, D. J., Rotondo, R. L., Mailhot Vega, R. B., Uezono, H., Bradfield, S., Agarwal, V., Hol, M. L., & Bradley, J. A. (2019). 45 GyRBE for group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> , 58(10), 1404–1409. <a href="https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1627412">https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1627412</a> .
<b>Institut Curie 2017</b>	Institut Curie. (2017). Cancer treated: melanoma of the eye. Pozyskano z: <a href="https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-melanoma-eye">https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-melanoma-eye</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Institut Curie 2017</b>	Institut Curie. (2017). The cancers treated are chordoma and chondrosarcoma. Pozyskano z: <a href="https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-are-chordoma-and-chondrosarcoma">https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-are-chordoma-and-chondrosarcoma</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Institut Curie 2017</b>	Institut Curie. (2017). Cancers treated: childhood cancers. Pozyskano z: <a href="https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-childhood-cancers">https://institut-curie.org/dossier-pedagogique/cancers-treated-childhood-cancers</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Jamil 2021</b>	Jamil, A., & Mukkamalla, S. K. R. (2021). Lymphoma. [Updated 2020 Aug 16]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
<b>Jane 2019</b>	Jane Jr, J. A., Catalino, M. P., & Laws Jr, E. R. (2019). Surgical treatment of pituitary adenomas. <i>Endotext</i> [Internet]. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Janssens 2020</b>	Janssens, E., Verhelst, P. J., De Vleeschouwer, S., Van Calenbergh, F., Hauben, E., Politis, C., & Bila, M. (2020). Craniopharyngioma with malignant transformation: A case report. <i>Oral and Maxillofacial Surgery Cases</i> , 6(3), 100171.
<b>Jiří 2020</b>	Jiří, K., Vladimír, V., Michal, A., Matěj, N., Silvia, S., Pavel, V., Kateřina, D., Jana, P., Barbora, O., Eliška, R., Petr, L., Matěj, P., Alexander, G., & Jozef, R. (2020). Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer: dosimetric parameters and 2-year results. <i>European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery</i> , 278(3), 763–769. <a href="https://doi.org/10.1007/s00405-020-06175-5">https://doi.org/10.1007/s00405-020-06175-5</a> .
<b>Jung 2020</b>	Jung, S. K., Lim, J., Yang, S. W., & Won, Y. J. (2020). Nationwide trends in the incidence of orbital lymphoma from 1999 to 2016 in South Korea. <i>British Journal of Ophthalmology</i> .
<b>Juszczynski 2020</b>	Juszczynski, P. (2020). 2.1. Patogeneza nowotworów układu chłonnego. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> , 6(A), 147-170.
<b>Kang 2019</b>	Kang, K. H., Lebow, E. S., Niemierko, A., Bussière, M. R., Dewyer, N. A., Daly, J., McKenna, M. J., Lee, D. J., Loeffler, J. S., Busse, P. M., & Shih, H. A. (2020). Proton therapy for head and neck paragangliomas: A single institutional experience. <i>Head &amp; neck</i> , 42(4), 670–677. <a href="https://doi.org/10.1002/hed.26044">https://doi.org/10.1002/hed.26044</a> .
<b>Kaseb 2021</b>	Kaseb, H., & Bab ker, H. M. (2021). Hodgkin Lymphoma. <i>StatPearls</i> [Internet]. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/</a> , dostęp z 30.07.2021 r.
<b>KCE 2015</b>	Leroy, R., Benahmed, N., Hulstaert, F., Mambourg, F., Fairon, N., Van Eycken, L., De Ruyscher, D. (2015). Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers – Synthesis.

	Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 235Cs. D/2015/10.273/03. Pozyskano z: <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report_1.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_235_Hadron%20Therapy_Report_1.pdf</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>KCE 2019</b>	Vlayen, J., García Fernández L., Boterberg, T., San Miguel, L. (2019). Proton beam therapy in adults – a systematic review. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 307. D/2019/10.273/10. Pozyskano z: <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_307_Proton_beam_therapy_adults_Report.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_307_Proton_beam_therapy_adults_Report.pdf</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Kennedy 2015</b>	Kennedy, W., Dagan, R., Rotondo, R., Louis, D., Morris, C., & Indelicato, D. (2015). Proton therapy for pituitary adenoma. Applied Radiation Oncology, 4(1), 22-27. Pozyskano z: <a href="https://appliedradiationoncology.com/articles/proton-therapy-for-pituitary-adenoma">https://appliedradiationoncology.com/articles/proton-therapy-for-pituitary-adenoma</a> , dostęp z 29.10.2021.
<b>Khoury 2019</b>	Khoury, T., Jang, D., Carrau, R., Ready, N., Barak, I., & Hachem, R. A. (2019). Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review. In International forum of allergy & rhinology (Vol. 9, No. 2, pp. 212-219).
<b>Komorowski 2017</b>	Komorowski, A. (2017). Nowotwory złośliwe gardła (rak gardła). Pozyskano z: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/148021,rak-gardla">https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/148021,rak-gardla</a> , dostęp z 06.08.2021.
<b>Konig 2019</b>	König, L., Bougatf, N., Hörner-Rieber, J., Chaudhri, N., Mie ke, T., Klüter, S., Haefner, M. F., Rieken, S., Haberer, T., Debus, J., & Herfarth, K. (2019). Consolidative mediastinal irradiation of malignant lymphoma using active scanning proton beams: clinical outcome and dosimetric comparison. Konsolidierende mediastinale Bestrahlung maligner Lymphome mittels aktivem Raster-scanning mit Protonenstrahlen: Klinische Ergebnisse und dosimetrischer Vergleich. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [i in], 195(7), 677–687. <a href="https://doi.org/10.1007/s00066-019-01460-7">https://doi.org/10.1007/s00066-019-01460-7</a> .
<b>Konopelko 2019</b>	Konopelko, M., Padoła, O., Krupa, A., Putowski, M., & Piasek, E. (2019). Nose cavity and paranasal sinus tumors. Journal of Education, Health and Sport, 9(9), 953-956.
<b>Kontrym-Sznajd 2015</b>	Kontrym-Sznajd, G. (2015). Osiągnięcia naukowe i technologiczne podstawą rozwoju metod terapii nowotworów. Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN, Wrocław. Pozyskano z: <a href="http://dydaktyka.fizyka.umk.pl/Wystawy_archiwum/z_omegi/Kontrym-Sznajd-2.pdf">http://dydaktyka.fizyka.umk.pl/Wystawy_archiwum/z_omegi/Kontrym-Sznajd-2.pdf</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>Kræftens Bekæmpelse 2019</b>	Kræftens Bekæmpelse. (2019). Ny strålebehandling til danske kræftpatienter. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.dk/nyheder/ny-straalebehandling-til-danske-kræftpatienter/">https://www.cancer.dk/nyheder/ny-straalebehandling-til-danske-kræftpatienter/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Kræftens Bekæmpelse 2020</b>	Kræftens Bekæmpelse. (2020). Flere kræftpatienter får adgang til strålebehandling med protoner. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.dk/feature/partikelterapi-morten-hoeyer/">https://www.cancer.dk/feature/partikelterapi-morten-hoeyer/</a> , dostęp z 04.08.2021.
<b>Kraft 2005</b>	Kraft, G. (2005). Terapia nowotworów przy użyciu ciężkich jonów. Towarzystwo Popierania Ciężkojonowej Terapii Nowotworów, E. V. Darmstadt. Pozyskano z: <a href="http://th.if.uj.edu.pl/~gudowska/dydaktyka/terapia_pl.pdf">http://th.if.uj.edu.pl/~gudowska/dydaktyka/terapia_pl.pdf</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>KRN 2018</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2018). Dane epidemiologiczne dla C70 w Polsce (zachorowania/zgony). Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_wojewodztwa">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_wojewodztwa</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>KRN 2018</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2018). Dane epidemiologiczne dla C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_wojewodztwa_wg_wieku">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_wojewodztwa_wg_wieku</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Tkanka łączna i tkanki miękkie. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Opony mózgowe. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-opon-mozgowych/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-opon-mozgowych/</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Ucho środkowe. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/">http://onkologia.org.pl/rak-ucha-srodkowego/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021). Gardło. Rak części ustnej gardła. Pozyskano z: <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-gardla/</a> , dostęp z 09.08.2021.
<b>Kumar 2019</b>	Kumar, R., Sinha, P., Kumar Singh, N., Kumar, A., & Gupta, R. (2019). Orbital Lymphoma Review of Literature. IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences (IOSR-JDMS), 18(4 Ser. 1), 5-9. doi: 10.9790/0853-1804010509.
<b>Kwapisz 2013</b>	Kwapisz, D., Kawecki, A., & Krzakowski, M. (2013). Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I–III stopniu zaawansowania. NOWOTWORY Journal of Oncology, 63(1), 48-57.
<b>Laplant 2021</b>	Laplant, J., & Cockerham, K. (2021). Primary Malignant Orbital Tumors. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base.
<b>Laprie 2015</b>	Laprie, A., Hu, Y., Alapetite, C., Carrie, C., Habrand, J. L., Bolle, S., Bondiau, P. Y., Ducassou, A., Huchet, A., Bertozzi, A. I., Perel, Y., Moyal, É., Balosso, J., & radiotherapy committee of SFCE and France Hadron (2015). Paediatric brain tumours: A review of radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy and carbontherapy. Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique, 19(8), 775–789. <a href="https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.05.028">https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.05.028</a> .
<b>Lehrich 2021</b>	Lehrich, B. M., Yasaka, T. M., Goshtasbi, K., & Kuan, E. C. (2021). Outcomes of Primary Versus Salvage Surgery for Sinonasal Malignancies: A Population-Based Analysis. The Laryngoscope, 131(3), E710-E718.

<b>Leroy 2016</b>	Leroy, R., Benahmed, N., Hulstaert, F., Van Damme, N., & De Ruyscher, D. (2016). Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 95(1), 267–278. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.025">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.025</a> .
<b>Li 2011</b>	Li, J., Dabaja, B., Reed, V., Allen, P. K., Cai, H., Amin, M. V., Garcia, J. A., & Cox, J. D. (2011). Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 81(1), 167–174. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.007">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.007</a> .
<b>Li 2020</b>	Li, G., Qiu, B., Huang, Y. X., Doyen, J., Bondiau, P. Y., Benezery, K., Xia, Y. F., & Qian, C. N. (2020). Cost-effectiveness analysis of proton beam therapy for treatment decision making in paranasal sinus and nasal cavity cancers in China. <i>BMC cancer</i> , 20(1), 599. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-020-07083-x">https://doi.org/10.1186/s12885-020-07083-x</a> .
<b>Li 2021a</b>	Li, J. Y., Li, J. W., Jin, Y. C., Li, M. X., Guo, L. P., Bing, Z. T., Zhang, Q. N., Bai, F., Wang, X. H., Li, X. X., & Yang, K. H. (2021). The Efficacy and Safety of Carbon Ion Radiotherapy for Meningiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in oncology</i> , 11, 620534. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2021.620534">https://doi.org/10.3389/fonc.2021.620534</a> .
<b>Li 2021b</b>	Li, G., Xia, Y. F., Huang, Y. X., Okat, D., Qiu, B., Doyen, J., Bondiau, P. Y., Benezery, K., Gao, J., & Qian, C. N. (2021). Optimizing oropharyngeal cancer management by using proton beam therapy: trends of cost-effectiveness. <i>BMC cancer</i> , 21(1), 944. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-021-08638-2">https://doi.org/10.1186/s12885-021-08638-2</a> .
<b>Lim 2020</b>	Lim, P. S., Tran, S., Kroeze, S., Pica, A., Hrbacek, J., Bachtary, B., Walsler, M., Leiser, D., Lomax, A. J., & Weber, D. C. (2020). Outcomes of adolescents and young adults treated for brain and skull base tumors with pencil beam scanning proton therapy. <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> , 67(12), e28664. <a href="https://doi.org/10.1002/pbc.28664">https://doi.org/10.1002/pbc.28664</a> .
<b>Lin 1999</b>	Lin, R., Slater, J. D., Yonemoto, L. T., Grove, R. I., Teichman, S. L., Watt, D. K., & Slater, J. M. (1999). Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. <i>Radiology</i> , 213(2), 489–494. <a href="https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.99nv29489">https://doi.org/10.1148/radiology.213.2.99nv29489</a> .
<b>Lleva 2011</b>	Lleva, R. R., & Inzucchi, S. E. (2011). Diagnosis and management of pituitary adenomas. <i>Current opinion in oncology</i> , 23(1), 53-60.
<b>Louis 2007</b>	Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., ... & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. <i>Acta neuropathologica</i> , 114(2), 97-109.
<b>Louis 2021</b>	Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. <i>Neuro-oncology</i> .
<b>Lühr 2018</b>	Lühr, A., von Neubeck, C., Pawelke, J., Seidlitz, A., Peitzsch, C., Bentzen, S. M., ... & Krause, M. (2018). "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. <i>Radiotherapy and Oncology</i> , 128(1), 56-67.
<b>Lundkvist 2005</b>	Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S. R., Jönsson, B., & Glimelius, B. (2005). Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> , 44(8), 850–861. <a href="https://doi.org/10.1080/02841860500341157">https://doi.org/10.1080/02841860500341157</a> .
<b>Maastro 2021</b>	Maastro. (2021). Voor wie is protontherapie? Pozytkano z: <a href="https://maastro.nl/protontherapie-2/voor-wie-is-protontherapie/">https://maastro.nl/protontherapie-2/voor-wie-is-protontherapie/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Manzar 2020</b>	Manzar, G. S., Lester, S. C., Routman, D. M., Harmsen, W. S., Petersen, M. M., Sloan, J. A., Mundy, D. W., Hunzeker, A. E., Amundson, A. C., Anderson, J. L., Patel, S. H., Garces, Y. I., Halyard, M. Y., McGee, L. A., Neben-Wittich, M. A., Ma, D. J., Frank, S. J., Whitaker, T. J., & Foote, R. L. (2020). Comparative analysis of acute toxicities and patient reported outcomes between intensity-modulated proton therapy (IMPT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) for the treatment of oropharyngeal cancer. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 147, 64–74. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.010">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.010</a> .
<b>Marwah 2020</b>	Marwah, N., Dalal, N., Satiza, M., & Singh, S. (2020). Primary Orbital Lymphoma—A Rare Challenging Diagnostic Entity. <i>Ophthalmology Research: An International Journal</i> , 18-21.
<b>Mayo Clinic. 2019</b>	Mayo Clinic. (2019). Pozytkano z: <a href="https://www.mayoclinic.org/departments-centers/proton-beam-therapy-program/sections/about-mayo-clinics-program/gnc-20187660">https://www.mayoclinic.org/departments-centers/proton-beam-therapy-program/sections/about-mayo-clinics-program/gnc-20187660</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>McDonald 2016</b>	McDonald, M. W., Liu, Y., Moore, M. G., & Johnstone, P. A. (2016). 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. <i>Radiation oncology (London, England)</i> , 11, 32. <a href="https://doi.org/10.1186/s13014-016-0600-3">https://doi.org/10.1186/s13014-016-0600-3</a> .
<b>Meder 2020</b>	Meder, J. (2020). Chłoniak Hodgkina. Szczekl k, A., & Gajewski, P. Interna Szczekl ka. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Pozytkano z: <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.14.</a> , dostęp z 02.08.2021.
<b>Meirovitz 2006</b>	Meirovitz, A., Murdoch-Kinch, C. A., Schipper, M., Pan, C., & Eisbruch, A. (2006). Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 66(2), 445–453. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.002">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.002</a> .
<b>MGH 2021</b>	Massachusetts General Hospital. (2021). Pozytkano z: <a href="https://www.massgeneral.org/children/proton-therapy/">https://www.massgeneral.org/children/proton-therapy/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Ministry of Health in New Zealand 2017</b>	Ministry of Health in New Zealand. (2017). The National Radiation Oncology Plan 2017 to 2021. Pozytkano z: <a href="https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/national-radiation-oncology-plan-may17.pdf">https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/national-radiation-oncology-plan-may17.pdf</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>MIT 2021</b>	Marburger Ionenstrahl-Therapiezentrum. (2021). Behandelbare Indikationen am MIT. Pozytkano z: <a href="https://www.mit-marburg.de/partikeltherapie/behandelbare-indikationen-am-mit.html">https://www.mit-marburg.de/partikeltherapie/behandelbare-indikationen-am-mit.html</a> , dostęp z 28.07.2021.

<b>Mody 2020</b>	Mody, M. D., & Saba, N. F. (2020). Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment. <i>Current treatment options in oncology</i> , 21(1), 1-14.
<b>Moreno 2019</b>	Moreno, A. C., Frank, S. J., Garden, A. S., Rosenthal, D. I., Fuller, C. D., Gunn, G. B., ... & Blanchard, P. (2019). Intensity modulated proton therapy (IMPT)–The future of IMRT for head and neck cancer. <i>Oral oncology</i> , 88, 66-74.
<b>Morimoto 2014</b>	Morimoto, K., Demizu, Y., Hashimoto, N., Mima, M., Terashima, K., Fujii, O., Otsuki, N., Murakami, M., Fuwa, N., & Nibu, K. (2014). Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion. <i>Japanese journal of clinical oncology</i> , 44(5), 428–434. <a href="https://doi.org/10.1093/jco/hyu010">https://doi.org/10.1093/jco/hyu010</a> .
<b>Mosallaei-Benjamin 2018</b>	Mosallaei-Benjamin, M., & Rosenberg, J. D. (2018). Orbital Lymphoma. <i>Proceedings of UCLA Health</i> , 22.
<b>Moszczyńska 2017</b>	Moszczyńska, E., Szalecki, M., Pasternak-Pietrzak, K., Jurkiewicz, E., Szymańska, S. (2017). Czaszkogardlak – epidemiologia, patogenez, diagnostyka klinicznych i obrazowa. <i>Endokrynol. Ped.</i> , 16(3), 205-220.
<b>Nakajima 2021</b>	Nakajima, K., Iwata, H., Hattori, Y., Nomura, K., Hashimoto, S., Toshito, T., Hayashi, K., Kuroda, Y., Fukano, H., Ogino, H., & Shibamoto, Y. (2021). Spot Scanning Proton Therapy for Sinonasal Malignant Tumors. <i>International journal of particle therapy</i> , 8(1), 189–199. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-D-20-00043.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-D-20-00043.1</a> .
<b>Nanda 2017</b>	Nanda, R., Flampouri, S., Mendenhall, N. P., Indelicato, D. J., Jones, L. M., Seeram, V. K., & Hoppe, B. S. (2017). Pulmonary Toxicity Following Proton Therapy for Thoracic Lymphoma. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 99(2), 494–497. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.001">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.001</a> .
<b>NAPT 2019</b>	National Association for Proton Therapy. (2019). Model Policy: Coverage of Proton Therapy. Pozyskano z: <a href="https://www.proton-therapy.org/wp-content/uploads/2019/03/2019-NAPT-Model-Policy-for-Coverage-of-Proton-Therapy-FINAL.pdf">https://www.proton-therapy.org/wp-content/uploads/2019/03/2019-NAPT-Model-Policy-for-Coverage-of-Proton-Therapy-FINAL.pdf</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Nepszava 2017</b>	Nepszava. (2017). Protonterápiás központ épül Recsken. Pozyskano z: <a href="https://nepszava.hu/tag/protonterapia/">https://nepszava.hu/tag/protonterapia/</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2015</b>	National Health Service England. (2015). Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Radiotherapy (High Energy) for Skull Base Tumour Treatment – NHS Overseas Programme (Adult). Pozyskano z <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-radiotherapy-high-energy-for-skull-base-tumour-treatment--NHS-overseas-programme-Adult.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2016</b>	National Health Service England. (2016). Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Cancer of the Prostate. Reference: NHS England: 16020/P. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-therapy-for-cancer-of-the-prostate.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Proton-beam-therapy-for-cancer-of-the-prostate.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2017</b>	National Health Service England. (2017). Proton Beam Therapy Service (Adults and Children). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/proton-beam-therapy-service.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/proton-beam-therapy-service.pdf</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>NHS 2019</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Adult Lymphoma (URN: 1852). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-Policy-Statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1852-Policy-Statement.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2019</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement Proton Beam Therapy for Head and Neck Cancer in Adults (URN: 1873). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1873-Policy-Statement.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2019</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma (1842). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1842-Policy-Statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1842-Policy-Statement.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2019</b>	National Health Service England. (2019). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Oesophageal Cancer in Adults (1874). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1874-Policy-Statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/07/1874-Policy-Statement.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2019/20</b>	National Health Service England. (2020). The Christie NHS Foundation Trust. Annual Review 2019/20. Pozyskano z: <a href="https://thechristie.cld.bz/AnnualReview-2019-20/22/">https://thechristie.cld.bz/AnnualReview-2019-20/22/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>NHS 2020</b>	National Health Service England. (2020). Clinical Commissioning Policy: Proton Beam Therapy for Children, Teenagers and Young Adults in the treatment of malignant and non-malignant tumours. NHS England Reference: 200808P. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/proton-beam-therapy-clinical-commissioning-policy.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2020</b>	NHS. (2020). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Craniospinal Irradiation in Adults. NHS England Reference: 201003P. Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/1841-Proton-Beam-Therapy-for-Craniospinal-Irradiation-in-Adults-Pol.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>NHS 2021</b>	National Health Service England. (2021). Proton Beam Therapy (PBT). Pozyskano z: <a href="https://www.uclh.nhs.uk/our-services/find-service/cancer-services/proton-beam-therapy-pbt">https://www.uclh.nhs.uk/our-services/find-service/cancer-services/proton-beam-therapy-pbt</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>NHS 2021</b>	National Health Service England. (2021). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Breast Cancer (all ages) (1787). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/06/1787-Policy_Updated-policy.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/06/1787-Policy_Updated-policy.pdf</a> , dostęp z 26.07.2021.

<b>NHS 2021</b>	National Health Service England. (2021). Clinical Commissioning Policy Statement: Proton Beam Therapy for Lung Cancer (adults) (1923). Pozyskano z: <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/1923-pbt-for-lung-cancer-policy-statement.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/02/1923-pbt-for-lung-cancer-policy-statement.pdf</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>NHS 2021</b>	National Health Services Scotland. (2021). Proton beam therapy. Pozyskano z: <a href="https://www.nss.nhs.scot/specialist-healthcare/specialist-services/proton-beam-therapy/">https://www.nss.nhs.scot/specialist-healthcare/specialist-services/proton-beam-therapy/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Niemczyk 2011</b>	Niemczyk, K., Karchier, E., Morawski, K., Bartoszewicz, R., & Arcimowicz, P. (2011). Raki ucha w materiale Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2004–2008. <i>Otolaryngologia Polska</i> , 65(5), 38-45.
<b>NIH 2018</b>	National Institutes of Health. (2018). External Beam Radiation Therapy for Cancer. Pozyskano z: <a href="https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam">https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam</a> , dostęp z 27.09.2021.
<b>NIK 2020</b>	Najwyższa Izba Kontroli. (2020). Dostępność terapii protonowej i wykorzystanie cyklotronów w Centrum Cyklotronowym Bronowice w Krakowie. Informacja o wynikach kontroli. Pozyskano z: <a href="https://www.nik.gov.pl/plik/id,23648,vp,26384.pdf">https://www.nik.gov.pl/plik/id,23648,vp,26384.pdf</a> , dostęp z: 09.07.2021.
<b>NIL 2021</b>	Naczelna Izba Lekarska. (2021). Centralny rejestr lekarzy. Pozyskano z: <a href="https://nil.org.pl/rejestry/centralny-rejestr-lekarzy/informacje-statystyczne">https://nil.org.pl/rejestry/centralny-rejestr-lekarzy/informacje-statystyczne</a> , dostęp z 15.10.2021.
<b>Nowacki 2009</b>	Nowacki, P. (2009). Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 5(1), 7-12.
<b>Nowacki 2014</b>	Nowacki, P. (2014). Nowotwory opon mózgowo-rdzeniowych i naczyń. <i>Neurologia</i> . Tom 2. ISBN: 9788364153006. Pozyskano z: <a href="https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/110,nowotwory-opon-mozgowo-rdzeniowych-i-naczyn">https://podyplomie.pl/wiedza/neurologia/110,nowotwory-opon-mozgowo-rdzeniowych-i-naczyn</a> , dostęp z 21.07.2021.
<b>Nowak 2016</b>	Nowak, A. (2016). Ośrodki protonoterapii w Polsce i na świecie. <i>Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science</i> 2016;13(3):58-63.
<b>Nowak-Gabryel 2013</b>	Nowak-Gabryel, M., Rospond-Kubiak, I., Kocięcki, J. (2013). Chłoniaki narządu wzroku. <i>Okulistyka po dyplomie</i> . 3(1).
<b>Nowakowska 2015</b>	Nowakowska, K. (2015). Epidemiologia, klasyfikacja oraz diagnostyka czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki. Pozyskano z: <a href="http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html">http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Olsen 2019</b>	Olsen, T. G., & Heegaard, S. (2019). Orbital lymphoma. <i>Survey of ophthalmology</i> , 64(1), 45-66.
<b>Olsen 2019</b>	Olsen, T. G., Holm, F., Mikkelsen, L. H., Rasmussen, P. K., Coupland, S. E., Esmaeli, B., ... & Heegaard, S. (2019). Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study. <i>American journal of ophthalmology</i> , 199, 44-57.
<b>Oncolink 2020</b>	Oncolink. (2020). Radiation Therapy: Which type is right for me? Pozyskano z: <a href="https://www.oncolink.org/cancer-treatment/radiation/introduction-to-radiation-therapy/radiation-therapy-which-type-is-right-for-me">https://www.oncolink.org/cancer-treatment/radiation/introduction-to-radiation-therapy/radiation-therapy-which-type-is-right-for-me</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>Ontario Health 2021</b>	Ontario Health. (2021). Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: A Health Technology Assessment. <i>Ontario health technology assessment series</i> , 21(1), 1–142.
<b>Ontario Health 2021</b>	Ontario Health. (2021). Proton Beam Therapy for Cancer in Children and Adults: Recommendation. Pozyskano z: <a href="https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults-en.pdf">https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-proton-beam-therapy-for-cancer-in-children-and-adults-en.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021
<b>Ore-ofe 2017</b>	Ore-ofe, O. A., Zaugg, B. E., Dries, D. C., Palmer, C. A., & Patel, B. C. (2017). Undifferentiated nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma of the orbit. <i>Ophthalmic Plastic &amp; Reconstructive Surgery</i> , 33(3), e57-e60.
<b>Park 2017</b>	Park, J. K., Shih, H. A., & Wen, P. Y. (2017). Management of known or presumed benign (WHO grade I) meningioma. <i>UpToDate</i> , Waltham, MA. Pozyskano z: <a href="https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-i-meningioma?search=meningioma-&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=2~105&amp;usage_type=default&amp;display_rank=2">https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-i-meningioma?search=meningioma-&amp;source=search_result&amp;selectedTitle=2~105&amp;usage_type=default&amp;display_rank=2</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>Pasalic 2020</b>	Pasalic, D., Ludmir, E. B., Allen, P. K., Thaker, N. G., Chapman, B. V., Hanna, E. Y., Su, S. Y., Ferrarotto, R., Glisson, B. S., Reddy, J. P., Brandon Gunn, G., Fuller, C. D., Phan, J., Rosenthal, D. I., Morrison, W. H., Garden, A. S., & Frank, S. J. (2020). Patient-reported outcomes, physician-reported toxicities, and treatment outcomes in a modern cohort of patients with sinonasal cancer treated using proton beam therapy. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 148, 258–266. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.007">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.007</a> .
<b>Patel 2014</b>	Patel, S. H., Wang, Z., Wong, W. W., Murad, M. H., Buckey, C. R., Mohammed, K., Alahdab, F., Altayar, O., Nabhan, M., Schild, S. E., & Foote, R. L. (2014). Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet. Oncology</i> , 15(9), 1027–1038. <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70268-2">https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70268-2</a> .
<b>Pertichetti 2020</b>	Pertichetti, M., Seriola, S., Belotti, F., Mattavelli, D., Schreiber, A., Cappelli, C., ... & Doglietto, F. (2020). Pituitary adenomas and neuropsychological status: a systematic literature review. <i>Neurosurgical review</i> , 43(4), 1065-1078. Pozyskano z: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250149/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250149/</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Petit 2008</b>	Petit, J. H., Biller, B. M., Yock, T. I., Swearingen, B., Coen, J. J., Chapman, P., Ancukiewicz, M., Bussiere, M., Klibanski, A., & Loeffler, J. S. (2008). Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> , 93(2), 393–399. <a href="https://doi.org/10.1210/jc.2007-1220">https://doi.org/10.1210/jc.2007-1220</a> .

<b>Poistovne 2019</b>	Poistovne. (2019). Ošetrenie v zahraničí. Kedy naň máte nárok? Pozyskano z: <a href="https://poistovne.sk/34604-sk/osetrenie-v-zahranici-kedy-nan-mate-narok/">https://poistovne.sk/34604-sk/osetrenie-v-zahranici-kedy-nan-mate-narok/</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Polanowski 2018</b>	Polanowski, P., Kotecka-Blicharz, A., Chmiel k, E., Oleś, K., Wygoda, A., Rutkowski, T., Kentnowski, M., Zarudzka, A., Dworzecka, U., Pilecki, B., Dębiec, K., Księżniak-Baran, D., Niedziątek, J., Bieleń, A., Leś, D., Brewczyński, A., Wojciechowska, U., Składowski, K. (2018). Paragangliomas of the head and neck region. <i>Nowotwory J Oncol</i> 2018; 68: 132–139.
<b>Popovich 2021</b>	Popovich, J. R., Kashyap, S., & Cassaro, S. (2021). Sarcoma. In <i>StatPearls</i> [Internet]. StatPearls Publishing.
<b>Primo Medico 2021</b>	Primo Medico. (2021). Protonentherapie. Pozyskano z: <a href="https://www.primomedico.com/de/behandlung/protonentherapie/#treatment-info">https://www.primomedico.com/de/behandlung/protonentherapie/#treatment-info</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Przegląd techniczny 2015</b>	Przegląd Techniczny. (2015). Protonowe tsunami. Pozyskano z: <a href="http://przeglad-techniczny.pl/artykuly?id=83">http://przeglad-techniczny.pl/artykuly?id=83</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>PTC 2021</b>	Proton Therapy Center. (2021). Dlaczego Centrum Terapii Protonowej. Pozyskano z: <a href="https://www.ptc.cz/pl/#dlaczego-centrum-terapii-protonowej">https://www.ptc.cz/pl/#dlaczego-centrum-terapii-protonowej</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>PTC 2021</b>	Proton Therapy Center. (2021). Pediatriczne. Pozyskano z: <a href="https://www.ptc.cz/pl/leczenie-raka/pediatriczny/">https://www.ptc.cz/pl/leczenie-raka/pediatriczny/</a> , dostęp z 29.07.2021.
<b>PWN 2017</b>	Encyklopedia PWN. (2017). Co to jest ziarnica złośliwa? Pozyskano z: <a href="https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/co-to-jest-ziarnica-zlosliwa;5728494.html">https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/co-to-jest-ziarnica-zlosliwa;5728494.html</a> , dostęp z 02.08.2021.
<b>Ramaekers 2013</b>	Ramaekers, B. L., Grutters, J. P., Pijls-Johannesma, M., Lambin, P., Joore, M. A., & Langendijk, J. A. (2013). Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 85(5), 1282–1288. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.006">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.006</a> .
<b>Recks 2018</b>	Recks. (2018). Recsk Község Településrendezési Tervének Felülvizsgálatához Készített Környezeti Vizsgálat És Értékelés. 3. számú igény: Protonterápiás központ kialakítása a Búzás-völgyi tó keleti oldalán. Pozyskano z: <a href="https://www.recsk.hu/?module=news&amp;action=show&amp;nid=274822">https://www.recsk.hu/?module=news&amp;action=show&amp;nid=274822</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>Reinfuss 2011</b>	Reinfuss, M., Byrski, E., Walasek, T., & Blecharz, P. (2011). Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> , 61(3), 211-223.
<b>Romesser 2016</b>	Romesser, P. B., Cahlon, O., Scher, E. D., Hug, E. B., Sine, K., DeSelm, C., Fox, J. L., Mah, D., Garg, M. K., Han-Chih Chang, J., & Lee, N. Y. (2016). Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 95(1), 386–395. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.036">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.036</a> .
<b>Ronson 2006</b>	Ronson, B. B., Schulte, R. W., Han, K. P., Loreda, L. N., Slater, J. M., & Slater, J. D. (2006). Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 64(2), 425–434. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.978">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.978</a> .
<b>RPTC 2019</b>	Rinecker Proton Therapy Center. (2019). Das Protonen Krebs-Therapie-Zentrum München musste den klinischen betrieb einstellen. <a href="https://www.rptc.de/de/home.html#nav-rptc">https://www.rptc.de/de/home.html#nav-rptc</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Rutenberg 2020</b>	Rutenberg, M. S., Rotondo, R. L., Rao, D., Holtzman, A. L., Indelicato, D. J., Huh, S., Morris, C. G., & Mendenhall, W. M. (2020). Clinical outcomes following proton therapy for adult craniopharyngioma: a single-institution cohort study. <i>Journal of neuro-oncology</i> , 147(2), 387–395. <a href="https://doi.org/10.1007/s11060-020-03432-9">https://doi.org/10.1007/s11060-020-03432-9</a> .
<b>Rutkowski 2017</b>	Rutkowski P, Ługowska I, Fijth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. <i>Oncol Clin Pract</i> 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025.
<b>Sa 2020</b>	Sa, H. S., Rubin, M. L., Ning, J., Li, W., Tetzlaff, M. T., McGovern, S. L., ... & Esmaeli, B. (2020). Association of T and N Categories of the American Joint Commission on Cancer, With Metastasis and Survival in Patients With Orbital Sarcoma. <i>JAMA ophthalmology</i> , 138(4), 374-381.
<b>Sachsman 2015</b>	Sachsman, S., Flampouri, S., Li, Z., Lynch, J., Mendenhall, N. P., & Hoppe, B. S. (2015). Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia &amp; lymphoma</i> , 56(9), 2608–2612. <a href="https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1014364">https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1014364</a> .
<b>Sapkota 2021</b>	Sapkota, S., & Sha kh, H. (2021). Non-Hodgkin Lymphoma. <i>StatPearls</i> [Internet]. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/</a> , dostęp z 02.08.2021 r.
<b>Sas-Korczyńska 2014</b>	Sas-Korczyńska, B., Walasek, T., & Romanowska-Dixon, B. (2014). Radioterapia hadronowa w Krakowie: przeszłość, terażniejszość i przyszłość. <i>Nowotwory</i> , 64(3).
<b>Sawyer 2018</b>	Sawyer, J. D., Wilson, M. L., & Neumeister, M. W. (2018). A systematic review of surgical management of melanoma of the external ear. <i>Plastic and Reconstructive Surgery Global Open</i> , 6(4).
<b>SBU 2021</b>	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. (2021). Protonstrålbehandling vid cancer hos barn och vuxna. Pozyskano z: <a href="https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/protonstralbehandling-vid-cancer-hos-barn-och-vuxna/?pub=68691">https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/protonstralbehandling-vid-cancer-hos-barn-och-vuxna/?pub=68691</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Schürch 2018</b>	Schürch, C. M., Federmann, B., Quintanilla-Martinez, L., & Fend, F. (2018). Tumor heterogeneity in lymphomas: a different breed. <i>Pathobiology</i> , 85(1-2), 130-145.
<b>Sharma 2018</b>	Sharma, S., Zhou, O., Thompson, R., Gabriel, P., Chalian, A., Rassekh, C., Weinstein, G. S., O'Malley, B. W., Jr, Aggarwal, C., Bauml, J., Cohen, R. B., Lukens, J. N., Swisher-McClure, S., Giam, A. F., Ahn, P. H., & Lin, A. (2018). Quality of Life of Postoperative Photon versus Proton Radiation Therapy for Oropharynx Cancer. <i>International journal of particle therapy</i> , 5(2), 11–17. <a href="https://doi.org/10.14338/IJPT-18-00032.1">https://doi.org/10.14338/IJPT-18-00032.1</a> .

<b>Sher 2018</b>	Sher, D. J., Tishler, R. B., Pham, N. L., & Punglia, R. S. (2018). Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 101(4), 875–882. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.018">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.018</a> .
<b>Sio 2016</b>	Sio, T. T., Lin, H. K., Shi, Q., Gunn, G. B., Cleeland, C. S., Lee, J. J., Hernandez, M., Blanchard, P., Thaker, N. G., Phan, J., Rosenthal, D. I., Garden, A. S., Morrison, W. H., Fuller, C. D., Mendoza, T. R., Mohan, R., Wang, X. S., & Frank, S. J. (2016). Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 95(4), 1107–1114. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.044">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.044</a> .
<b>Skandionkliniken 2019</b>	Skandionkliniken. (2019). Protonterapi i dag och i morgon. Kunskapsläget 15 år efter SPTC-rapporten. Pozyskano z: <a href="https://skandionkliniken.se/content/uploads/2019/03/Evidensrapport.pdf">https://skandionkliniken.se/content/uploads/2019/03/Evidensrapport.pdf</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Skandionkliniken 2021</b>	Skandionkliniken. (2021). Organisation. Pozyskano z: <a href="https://skandionkliniken.se/organisation/">https://skandionkliniken.se/organisation/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Składowski 2020</b>	Składowski, K. (2020). Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2019 r. Gliwice, maj 2020.
<b>Składowski 2020</b>	Składowski, K., Dembowska-Bagińska, B., Kawecki, A., i wsp. (2020). Raport zespołu ds. opracowania strategii rozwoju radioterapii protonowej w Polsce.
<b>Skolyszewski 2007</b>	Skolyszewski, J. (2007). Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju. <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> , 57(4), 370–375.
<b>Skrzypczyńska 2021</b>	Skrzypczyńska, I., Maciejczyk, A. (2021). Radioterapia stereotaktyczna w leczeniu nowotworów płuca. <i>Nojszewska, E. (Red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze</i> , ISBN: 978-83-953359-1-4, s. 48-56.
<b>Stoniewski 2009</b>	Stoniewski, P., Dzierżanowski, J., Stempniewicz, M., Beldziński, P., & Michalik, R. (2009). Jednoczesowe występowanie oponiaków dwóch odrębnych przestrzeni anatomicznych: jamy czaszki i kanału kręgowego - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. <i>Cancer Surgery - Specjalistyczne Pismo Onkologiczne Online</i> , 1, 65-69. Pozyskano z: <a href="https://cancersurgery.pl/pdf/200901a10.pdf">https://cancersurgery.pl/pdf/200901a10.pdf</a> , dostęp z 22.07.2021.
<b>Splawski 2018</b>	Splawski, B. (2018). Co to jest nowotwór ucha? <i>Onkologia po Dyplomie 2018:04</i> . Pozyskano z: <a href="https://podyplomie.pl/onkologia/31119,co-to-jest-nowotwor-ucha">https://podyplomie.pl/onkologia/31119,co-to-jest-nowotwor-ucha</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Sterne 2016</b>	Sterne, J., Hernán, M., Reeves, B., Savović, J., Berkman, N., & Viswanathan, M. i in. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. <i>BMJ</i> , i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
<b>SUJB 2019</b>	Státní úřad pro jadernou bezpečnost. (2019). Stanovisko SÚJB k problematice optimalizace v oblasti radioterapie, a to zejména v souvislosti s podmínkami pro indikace protonové léčby, které jsou uvedeny ve vyhlášce č. 134/1998 Sb. Pozyskano z: <a href="https://www.sujb.cz/aktualne/detail/stanovisko-sujb-k-problematice-optimalizace-v-oblasti-radioterapie-a-to-zejména-v-souvislosti-s-podmínkami-pro-indikace-protonove-lecby-kttere-jsou-uvvedeny-ve-vyhlasce-c-134-1998-sb">https://www.sujb.cz/aktualne/detail/stanovisko-sujb-k-problematice-optimalizace-v-oblasti-radioterapie-a-to-zejména-v-souvislosti-s-podmínkami-pro-indikace-protonove-lecby-kttere-jsou-uvvedeny-ve-vyhlasce-c-134-1998-sb</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Sundhedsdatastyrelsen 2020</b>	Sundhedsdatastyrelsen. (2020). Takstsystem 2020 Vejledning. Pozyskano z: <a href="https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2020/takstvejledning-2020.pdf">https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2020/takstvejledning-2020.pdf</a> , dostęp z 04.08.2021.
<b>Szymański 2021</b>	Szymański, P. (2021). Radioterapia. Pozyskano z: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/84770,radioterapia">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/84770,radioterapia</a> , dostęp z 2.08.2021.
<b>Takagi 2014</b>	Takagi, M., Demizu, Y., Hashimoto, N., Mima, M., Terashima, K., Fujii, O., Jin, D., Niwa, Y., Morimoto, K., Akagi, T., Daimon, T., Sasaki, R., Hishikawa, Y., Abe, M., Murakami, M., & Fuwa, N. (2014). Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. <i>Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> , 113(3), 364–370. <a href="https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.031">https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.031</a> .
<b>Toyomasu 2018</b>	Toyomasu, Y., Demizu, Y., Matsuo, Y., Sulaiman, N. S., Mima, M., Nagano, F., Terashima, K., Tokumaru, S., Hayakawa, T., Daimon, T., Fuwa, N., Sakuma, H., Nomoto, Y., & Okimoto, T. (2018). Outcomes of Patients With Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Treated With Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 101(5), 1096–1103. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.041">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.041</a> .
<b>Tseng 2020</b>	Tseng, Y. D., Hoppe, B. S., Dedeckova, K., Patel, C. G., Hill-Kayser, C. E., Miller, D. M., Maity, A., Mendenhall, N. P., Mailhot Vega, R. B., Yock, T. I., Baliga, S., Hess, C. B., Winkfield, K. M., Mohindra, P., Rosen, L. R., Tsai, H., Chang, J., Hartsell, W. F., & Plataras, J. P. (2021). Risk of Pneumonitis and Outcomes After Mediastinal Proton Therapy for Relapsed/Refractory Lymphoma: A PTCOG and PCG Collaboration. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 109(1), 220–230. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.055">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.055</a> .
<b>UCLA 2021</b>	UCLA (2021). Pituitary and Skull Base Tumor Program. Pituitary Tumor Conditions. Pozyskano z: <a href="http://pituitary.ucla.edu/pituitary-adenomas">http://pituitary.ucla.edu/pituitary-adenomas</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>UMCG 2021</b>	Universitair Medisch Centrum Groningen. (2021). Voor Wie is Protontherapie? Pozyskano z: <a href="https://umcgprotontherapiecentrum.nl/protontherapie/voor-wie-is-protontherapie/">https://umcgprotontherapiecentrum.nl/protontherapie/voor-wie-is-protontherapie/</a> , dostęp z 28.07.2021.

<b>UMED 2017</b>	Łódzki Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. (2017). Pozyskano z: <a href="https://profilaktyka.umed.lodz.pl/nawotwory-zlosliwe-ucha-zewnetrznego-i-srodkowego/">https://profilaktyka.umed.lodz.pl/nawotwory-zlosliwe-ucha-zewnetrznego-i-srodkowego/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>UMK 2021</b>	Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. (2021). Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej. Działalność lecznicza. Nowotwory zatok przynosowych i jam nosa. Pozyskano z: <a href="https://www.wl.cm.umk.pl/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej/dzialalnosc-lecznicza/onkologia/3379-2/">https://www.wl.cm.umk.pl/katedra-otolaryngologii-i-onkologii-laryngologicznej/dzialalnosc-lecznicza/onkologia/3379-2/</a> , dostęp z 5.08.2021.
<b>UMW 2008</b>	Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. (2008). Radioterapia. Pozyskano z: <a href="http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RADIOTERAPIA_PODSTAWY_WL.pdf">http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/RADIOTERAPIA_PODSTAWY_WL.pdf</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>Unicancer 2021</b>	Centre de Protontherapie de Normandie. (2021). Cancers treated. Pozyskano z: <a href="https://normandie-protontherapie.com/cancers-treated/">https://normandie-protontherapie.com/cancers-treated/</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Uniklinikum Dresden 2021</b>	Universitäts Protonen Therapie Dresden. (2021). Tumorarten für Protonen. Pozyskano z: <a href="https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/universitaets-protonen-therapie-dresden/tumorarten-fuer-protonen">https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/universitaets-protonen-therapie-dresden/tumorarten-fuer-protonen</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>UNMS 2015</b>	Úrad Pre Normalizáciu, Metrológiu a Skúšobníctvo. (2015). Výročná správa 2015. Cyklotrónové centrum Slovenskej republiky. Pozyskano z: <a href="https://www.unms.sk/swift_data/source/2016/vyrocnna_sprava/VS_UNMS_2015.pdf">https://www.unms.sk/swift_data/source/2016/vyrocnna_sprava/VS_UNMS_2015.pdf</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Verma 2016</b>	Verma, V., Mishra, M. V., & Mehta, M. P. (2016). A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. <i>Cancer</i> , 122(10), 1483–1501. <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.29882">https://doi.org/10.1002/cncr.29882</a> .
<b>VSZP 2020</b>	Všeobecná zdravotná poisťovňa. (2020). Protónová liečba pre našich poistencov. Pozyskano z: <a href="https://www.vszp.sk/protonova-liecba-nasich-poistencov.html">https://www.vszp.sk/protonova-liecba-nasich-poistencov.html</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Wambersie 1996</b>	Wambersie, A., Gahbauer, R.A. (1996). Medical applications of electron linacs. Pozyskano z: <a href="http://linac96.web.cern.ch/Proceedings/Thursday/TH202/Paper.html">http://linac96.web.cern.ch/Proceedings/Thursday/TH202/Paper.html</a> , dostęp z 12.07.2021.
<b>Wang 2020</b>	Wang, F., He, Y., Li, C., Wang, Y., & Zhong, L. (2020). Malignant craniopharyngioma: a report of seven cases and review of the literature. <i>World neurosurgery</i> , 135, e194-e201.
<b>Warzocha 2020</b>	Warzocha, K. (2020). Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki niezianicze). Pozyskano z: <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13.</a> , dostęp z 02.08.2021.
<b>Wattson 2014</b>	Wattson, D. A., Tanguturi, S. K., Spiegel, D. Y., Niemierko, A., Biller, B. M., Nachtigall, L. B., Bussière, M. R., Swearingen, B., Chapman, P. H., Loeffler, J. S., & Shih, H. A. (2014). Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 90(3), 532–539. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.068">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.068</a> .
<b>WEDERM 2021</b>	Water's Edge Dermatology. (2021). Electron Beam Therapy (Radiation). Pozyskano z: <a href="https://www.wederm.com/services/skin-cancer-treatment/electron-beam-therapy-radiation/">https://www.wederm.com/services/skin-cancer-treatment/electron-beam-therapy-radiation/</a> , dostęp z 27.09.2021.
<b>WHO 2017</b>	Lopes, M. B. S. (2017). The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. <i>Acta Neuropathologica</i> , 134(4), 521-535.
<b>Wiatr 2006</b>	Wiatr, M., Składzień, J., & Bielań, T. (2006). Nowotwory złośliwe ucha środkowego i zewnętrznego u chorych powyżej 60 roku życia. <i>Gerontologia Polska</i> , 14(3), 130-134. Pozyskano z: <a href="https://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/05/2006-03-2.pdf">https://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/2016/05/2006-03-2.pdf</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Wójcik 2017</b>	Wójcik, D. (2017). Narządy krytyczne oraz ocena wczesnych i późnych powikłań po napromienianiu całego ciała. <i>Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science</i> 2017;14(4):96-103.
<b>WPE 2021</b>	Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Kosten der Protonentherapie. Pozyskano z: <a href="https://www.wpe-uk.de/patienten/protonentherapie-kosten/">https://www.wpe-uk.de/patienten/protonentherapie-kosten/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>WPE 2021</b>	Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Die Protonentherapie der Universitätsmedizin Essen. Pozyskano z: <a href="https://www.wpe-uk.de/ueber-uns/">https://www.wpe-uk.de/ueber-uns/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>WPE 2021</b>	Westdeutsches Protonentherapiezentrum. (2021). Tumorbehandlung mit der Protonentherapie. Pozyskano z: <a href="https://www.wpe-uk.de/protonentherapie/behandelbare-tumoren/">https://www.wpe-uk.de/protonentherapie/behandelbare-tumoren/</a> , dostęp z 27.07.2021.
<b>Wray 2016</b>	Wray, J., Flampouri, S., Slayton, W., Joyce, M., Sandler, E., Morris, C. G., Li, Z., Indelicato, D. J., Mendenhall, N. P., & Hoppe, B. S. (2016). Proton Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma. <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> , 63(9), 1522–1526. <a href="https://doi.org/10.1002/pbc.26044">https://doi.org/10.1002/pbc.26044</a> .
<b>Wrońska 2019</b>	Wrońska, A., Ruciński, A. (2019). Wyzwania w terapii protonowej – jak leczyć nowotwory lepiej? Danielewska, A., Maciąg, M. (Red.), <i>Nowoczesne technologie XXI w. – przegląd, trendy i badania</i> . Tom 1, s. 215-229.
<b>Wróbel 2011</b>	Wróbel, T. (2011). Chłoniaki niezianicze. Dmoszyńska, W.A., Dmoszyńska, A. (Red.), <i>Hematologia</i> (s. 510-531). Pozyskano z: <a href="https://podyplomie.pl/wiedza/wie-ka-interna/700,chlioniaki-niezianicze">https://podyplomie.pl/wiedza/wie-ka-interna/700,chlioniaki-niezianicze</a> , dostęp z 03.08.2021.
<b>Wróbel 2020</b>	Wróbel, T. (2020). 2.17. Chłoniak Hodgkina. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej. Edukacja</i> , 6(A), 505-523.
<b>Wu 2019</b>	Wu, A., Jin, M. C., Meola, A., Wong, H. N., & Chang, S. D. (2019). Efficacy and toxicity of particle radiotherapy in WHO grade II and grade III meningiomas: a systematic review. <i>Neurosurgical focus</i> , 46(6), E12. <a href="https://doi.org/10.3171/2019.3.FOCUS1967">https://doi.org/10.3171/2019.3.FOCUS1967</a> .
<b>Yasuda 2021</b>	Yasuda, K., Minatogawa, H., Dekura, Y., Takao, S., Tamura, M., Tsushima, N., Suzuki, T., Kano, S., Mizumachi, T., Mori, T., Nishioka, K., Shido, M., Katoh, N., Taguchi, H., Fujima, N., Onimaru, R., Yokota, I., Kobashi, K., Shimizu, S., Homma, A., ... Aoyama, H. (2021). Analysis of acute-phase toxicities of intensity-



	modulated proton therapy using a model-based approach in pharyngeal cancer patients. <i>Journal of radiation research</i> , 62(2), 329–337. <a href="https://doi.org/10.1093/jrr/rraa130">https://doi.org/10.1093/jrr/rraa130</a> .
<b>Yock 2005</b>	Yock, T., Schneider, R., Friedmann, A., Adams, J., Fullerton, B., & Tarbell, N. (2005). Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics</i> , 63(4), 1161–1168. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.052">https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.052</a> .
<b>Zagor 2017</b>	Zagor, M., Czarnecka, P., Janoska-Jażdżik, M. (2017). Nowotwory ucha środkowego. Pozyskano z: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689,nowotwory-ucha-srodkowego">https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177689,nowotwory-ucha-srodkowego</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Zakeri 2021</b>	Zakeri, K., Wang, H., Kang, J. J., Lee, A., Romesser, P., Mohamed, N., Gelblum, D., Sherman, E., Dunn, L., Boyle, J., Wong, R., Chen, L., Yu, Y., Tsai, C. J., McBride, S. M., Riaz, N., & Lee, N. (2021). Outcomes and prognostic factors of major salivary gland tumors treated with proton beam radiation therapy. <i>Head &amp; neck</i> , 43(4), 1056–1062. <a href="https://doi.org/10.1002/hed.26563">https://doi.org/10.1002/hed.26563</a> .
<b>Zákonyprolidi 2021</b>	Zákonyprolidi. (2021). Vyhláška č. 134/1998 Sb. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví, kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Pozyskano z: <a href="https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1998-134?text=sb">https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1998-134?text=sb</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Zgliczyński 2020</b>	Zgliczyński, W., Płaczkiwicz-Jankowska, E. (2020). Guzy przysadki. [w:] Szczeklika, A., & Gajewski, P. <i>Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna</i> . Pozyskano z: <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.4</a> , dostęp z 23.07.2021.
<b>Zhang 2020</b>	Zhang, W., Hu, W., Hu, J., Gao, J., Yang, J., Kong, L., & Lu, J. J. (2020). Carbon ion radiation therapy for sinonasal malignancies: Promising results from 2282 cases from the real world. <i>Cancer science</i> , 111(12), 4465–4479. <a href="https://doi.org/10.1111/cas.14650">https://doi.org/10.1111/cas.14650</a> .
<b>Zito 2021</b>	Zito, P. M., & Scharf, R. (2021). Cancer, melanoma of the head and neck. In: <i>StatPearls [Internet]</i> . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jun 23. Pozyskano z: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513248/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513248/</a> , dostęp z 26.07.2021.
<b>Zorginstituut 2020</b>	Zorginstituut. (2020). Protonentherapie (Zvw). Pozyskano z: <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/protonentherapie-zvw">https://www.zorginstituutnederland.nl/Verzekerde+zorg/protonentherapie-zvw</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Zorginstituut 2020</b>	Zorginstituut. (2020). Definitief advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet. Pozyskano z: <a href="https://www.kpzv.nl/pdf-open/a5df5b0d-a6f1-4fc5-b968-e0f59af961ba">https://www.kpzv.nl/pdf-open/a5df5b0d-a6f1-4fc5-b968-e0f59af961ba</a> , dostęp z 28.07.2021.
<b>Zwrotnik Raka 2018</b>	Zwrotnik Raka. (2018). Rak krtani rak gardła objawy i leczenie. Pozyskano z: <a href="https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/">https://www.zwrotnikraka.pl/rak-krtani-gardla-objawy-leczenie/</a> , dostęp z 06.08.2021.

## 13. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Typy histologiczne oraz stopnie złośliwości oponiaków. ....	45
Tabela 2. Zestawienie wskazań oraz kodów klasyfikacyjnych ICD-10 do zlecenia dot. oceny zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku .....	65
Tabela 3. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, które są udzielane po spełnieniu dodatkowych warunków ich realizacji, oraz dodatkowe warunki realizacji tych świadczeń. .68	
Tabela 4. Dotychczasowe stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje i obwieszczenia Prezesa Agencji .....	71
Tabela 5. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej .....	86
Tabela 6. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – kryteria kwalifikacji i warunki realizacji świadczenia i oszacowanie populacji docelowej.....	96
Tabela 7. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje....	103
Tabela 8. Opinie ekspertów w sprawie ocenianej technologii medycznej – dodatkowe informacje....	106
Tabela 9. Charakterystyka wytycznych praktyki klinicznej.....	108
Tabela 10. Wytyczne rekomendujące lub nie zalecające protonoterapii w poszczególnych wskazaniach ujętych w analizie.....	125
Tabela 11. Opis rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	128
Tabela 12. Podsumowanie przeglądu rekomendacji refundacyjnych .....	144
Tabela 13. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	147
Tabela 14. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej .....	149
Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach .....	161
Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach .....	163
Tabela 17. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii protonowej we wnioskowanych wskazaniach....	176
Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	186
Tabela 19. Charakterystyka badań pierwotnych dot. czaszokogardlaków.....	188
Tabela 20. Charakterystyka badań pierwotnych dot. mięsaków oczodołu .....	190
Tabela 21. Charakterystyka badań pierwotnych dot. chłoniaków oczodołu .....	192
Tabela 22. Charakterystyka badań pierwotnych dot. gruczolaków przysadki mózgowej .....	193
Tabela 23. Charakterystyka badań pierwotnych dot. nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego .....	198
Tabela 24. Charakterystyka badań pierwotnych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia.....	200
Tabela 25. Charakterystyka badań pierwotnych dot. nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła.....	208
Tabela 26. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu czaszokogardlaków .....	240
Tabela 27. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii mięsaków oczodołu .....	242
Tabela 28. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu chłoniaków oczodołu .....	243
Tabela 29. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu gruczolaków przysadki mózgowej .....	243

Tabela 30. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego .....	248
Tabela 31. Wyniki badań pierwotnych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia .....	249
Tabela 32. Wyniki badań pierwotnych dot. skuteczności protonoterapii w leczeniu nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła .....	252
Tabela 33. Wyniki badań pierwotnych dot. jakości życia po zastosowaniu protonoterapii w leczeniu nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła.....	264
Tabela 34. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii czaszko gardlaków .....	273
Tabela 35. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii mięsaków oczodołu .....	273
Tabela 36. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii chłoniaków oczodołu .....	274
Tabela 37. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii gruczolaków przysadki mózgowej .....	275
Tabela 38. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii nowotworów przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego.....	277
Tabela 39. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia .....	278
Tabela 40. Wyniki badań pierwotnych dot. toksyczności protonoterapii nowotworów wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła.....	280
Tabela 41. Badania kliniczne w zakresie protonoterapii w nowotworach z podziałem na status badania, wg ClinicalTrials.gov .....	334
Tabela 42. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	336
Tabela 43. Charakterystyka włączonych badań/analiz ekonomicznych i raportów HTA .....	338
Tabela 44. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik 1d .....	348
Tabela 45. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik 3a.....	350
Tabela 46. Wymagania wynikające z Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w zakresie terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku.....	350
Tabela 47. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik 3b .....	353
Tabela 48. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik 1c.....	354
Tabela 49. Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, załącznik 1b .....	355
Tabela 50. Założenia dotyczące wzrostu populacji docelowej w kolejnych latach analizy .....	357
Tabela 51. Oszacowanie populacji w poszczególnych wskazaniach uwzględnione w analizie wpływu na budżet płatnika .....	357
Tabela 52. Wartości parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego .....	359

Tabela 53. Średni roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta w wariancie podstawowym – scenariusz „istniejący” i „nowy” .....	360
Tabela 54. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty ogółem w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach.....	360
Tabela 55. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty terapii protonowej w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach .....	361
Tabela 56. Oszacowanie populacji w poszczególnych wskazaniach wg priorytetów .....	362
Tabela 57. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach.....	363
Tabela 58. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji łącznej (pediatrycznej i dorosłych) w analizowanych wskazaniach.....	363
Tabela 59. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty inkrementalne związane z protonoterapią wg priorytetów w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach	363
Tabela 60. Wyniki analizy w wariancie podstawowym – koszty inkrementalne związane z protonoterapią wg priorytetów w populacji łącznej (pediatrycznej i dorosłych) w analizowanych wskazaniach.....	364
Tabela 61. Analiza wrażliwości – średni roczny koszt na pacjenta w wariancie minimalnym i maksymalnym – scenariusz „istniejący” i „nowy” .....	364
Tabela 62. Analiza wrażliwości – koszty inkrementalne ogółem w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach – wariant minimalny i maksymalny .....	364
Tabela 63. Analiza wrażliwości – koszty inkrementalne ogółem wg priorytetów w populacji pediatrycznej i dorosłych w analizowanych wskazaniach – wariant minimalny i maksymalny .....	365
Tabela 64. Rozkład przestrzenny ośrodków radioterapii w Polsce na tle struktury geograficznej ludności Polski.....	369
Tabela 65. Liczba ludności w poszczególnych województwach przypadająca na 1 akcelerometr (UAT) i aparat do brachyterapii (UAB). .....	372
Tabela 66. Liczba napromienionych w CCB IFJ PAN pacjentów w latach 2016–2020 .....	374
Tabela 67. Oszacowanie rocznej wydajności CCB w Krakowie.....	375
Tabela 68. Koszty funkcjonowania CCB w latach 2015–2020 .....	376
Tabela 69. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 19.07.2021 r.).....	400
Tabela 70. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid data wyszukiwania 19.07.2021 r.).....	400
Tabela 71. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie <i>The Cochrane Library</i> data wyszukiwania 19.07.2021) .....	400
Tabela 72. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	401
Tabela 73. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	401
Tabela 74. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	402
Tabela 75. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	402
Tabela 76. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	403

Tabela 77. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 12.08.2021 r.) .....	403
Tabela 78. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszkogardlaków w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 14.09.2021 r.) .....	404
Tabela 79. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszkogardlaków w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 14.09.2021 r.) .....	404
Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszkogardlaków w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 14.09.2021 r.) .....	404
Tabela 81. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 29.09.2021 r.) .....	405
Tabela 82. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 29.09.2021 r.) .....	405
Tabela 83. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 29.09.2021 r.) .....	406
Tabela 84. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	406
Tabela 85. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	407
Tabela 86. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	408
Tabela 87. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	408
Tabela 88. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	409
Tabela 89. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarnicznych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 18.10.2021 r.) .....	409
Tabela 90. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 27.10.2021 r.) .....	410
Tabela 91. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 27.10.2021 r.) .....	411
Tabela 92. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 27.10.2021 r.) .....	413
Tabela 93. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 31.08.2021 r.) .....	424
Tabela 94. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE <i>via</i> Ovid (data wyszukiwania 31.08.2021 r.) .....	424
Tabela 95. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie <i>The Cochrane Library</i> (data wyszukiwania 31.08.2021) .....	424
Tabela 96. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (data wyszukiwania 31.08.2021) .....	425
Tabela 97. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. czaszkogardlaków (ocena: TAK = 1, NIE = 0) .....	427

Tabela 98. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. mięsaków oczodołu (ocena: TAK = 1, NIE = 0).....	427
Tabela 99. Skala NOS dla badań kohortowych dot. mięsaków oczodołu .....	427
Tabela 100. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. chłoniaków oczodołu (ocena: TAK = 1, NIE = 0).....	428
Tabela 101. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. gruczolaków przysadki (ocena: TAK = 1, NIE = 0) .....	429
Tabela 102. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków niezmierniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia (ocena: TAK = 1, NIE = 0) .....	429
Tabela 103. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (ocena: TAK = 1, NIE = 0) .....	430
Tabela 104. Skala NOS dla badań kohortowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki .....	432
Tabela 105. Zestawienie badań klinicznych w zakresie w zakresie protonoterapii w nowotworach wraz ze szczegółowymi wskazaniemami .....	434
Rysunek 1. Zbiorczy algorytm postępowania w guzach przysadki.....	50
Rysunek 2. Liczba ośrodków radioterapii w poszczególnych województwach. ....	370
Rysunek 3. Liczba ośrodków radioterapii w poszczególnych województwach - na 100 tys. osób.....	370
Rysunek 4. Odległość do najbliższego akceleratora do RT. ....	373
Rysunek 5. Odległość do najbliższego aparatu do brachyterapii.....	373

## 14. Aneks

## Zal 1. Strategie wyszukiwania badań wtórnych

**Tabela 69. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 19.07.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Proton Therapy/	4247
2	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	7177
3	1 or 2	8415
4	exp meta-analysis/	137650
5	(metaanalysis or "meta analysis").ab,pt,ti.	282824
6	4 or 5	282824
7	exp "systematic review"/	161791
8	"systematic review".ab,pt,ti.	300619
9	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	403297
10	7 or 8 or 9	406963
11	3 and 10	123

**Tabela 70. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid data wyszukiwania 19.07.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Proton Therapy/	9497
2	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	10705
3	1 or 2	13218
4	exp meta analysis/	221000
5	(metaanalysis or "meta analysis").ab,pt,ti.	308794
6	4 or 5	367418
7	exp "systematic review"/	304726
8	"systematic review".ab,pt,ti.	316683
9	(systematic* and review*).ab,pt,ti.	454910
10	7 or 8 or 9	555408
11	3 and 10	285

**Tabela 71. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie *The Cochrane Library* data wyszukiwania 19.07.2021)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	0
2	"proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"	4
3	#1 or #2	4



## Zal 2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 72. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4,302
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,230
3.	1 or 2	6,476
4.	exp Orbit/	17,754
5.	"orbit*".ab,ti.	113,350
6.	("eye socket" or "eye sockets").ab,ti.	251
7.	4 or 5 or 6	118,776
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or lymphoma* or metastas*).ab,ti.	3,467,919
9.	("extranodal marginal zone B-cell lymphoma" or "extranodal marginal zone B-cell lymphomas").ab,ti.	460
10.	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	20,966
11.	("diffuse large B-cell lymphoma" or "diffuse large B-cell lymphomas").ab,ti.	14,577
12.	exp Lymphoma, Follicular/	6,294
13.	("follicular lymphoma" or "follicular lymphomas").ab,ti.	7,323
14.	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	3,336
15.	("mantle cell lymphoma" or "mantle cell lymphomas").ab,ti.	5,231
16.	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	3,472,436
17.	7 and 16	13,157
18.	3 and 17	83

Tabela 73. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	9,679
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	8,808
3.	1 or 2	11,349
4.	exp orbit/	14,965
5.	"orbit*".ab,ti.	104,379
6.	("eye socket" or "eye sockets").ab,ti.	289
7.	4 or 5 or 6	106,965
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or lymphoma* or metastas*).ab,ti.	4,287,510
9.	("extranodal marginal zone B-cell lymphoma" or "extranodal marginal zone B-cell lymphomas").ab,ti.	615
10.	exp diffuse large B cell lymphoma/	16,789
11.	("diffuse large B-cell lymphoma" or "diffuse large B-cell lymphomas").ab,ti.	27,173
12.	exp follicular lymphoma/	16,953
13.	("follicular lymphoma" or "follicular lymphomas").ab,ti.	13,039
14.	exp mantle cell lymphoma/	12,481
15.	("mantle cell lymphoma" or "mantle cell lymphomas").ab,ti.	9,953
16.	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4,289,975
17.	7 and 16	15,348
18.	3 and 17	138

**Tabela 74. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków oczodołu w bazie *The Cochrane Library* (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	46
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	363
3.	#1 or #2	363
4.	MeSH descriptor: [Orbit] explode all trees	208
5.	(orbit*):ti,ab,kw	2001
6.	("eye socket" or "eye sockets"):ti,ab,kw	6
7.	{OR #4-#6}	2003
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or lymphoma* or metastas*):ti,ab,kw	231902
9.	("extranodal marginal zone B-cell lymphoma" or "extranodal marginal zone B-cell lymphomas"):ti,ab,kw	17
10.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	434
11.	("diffuse large B-cell lymphoma" or "diffuse large B-cell lymphomas"):ti,ab,kw	1342
12.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	331
13.	("follicular lymphoma" or "follicular lymphomas"):ti,ab,kw	1187
14.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	147
15.	("mantle cell lymphoma" or "mantle cell lymphomas"):ti,ab,kw	613
16.	{OR #8-#15}	231902
17.	#7 and #16	114
18.	#3 and #17	1

**Tabela 75. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie *MEDLINE via Ovid* (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4,302
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,230
3.	1 or 2	6,476
4.	exp Orbit/	17,754
5.	"orbit*".ab,ti.	113,350
6.	("eye socket" or "eye sockets").ab,ti.	251
7.	4 or 5 or 6	118,776
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or sarcoma* or metastas* or rhabdomyosarcoma* or nonrhabdomyosarcoma* or non-rhabdomyosarcoma* or fibrosarcoma* or liposarcoma* or leiomyosarcoma* or angiosarcoma* or hemangiopericytoma*).ab,ti.	3,427,064
9.	exp Sarcoma/	142,282
10.	exp Rhabdomyosarcoma/	10,755
11.	exp Fibrosarcoma/	13,691
12.	exp Liposarcoma/	5,061
13.	exp Leiomyosarcoma/	8,949
14.	exp Hemangiopericytoma/	2,955
15.	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	3,454,786
16.	7 and 15	13,085
17.	("peripheral nerve sheath tumor" or "peripheral nerve sheath tumors").ab,ti.	2,705
18.	16 or 17	15,742
19.	3 and 18	88

**Tabela 76. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	9,679
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	8,808
3.	1 or 2	11,349
4.	exp orbit/	14,965
5.	"orbit*".ab,ti.	104,379
6.	("eye socket" or "eye sockets").ab,ti.	289
7.	4 or 5 or 6	106,965
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or sarcoma* or metastas* or rhabdomyosarcoma* or nonrhabdomyosarcoma* or non-rhabdomyosarcoma* or fibrosarcoma* or liposarcoma* or leiomyosarcoma* or angiosarcoma* or hemangiopericytoma*).ab,ti.	4,213,774
9.	exp sarcoma/	170,333
10.	exp rhabdomyosarcoma/	16,834
11.	exp fibrosarcoma/	13,824
12.	exp liposarcoma/	8,749
13.	exp leiomyosarcoma/	13,509
14.	exp angiosarcoma/	9,690
15.	exp hemangiopericytoma/	3,855
16.	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	4,238,200
17.	7 and 16	14,907
18.	("peripheral nerve sheath tumor" or "peripheral nerve sheath tumors").ab,ti.	3,542
19.	exp malignant peripheral nerve sheath tumor/	2,706
20.	18 or 19	4,652
21.	17 or 20	19,487
22.	3 and 21	166

**Tabela 77. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. mięsaków oczodołu w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 12.08.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	46
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	363
3.	#1 or #2	363
4.	MeSH descriptor: [Orbit] explode all trees	208
5.	(orbit*):ti,ab,kw	2001
6.	("eye socket" or "eye sockets"):ti,ab,kw	6
7.	{OR #4-#6}	2003
8.	(malignan* or cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or sarcoma* or metastas* or rhabdomyosarcoma* or nonrhabdomyosarcoma* or non-rhabdomyosarcoma* or fibrosarcoma* or liposarcoma* or leiomyosarcoma* or angiosarcoma* or hemangiopericytoma*):ti,ab,kw	227646
9.	MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees	1056
10.	MeSH descriptor: [Rhabdomyosarcoma] explode all trees	88
11.	MeSH descriptor: [Fibrosarcoma] explode all trees	11
12.	MeSH descriptor: [Liposarcoma] explode all trees	36
13.	MeSH descriptor: [Leiomyosarcoma] explode all trees	58
14.	{OR #8-#13}	227670

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
15.	#7 and #14	108
16.	("peripheral nerve sheath tumor" or "peripheral nerve sheath tumors"):ti,ab,kw	31
17.	MeSH descriptor: [Nerve Sheath Neoplasms] explode all trees	178
18.	#16 or #17	206
19.	#15 or #18	314
20.	#3 and #19	1

**Tabela 78. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszko gardlaków w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 14.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4,347
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,275
3.	1 or 2	6,525
4.	exp Craniopharyngioma/	4,666
5.	(craniopharyngioma or craniopharyngiomas or "cranio pharyngioma" or "cranio pharyngiomas" or "cranio-pharyngioma" or "cranio-pharyngiomas" or craniopharyngeoma or craniopharyngeomas or pharyngioma or pharyngiomas or "craniopharyngeal duct" or "Rathke's pouch" or "Rathkes Pouch" or "Rathke's Cleft" or "Rathkes Cleft").ab,ti.	5,294
6.	4 or 5	6,735
7.	3 and 6	83

**Tabela 79. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszko gardlaków w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 14.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	9,964
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9,105
3.	exp craniopharyngioma/	6,721
4.	(craniopharyngioma or craniopharyngiomas or "cranio pharyngioma" or "cranio pharyngiomas" or "cranio-pharyngioma" or "cranio-pharyngiomas" or craniopharyngeoma or craniopharyngeomas or pharyngioma or pharyngiomas or "craniopharyngeal duct" or "Rathke's pouch" or "Rathkes Pouch" or "Rathke's Cleft" or "Rathkes Cleft").ab,ti.	6,276
5.	1 or 2	11,686
6.	3 or 4	8,155
7.	5 and 6	285

**Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. czaszko gardlaków w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 14.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	48
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	366
3.	#1 or #2	366
4.	MeSH descriptor: [Craniopharyngioma] explode all trees	25

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
5.	(craniopharyngioma or craniopharyngiomas or "cranio pharyngioma" or "cranio pharyngiomas" or "cranio-pharyngioma" or "cranio-pharyngiomas" or craniopharyngeoma or craniopharyngeomas or pharyngioma or pharyngiomas or "craniopharyngeal duct" or "Rathke's pouch" or "Rathkes Pouch" or "Rathke's Cleft" or "Rathkes Cleft"):ti,ab,kw	79
6.	#4 or #5	79
7.	#3 and #6	2

**Tabela 81. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 29.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	4,376
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,292
3.	1 or 2	6,549
4.	exp hypophysis/	65,566
5.	("pituitary gland" or "pituitary glands" or "hypophysis cerebri" or "hypophysis cerebri" or hypophysis or hypophyses or "pituitary stalk" or "pituitary stalks" or "infundibular stalk" or "infundibular stalks" or infundibulum or "hypophyseal stalk" or "hypophyseal stalks" or "hypophyseal infundibulum" or infundibulum or infundibulums or "infundibular hypothalamus" or "infundibular stem").ab,ti.	24,632
6.	4 or 5	77,311
7.	exp Adenoma/	103,505
8.	(adenoma or adenomas or "Follicular Adenoma" or "Follicular Adenomas" or "Trabecular Adenoma" or "Trabecular Adenomas" or "Monomorphic Adenoma" or "Monomorphic Adenomas" or "Papillary Adenoma" or "Papillary Adenomas" or "Basal Cell Adenoma" or "Basal Cell Adenomas" or "Microcystic Adenoma" or "Microcystic Adenomas").ab,ti.	73,348
9.	7 or 8	135,643
10.	6 and 9	5,141
11.	exp pituitary adenoma/	28,581
12.	("Pituitary Adenoma" or "Pituitary Adenomas").ab,ti.	12,940
13.	11 or 12	32,120
14.	10 or 13	32,742
15.	3 and 14	93

**Tabela 82. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 29.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	10,086
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9,219
3.	1 or 2	11,818
4.	exp hypophysis/	46,319
5.	("pituitary gland" or "pituitary glands" or "hypophysis cerebri" or "hypophysis cerebri" or hypophysis or hypophyses or "pituitary stalk" or "pituitary stalks" or "infundibular stalk" or "infundibular stalks" or infundibulum or "hypophyseal stalk" or "hypophyseal stalks" or "hypophyseal infundibulum" or infundibulum or infundibulums or "infundibular hypothalamus" or "infundibular stem").ab,ti.	19,597
6.	4 or 5	55,789
7.	exp adenoma/	109,459
8.	(adenoma or adenomas or "Follicular Adenoma" or "Follicular Adenomas" or "Trabecular Adenoma" or "Trabecular Adenomas" or "Monomorphic Adenoma" or "Monomorphic Adenomas" or "Papillary Adenoma" or "Papillary Adenomas" or "Basal Cell Adenoma" or "Basal Cell Adenomas" or "Microcystic Adenoma" or "Microcystic Adenomas").ab,ti.	88,443

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
9.	7 or 8	129,279
10.	6 and 9	6,072
11.	exp hypophysis adenoma/	22,109
12.	("Pituitary Adenoma" or "Pituitary Adenomas").ab,ti.	14,824
13.	11 or 12	24,888
14.	10 or 13	25,952
15.	3 and 14	112

**Tabela 83. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. gruczolaków w bazie *The Cochrane Library* (data wyszukiwania 29.09.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	48
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	366
3.	#1 or #2	366
4.	MeSH descriptor: [Pituitary Gland] explode all trees	379
5.	("pituitary gland" or "pituitary glands" or "hypophysis cerebri" or "hypophysis cerebrus" or hypophysis or hypophyses or "pituitary stalk" or "pituitary stalks" or "infundibular stalk" or "infundibular stalks" or "infundibulum" or "hypophyseal stalk" or "hypophyseal stalks" or "hypophyseal infundibulum" or "infundibulum" or "infundibulum" or "infundibular hypothalamus" or "infundibular stem"):ti,ab,kw	1563
6.	#4 or #5	1566
7.	MeSH descriptor: [Adenoma] explode all trees	1563
8.	(adenoma or adenomas or "Follicular Adenoma" or "Follicular Adenomas" or "Trabecular Adenoma" or "Trabecular Adenomas" or "Monomorphic Adenoma" or "Monomorphic Adenomas" or "Papillary Adenoma" or "Papillary Adenomas" or "Basal Cell Adenoma" or "Basal Cell Adenomas" or "Microcystic Adenoma" or "Microcystic Adenomas"):ti,ab,kw	3701
9.	#7 or #8	4062
10.	#6 and #9	101
11.	("Pituitary Adenoma" or "Pituitary Adenomas"):ti,ab,kw	195
12.	#10 or #11	239
13.	#3 and #12	2

**Tabela 84. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4,412
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,327
3.	1 or 2	6,589
4.	exp Ear Canal/	5,510
5.	external auditory canal.ab,ti.	3,585
6.	external auditory canals.ab,ti.	159
7.	external auditory meatus.ab,ti.	900
8.	external auditory meatuses.ab,ti.	11
9.	external acoustic meatus.ab,ti.	240
10.	external acoustic meatuses.ab,ti.	1
11.	tympanic cavity.ab,ti.	1,067
12.	tympanic cavities.ab,ti.	54

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
13.	tympanum.ab,ti.	620
14.	tympanums.ab,ti.	8
15.	middle ear.ab,ti.	21,452
16.	middle ears.ab,ti.	745
17.	outer ear.ab,ti.	510
18.	outer ears.ab,ti.	44
19.	ear skin.ab,ti.	1,168
20.	exp Ear, Middle/	21,760
21.	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	28,016
22.	4 or 20 or 21	41,661
23.	exp Melanoma/	100,748
24.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*).ab,ti.	3,447,685
25.	23 or 24	3,455,972
26.	22 and 25	3,505
27.	3 and 26	12

**Tabela 85. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	10,145
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9,258
3.	1 or 2	11,878
4.	exp external auditory canal/	4,781
5.	external auditory canal.ab,ti.	3,737
6.	external auditory canals.ab,ti.	163
7.	external auditory meatus.ab,ti.	733
8.	external auditory meatuses.ab,ti.	9
9.	external acoustic meatus.ab,ti.	264
10.	external acoustic meatuses.ab,ti.	1
11.	tympanic cavity.ab,ti.	949
12.	tympanic cavities.ab,ti.	47
13.	tympanum.ab,ti.	484
14.	tympanums.ab,ti.	7
15.	middle ear.ab,ti.	19,194
16.	middle ears.ab,ti.	656
17.	outer ear.ab,ti.	583
18.	outer ears.ab,ti.	45
19.	ear skin.ab,ti.	1,441
20.	exp middle ear/	19,322
21.	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	25,780
22.	4 or 20 or 21	36,609
23.	exp melanoma/	159,435
24.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*).ab,ti.	4,273,368
25.	23 or 24	4,286,507
26.	22 and 25	3,671
27.	3 and 26	20

**Tabela 86. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów przewodu słuchowego w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	50
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	371
3.	#1 or #2	371
4.	MeSH descriptor: [Ear Canal] explode all trees	66
5.	(external auditory canal):ti,ab,kw	151
6.	(external auditory canals):ti,ab,kw	10
7.	(external auditory meatus):ti,ab,kw	47
8.	(external auditory meatuses):ti,ab,kw	1
9.	(external acoustic meatus):ti,ab,kw	15
10.	(external acoustic meatuses):ti,ab,kw	0
11.	(tympanic cavity):ti,ab,kw	64
12.	(tympanic cavities):ti,ab,kw	7
13.	(tympanum):ti,ab,kw	24
14.	(tympanums):ti,ab,kw	1
15.	(middle ear):ti,ab,kw	2666
16.	(middle ears):ti,ab,kw	452
17.	(outer ear):ti,ab,kw	101
18.	(outer ears):ti,ab,kw	28
19.	(ear skin):ti,ab,kw	564
20.	MeSH descriptor: [Ear, Middle] explode all trees	291
21.	{OR #5-#19}	3384
22.	#4 or #20 or #21	3426
23.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1895
24.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*):ti,ab,kw	230997
25.	#23 or #24	230997
26.	#22 and #25	262
27.	#3 and #26	0

**Tabela 87. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4412
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5327
3.	1 or 2	6589
4.	exp Lymphoma/	178091
5.	Lymphoma.ab,ti.	168484
6.	Lymphomas.ab,ti.	44057
7.	Germinoblastic Sarcoma.ab,ti.	1
8.	Germinoblastic Sarcomas.ab,ti.	0
9.	Reticulolymphosarcoma.ab,ti.	9
10.	Reticulolymphosarcomas.ab,ti.	2
11.	Germinoblastoma.ab,ti.	4



Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
12.	Germinoblastomas.ab,ti.	0
13.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	248759
14.	3 and 13	136

**Tabela 88. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	10145
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9258
3.	1 or 2	11878
4.	exp lymphoma/	284593
5.	Lymphoma.ab,ti.	229917
6.	Lymphomas.ab,ti.	56148
7.	Germinoblastic Sarcoma.ab,ti.	0
8.	Germinoblastic Sarcomas.ab,ti.	0
9.	Reticulolymphosarcoma.ab,ti.	0
10.	Reticulolymphosarcomas.ab,ti.	0
11.	Germinoblastoma.ab,ti.	1
12.	Germinoblastomas.ab,ti.	0
13.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	332512
14.	3 and 13	384

**Tabela 89. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia w bazie *The Cochrane Library* (data wyszukiwania 18.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	50
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	371
3.	#1 or #2	371
4.	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3360
5.	(lymphoma):ti,ab,kw	11891
6.	(lymphomas):ti,ab,kw	1447
7.	("Germinoblastic Sarcoma"):ti,ab,kw	0
8.	("Germinoblastic Sarcomas"):ti,ab,kw	0
9.	(Reticulolymphosarcoma):ti,ab,kw	0
10.	(Reticulolymphosarcomas):ti,ab,kw	0
11.	(Germinoblastoma):ti,ab,kw	0
12.	(Germinoblastomas):ti,ab,kw	0
13.	{or #4-#12}	12614
14.	#3 and #13	1

**Tabela 90. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 27.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp Proton Therapy/	4,416
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5,345
3.	1 or 2	6,610
4.	exp Esthesioneuroblastoma, Olfactory/	773
5.	("aesthesio-neuroblastoma" or "aesthesio-neuroblastomas" or aesthesioneuroblastoma or aesthesioneuroblastomas or esthesioneuroblastoma or esthesioneuroblastomas or "esthesio-neuroblastoma" or "esthesio-neuroblastomas" or "glioma nasi" or "nasal glial heterotopia" or "nasal glial heterotopias" or "nasal glioma" or "nasal gliomas" or "nose glioma" or "nose gliomas" or "olfactory aesthesioneuroblastoma" or "olfactory aesthesioneuroblastomas" or "olfactory esthesioneuroblastoma" or "olfactory esthesioneuroblastomas" or "olfactory neuroblastoma" or "olfactory neuroblastomas" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastoma" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastomas").ab,ti.	1,011
6.	4 or 5	1,444
7.	exp Carcinoma, Squamous Cell/	140,425
8.	("squamous cell carcinoma" or "squamous cell carcinomas" or "squamous carcinoma" or "squamous carcinomas" or "epidermoid carcinoma" or "epidermoid carcinomas" or "planocellular carcinoma" or "planocellular carcinomas" or "epidermoid cancer" or "epidermoid cancers" or "epidermoid cell carcinoma" or "epidermoid cell carcinomas" or "intra epithelial epidermoid carcinoma" or "intra epithelial epidermoid carcinomas" or "prickle cell cancer" or "prickle cell cancers" or "prickle cell carcinoma" or "prickle cell carcinomas" or "squamous cell cancer" or "squamous cell cancers" or "squamous cell epithelioma" or "squamous cell epitheliomas" or "squamous cell neoplasm" or "squamous cell neoplasms" or "squamous epithelioma" or "squamous epitheliomas" or "squamous epithelium carcinoma" or "squamous epithelium carcinomas").ab,ti.	120,391
9.	7 or 8	180,876
10.	exp Adenocarcinoma/	405,254
11.	(adenocarcinoma or adenocarcinomas or "malignant adenoma" or "malignant adenomas" or "granular cell carcinoma" or "granular cell carcinomas" or "granular cell adenocarcinoma" or "granular cell adenocarcinomas" or "tubular adenocarcinoma" or "tubular adenocarcinomas" or "tubular carcinoma" or "tubular carcinomas" or "cribriform carcinoma" or "cribriform carcinomas" or "basal cell adenocarcinoma" or "basal cell adenocarcinomas" or "oxyphilic adenocarcinoma" or "oxyphilic adenocarcinomas").ab,ti.	159,188
12.	10 or 11	469,610
13.	9 or 12	614,788
14.	exp Oropharyngeal Neoplasms/	9,165
15.	("oropharyngeal neoplasm" or "oropharynx neoplasms" or "cancer of oropharynx" or "cancers of oropharynx" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "oropharyngeal cancer" or "oropharyngeal cancers" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "cancer of the oropharynx cancers of the oropharynx" or "oropharyngeal tumor" or "oropharyngeal tumors" or "oropharyngeal tumour" or "oropharyngeal tumours" or "oropharynx tumour" or "oropharynx tumours").ab,ti.	4,425
16.	exp Nasopharyngeal Neoplasms/	17,672
17.	("nasopharyngeal neoplasm" or "nasopharyngeal neoplasms" or "nasopharynx neoplasm" or "nasopharynx neoplasms" or "cancer of nasopharynx" or "cancers of nasopharynx" or "nasopharynx cancer" or "nasopharynx cancers" or "nasopharyngeal cancer" or "nasopharyngeal cancers" or "cancer of the nasopharynx cancers of the nasopharynx" or "nasopharynx tumor" or "nasopharynx tumors epipharynx tumor epipharynx tumors" or "epipharynx tumour" or "epipharynx tumours" or "nasopharyngeal tumor nasopharyngeal tumors" or "nasopharyngeal tumour" or "nasopharyngeal tumours" or "nasopharynx tumour" or "nasopharynx tumours" or "rhinopharynx tumor" or "rhinopharynx tumors" or "rhinopharynx tumour" or "rhinopharynx tumours").ab,ti.	2,421
18.	exp Pharyngeal Neoplasms/	36,004
19.	("pharyngeal neoplasm" or "pharyngeal neoplasms" or "pharynx neoplasm" or "pharynx neoplasms" or "cancer of pharynx" or "cancers of pharynx" or "pharynx cancer" or "pharynx cancers" or "pharyngeal cancer" or "pharyngeal cancers" or "posterior pharyngeal wall cancer" or "posterior pharyngeal wall cancers" or "throat cancer" or "throat cancers" or "lateropharyngeal tumor" or "lateropharyngeal tumors" or "lateropharyngeal tumour" or "lateropharyngeal tumours" or "parapharyngeal space tumor" or "parapharyngeal space tumors" or "parapharyngeal space tumour").ab,ti.	1,546

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
	or "parapharyngeal space tumours" or "pharyngeal tumor" or "pharyngeal tumors" or "pharyngeal tumour" or "pharyngeal tumours" or "pharynx tumour" or "pharynx tumours").ab,ti.	
20.	exp Hypopharyngeal Neoplasms/	3,351
21.	("hypopharyngeal neoplasm" or "hypopharyngeal neoplasms" or "hypopharyngeal cancer" or "hypopharyngeal cancers" or "hypopharynx tumor" or "hypopharynx tumors" or "hypopharynx tumour" or "hypopharynx tumours" or "hypopharyngeal tumor" or "hypopharyngeal tumors" or "hypopharyngeal tumour" or "hypopharyngeal tumours").ab,ti.	1,563
22.	exp Nose Neoplasms/	18,059
23.	("nose neoplasm" or "nose neoplasms" or "nasal neoplasms" or "nasal neoplasm" or "cancer of nose" or "cancers of nose" or "nose cancers" or "nose cancer" or "nasal cancer" or "nasal cancers" or "cancer of the nose" or "cancers of the nose" or "nasal tumor" or "nasal tumors" or "nasal tumour" or "nasal tumours" or "nose tumor" or "nose tumors" or "nose tumour" or "nose tumours").ab,ti.	985
24.	exp Paranasal Sinus Neoplasms/	9,519
25.	("paranasal sinus neoplasm" or "paranasal sinus neoplasms" or "paranasal sinus cancer" or "paranasal sinus cancers" or "cancer of paranasal sinus" or "cancers of paranasal sinus" or "paranasal sinus tumor" or "paranasal sinus tumors" or "paranasal sinus tumour" or "paranasal sinus tumours" or "nasal sinus neoplasm" or "nasal sinus neoplasms").ab,ti.	253
26.	exp Salivary Gland Neoplasms/	18,158
27.	("salivary gland neoplasm" or "salivary gland neoplasms" or "cancer of salivary gland" or "cancers of salivary gland" or "salivary gland cancer" or "salivary gland cancers" or "cancer of the salivary gland" or "cancers of the salivary gland" or "salivary gland tumor" or "mixed saliva gland tumor" or "mixed saliva gland tumors" or "mixed saliva gland tumour" or "mixed saliva gland tumours" or "mixed salivary gland tumor" or "mixed salivary gland tumors" or "mixed salivary gland tumour" or "mixed salivary gland tumours" or "saliva gland mixed tumor" or "saliva gland mixed tumors" or "saliva gland mixed tumour" or "saliva gland mixed tumours" or "saliva gland tumor" or "saliva gland tumors" or "saliva gland tumour" or "saliva gland tumours" or "salivary gland mixed tumor" or "salivary gland mixed tumors" or "salivary gland mixed tumour" or "salivary gland mixed tumours" or "salivary gland tumour" or "salivary gland tumours" or "salivary gland neoplasm" or "salivary tumor" or "salivary tumour" or "sublingual gland neoplasms" or "submandibular gland neoplasms" or "glandula salivaris").ab,ti.	3,067
28.	exp Tonsillar Neoplasms/	2,823
29.	("tonsil neoplasm" or "tonsil neoplasms" or "tonsillar neoplasm" or "tonsillar neoplasms" or "cancer of tonsil" or "cancers of tonsil" or "tonsil cancer" or "tonsil cancers" or "tonsillar cancer" or "tonsillar cancers" or "tonsil tumour" or "tonsil tumours" or "tonsillar tumor" or "tonsillar tumors" or "tonsillar tumour" or "tonsillar tumours").ab,ti.	480
30.	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	75,188
31.	(oropharynx or oropharynxes or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal or rhinopharynxes or rhinopharynges or rhinopharynx or nasopharynges or nasopharynxes or choanae or epipharynx or laryngopharynx or laryngopharynges or laryngopharynxes or hypopharynxes or hypopharynges or hypopharyngeal or hypopharynx or "pars laryngea pharynges" or pharynx or pharynxes or pharyngeal or pharynges or throat or throats or "pharyngeal cavity" or "pharyngeal wall" or "nasal cavity" or "nasal cavities" or "nose cavity" or "nose cavities" or "cavum nasi" or "nasal fossa" or "nasal vestibule" or "nose fossa" or "nose lumen" or "nose vestibule" or "nose vest bulum" or "vest bulum nasi" or nasal or nasals or sinonasal or sinonasals or "paranasal sinus" or "paranasal sinuses" or "sinonasal tract" or "sinonasal tracts" or "nasal sinus" or "nasal sinuses" or "paranasal cavity" or "sinus paranasalis" or "sphenoid sinus" or "sphenoid sinuses" or "sinus sphenoidalis" or "sphenoidal sinus" or "sphenoidal sinuses" or "ethmoid sinus" or "ethmoid sinuses" or "ethmoidal sinus" or "ethmoidal sinuses" or "sinus ethmoidalis" or sinus or sinuses or mucosal or mucosals or "salivary gland" or "salivary glands" or "glandula salivaris" or "saliva gland" or tonsillar or tonsil or tonsils or tonsillitides or "palatine tonsil" or "palatine tonsils").ab,ti.	519,100
32.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*).ab,ti.	3,561,340
33.	13 or 32	3,636,983
34.	31 and 33	112,882
35.	6 or 30 or 34	140,824
36.	3 and 35	364

**Tabela 91. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 27.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp proton therapy/	10,160

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9,265
3.	1 or 2	11,891
4.	exp esthesioneuroblastoma/	2,222
5.	("aesthesio-neuroblastoma" or "aesthesio-neuroblastomas" or aesthesioneuroblastoma or aesthesioneuroblastomas or esthesioneuroblastoma or esthesioneuroblastomas or "esthesio-neuroblastoma" or "esthesio-neuroblastomas" or "glioma nasi" or "nasal glial heterotopia" or "nasal glial heterotopias" or "nasal glioma" or "nasal gliomas" or "nose glioma" or "nose gliomas" or "olfactory aesthesioneuroblastoma" or "olfactory aesthesioneuroblastomas" or "olfactory esthesioneuroblastoma" or "olfactory esthesioneuroblastomas" or "olfactory neuroblastoma" or "olfactory neuroblastomas" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastoma" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastomas").ab,ti.	1,139
6.	4 or 5	2,459
7.	exp squamous cell carcinoma/	169,758
8.	("squamous cell carcinoma" or "squamous cell carcinomas" or "squamous carcinoma" or "squamous carcinomas" or "epidermoid carcinoma" or "epidermoid carcinomas" or "planocellular carcinoma" or "planocellular carcinomas" or "epidermoid cancer" or "epidermoid cancers" or "epidermoid cell carcinoma" or "epidermoid cell carcinomas" or "intra epithelial epidermoid carcinoma" or "intra epithelial epidermoid carcinomas" or "prickle cell cancer" or "prickle cell cancers" or "prickle cell carcinoma" or "prickle cell carcinomas" or "squamous cell cancer" or "squamous cell cancers" or "squamous cell epithelioma" or "squamous cell epitheliomas" or "squamous cell neoplasm" or "squamous cell neoplasms" or "squamous epithelioma" or "squamous epitheliomas" or "squamous epithelium carcinoma" or "squamous epithelium carcinomas").ab,ti.	155,024
9.	7 or 8	202,680
10.	exp adenocarcinoma/	230,851
11.	(adenocarcinoma or adenocarcinomas or "malignant adenoma" or "malignant adenomas" or "granular cell carcinoma" or "granular cell carcinomas" or "granular cell adenocarcinoma" or "granular cell adenocarcinomas" or "tubular adenocarcinoma" or "tubular adenocarcinomas" or "tubular carcinoma" or "tubular carcinomas" or "cribriform carcinoma" or "cribriform carcinomas" or "basal cell adenocarcinoma" or "basal cell adenocarcinomas" or "oxyphilic adenocarcinoma" or "oxyphilic adenocarcinomas").ab,ti.	223,930
12.	10 or 11	293,863
13.	9 or 12	457,941
14.	exp oropharynx tumor/	14,859
15.	("oropharyngeal neoplasm" or "oropharynx neoplasms" or "cancer of oropharynx" or "cancers of oropharynx" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "oropharyngeal cancer" or "oropharyngeal cancers" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "cancer of the oropharynx" or "cancers of the oropharynx" or "oropharyngeal tumor" or "oropharyngeal tumors" or "oropharyngeal tumour" or "oropharyngeal tumours" or "oropharynx tumour" or "oropharynx tumours").ab,ti.	6,573
16.	exp nasopharynx tumor/	26,281
17.	("nasopharyngeal neoplasm" or "nasopharyngeal neoplasms" or "nasopharynx neoplasm" or "nasopharynx neoplasms" or "cancer of nasopharynx" or "cancers of nasopharynx" or "nasopharynx cancer" or "nasopharynx cancers" or "nasopharyngeal cancer" or "nasopharyngeal cancers" or "cancer of the nasopharynx" or "cancers of the nasopharynx" or "nasopharynx tumor" or "nasopharynx tumors" or "nasopharynx tumour" or "nasopharynx tumours" or "epipharynx tumor" or "epipharynx tumors" or "epipharynx tumour" or "epipharynx tumours" or "nasopharyngeal tumor nasopharyngeal tumors" or "nasopharyngeal tumour" or "nasopharyngeal tumours" or "nasopharynx tumour" or "nasopharynx tumours" or "rhinopharynx tumor" or "rhinopharynx tumors" or "rhinopharynx tumour" or "rhinopharynx tumours").ab,ti.	3,169
18.	exp pharynx cancer/	41,310
19.	("pharyngeal neoplasm" or "pharyngeal neoplasms" or "pharynx neoplasm" or "pharynx neoplasms" or "cancer of pharynx" or "cancers of pharynx" or "pharynx cancer" or "pharynx cancers" or "pharyngeal cancer" or "pharyngeal cancers" or "posterior pharyngeal wall cancer" or "posterior pharyngeal wall cancers" or "throat cancer" or "throat cancers" or "lateropharyngeal tumor" or "lateropharyngeal tumors" or "lateropharyngeal tumour" or "lateropharyngeal tumours" or "parapharyngeal space tumor" or "parapharyngeal space tumors" or "parapharyngeal space tumour" or "parapharyngeal space tumours" or "pharyngeal tumor" or "pharyngeal tumors" or "pharyngeal tumour" or "pharyngeal tumours" or "pharynx tumour" or "pharynx tumours").ab,ti.	1,679
20.	exp hypopharynx tumor/	6,290
21.	("hypopharyngeal neoplasm" or "hypopharyngeal neoplasms" or "hypopharyngeal cancer" or "hypopharyngeal cancers" or "hypopharynx tumor" or "hypopharynx tumors" or "hypopharynx tumour" or "hypopharynx tumours").ab,ti.	1,873

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
	hypopharynx tumours" or "hypopharyngeal tumor" or "hypopharyngeal tumors" or "hypopharyngeal tumour" or "hypopharyngeal tumours").ab,ti.	
22.	exp nose tumor/	20,564
23.	("nose neoplasm" or "nose neoplasms" or "nasal neoplasms" or "nasal neoplasm" or "cancer of nose" or "cancers of nose" or "nose cancers" or "nose cancer" or "nasal cancer" or "nasal cancers" or "cancer of the nose" or "cancers of the nose" or "nasal tumor" or "nasal tumors" or "nasal tumour" or "nasal tumours" or "nose tumor" or "nose tumors" or "nose tumour" or "nose tumours").ab,ti.	967
24.	exp paranasal sinus tumor/	6,135
25.	("paranasal sinus neoplasm" or "paranasal sinus neoplasms" or "paranasal sinus cancer" or "paranasal sinus cancers" or "cancer of paranasal sinus" or "cancers of paranasal sinus" or "paranasal sinus tumor" or "paranasal sinus tumors" or "paranasal sinus tumour" or "paranasal sinus tumours" or "nasal sinus neoplasm" or "nasal sinus neoplasms").ab,ti.	266
26.	exp salivary gland tumor/	18,551
27.	("salivary gland neoplasm" or "salivary gland neoplasms" or "cancer of salivary gland" or "cancers of salivary gland" or "salivary gland cancer" or "salivary gland cancers" or "cancer of the salivary gland" or "cancers of the salivary gland" or "salivary gland tumor" or "mixed saliva gland tumor" or "mixed saliva gland tumours" or "mixed saliva gland tumour" or "mixed salivary gland tumor" or "mixed salivary gland tumors" or "mixed salivary gland tumour" or "mixed salivary gland tumours" or "saliva gland mixed tumor" or "saliva gland mixed tumors" or "saliva gland mixed tumour" or "saliva gland mixed tumours" or "saliva gland tumor" or "saliva gland tumors" or "saliva gland tumour" or "saliva gland tumours" or "saliva gland mixed tumor" or "saliva gland mixed tumors" or "saliva gland mixed tumour" or "saliva gland mixed tumours" or "salivary gland mixed tumor" or "salivary gland mixed tumors" or "salivary gland mixed tumour" or "salivary gland mixed tumours" or "salivary gland tumor" or "salivary gland tumors" or "salivary gland tumour" or "salivary gland tumours" or "salivary neoplasm" or "salivary tumor" or "salivary tumour" or "sublingual gland neoplasms" or "submandibular gland neoplasms" or "glandula salivaris").ab,ti.	3,527
28.	exp tonsil tumor/	2,702
29.	("tonsil neoplasm" or "tonsil neoplasms" or "tonsillar neoplasm" or "tonsillar neoplasms" or "cancer of tonsil" or "cancers of tonsil" or "tonsil cancer" or "tonsil cancers" or "tonsillar cancer" or "tonsillar cancers" or "tonsil tumour" or "tonsil tumours" or "tonsillar tumor" or "tonsillar tumors" or "tonsillar tumour" or "tonsillar tumours").ab,ti.	625
30.	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	93,159
31.	(oropharynx or oropharynxes or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal or rhinopharynxes or rhinopharynges or rhinopharynx or nasopharynges or nasopharynxes or choanae or epipharynx or laryngopharynx or laryngopharynges or laryngopharynxes or hypopharynxes or hypopharynges or hypopharyngeal or hypopharynx or "pars laryngea pharynges" or pharynx or pharynxes or pharyngeal or pharynges or throat or throats or "pharyngeal cavity" or "pharyngeal wall" or "nasal cavity" or "nasal cavities" or "nose cavity" or "nose cavities" or "cavum nasi" or "nasal fossa" or "nasal vestibule" or "nose fossa" or "nose lumen" or "nose vestibule" or "nose vestibulum" or "vestibulum nasi" or nasal or nasals or sinonasal or sinonasals or "paranasal sinus" or "paranasal sinuses" or "sinonasal tract" or "sinonasal tracts" or "nasal sinus" or "nasal sinuses" or "paranasal cavity" or "sinus paranasalis" or "sphenoid sinus" or "sphenoid sinuses" or "sinus sphenoidalis" or "sphenoidal sinus" or "sphenoidal sinuses" or "ethmoid sinus" or "ethmoid sinuses" or "ethmoidal sinus" or "ethmoidal sinuses" or "sinus ethmoidalis" or sinus or sinuses or mucosal or mucosals or "salivary gland" or "salivary glands" or "glandula salivaris" or "saliva gland" or tonsillar or tonsil or tonsils or tonsillitides or "palatine tonsil" or "palatine tonsils").ab,ti.	611,113
32.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*).ab,ti.	4,387,678
33.	13 or 32	4,433,430
34.	31 and 33	146,034
35.	6 or 30 or 34	182,506
36.	3 and 35	850

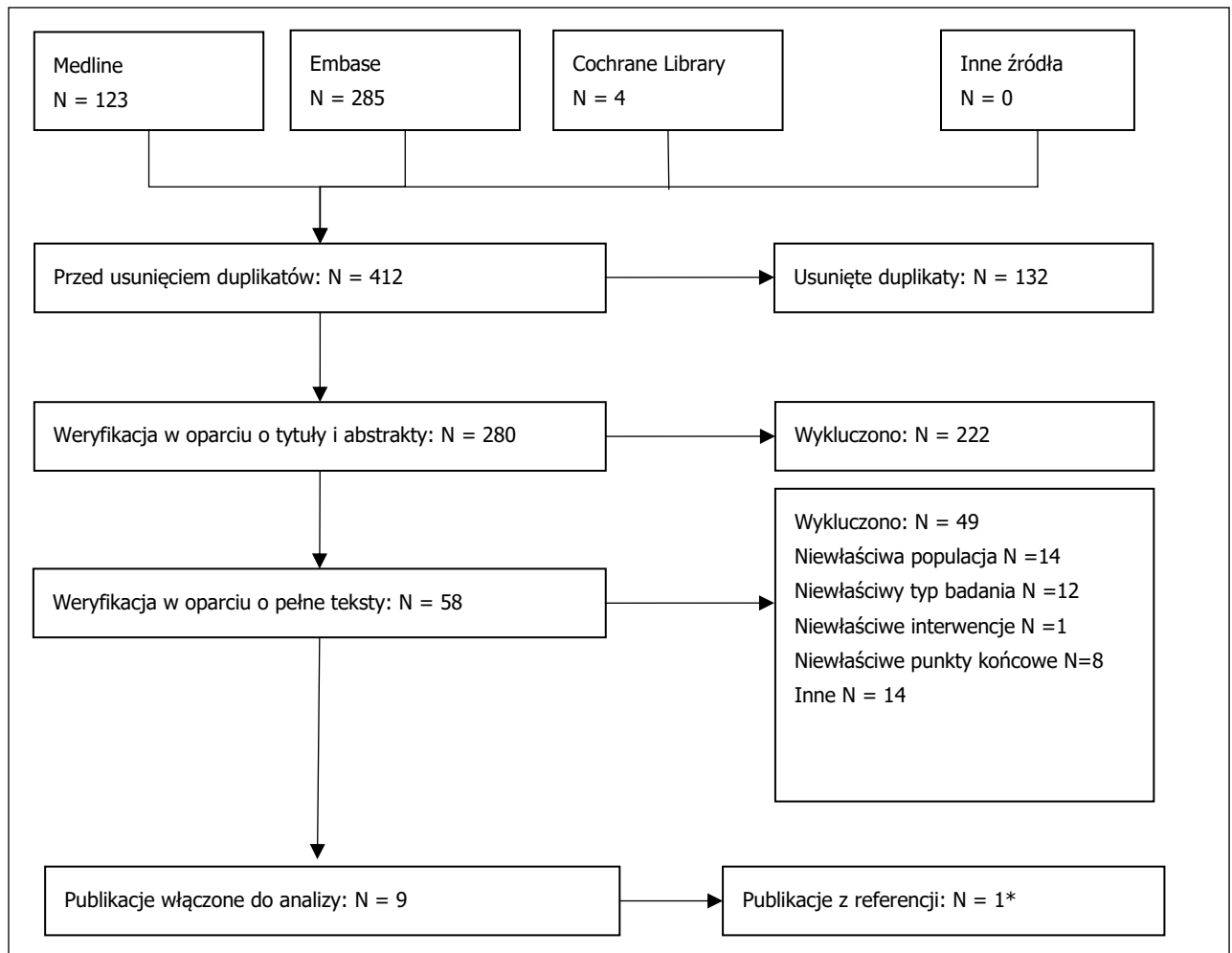
**Tabela 92. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzących się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła w bazie *The Cochrane Library* (data wyszukiwania 27.10.2021 r.)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	50
2.	("proton therapy" or "proton therapies" or "proton beam therapy" or "proton beam therapies" or "proton radiation therapy" or "proton radiation therapies" or "proton beam radiation therapy" or "proton beam radiation therapies" or "proton radiotherapy" or "proton radiotherapies" or "proton beam radiotherapy" or "proton beam radiotherapies"):ti,ab,kw	371
3.	#1 or #2	371

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
4.	MeSH descriptor: [Esthesioneuroblastoma, Olfactory] explode all trees	4
5.	("aesthesio-neuroblastoma" or "aesthesio-neuroblastomas" or aesthesioneuroblastoma or aesthesioneuroblastomas or esthesiononeuroblastoma or esthesiononeuroblastomas or "esthesio-neuroblastoma" or "esthesio-neuroblastomas" or "glioma nasi" or "nasal glial heterotopia" or "nasal glial heterotopias" or "nasal glioma" or "nasal gliomas" or "nose glioma" or "nose gliomas" or "olfactory aesthesioneuroblastoma" or "olfactory aesthesioneuroblastomas" or "olfactory esthesioneuroblastoma" or "olfactory esthesioneuroblastomas" or "olfactory neuroblastoma" or "olfactory neuroblastomas" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastoma" or "paranasal sinus-nasal cavity esthesioneuroblastomas"):ti,ab,kw	8
6.	#4 or #5	12
7.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	3013
8.	("squamous cell carcinoma" or "squamous cell carcinomas" or "squamous carcinoma" or "squamous carcinomas" or "epidermoid carcinoma" or "epidermoid carcinomas" or "planocellular carcinoma" or "planocellular carcinomas" or "epidermoid cancer" or "epidermoid cancers" or "epidermoid cell carcinoma" or "epidermoid cell carcinomas" or "intra epithelial epidermoid carcinoma" or "intra epithelial epidermoid carcinomas" or "prickle cell cancer" or "prickle cell cancers" or "prickle cell carcinoma" or "prickle cell carcinomas" or "squamous cell cancer" or "squamous cell cancers" or "squamous cell epithelioma" or "squamous cell epitheliomas" or "squamous cell neoplasm" or "squamous cell neoplasms" or "squamous epithelioma" or "squamous epitheliomas" or "squamous epithelium carcinoma" or "squamous epithelium carcinomas"):ti,ab,kw	6882
9.	#7 or #8	8184
10.	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7862
11.	(adenocarcinoma or adenocarcinomas or "malignant adenoma" or "malignant adenomas" or "granular cell carcinoma" or "granular cell carcinomas" or "granular cell adenocarcinoma" or "granular cell adenocarcinomas" or "tubular adenocarcinoma" or "tubular adenocarcinomas" or "tubular carcinoma" or "tubular carcinomas" or "cribriform carcinoma" or "cribriform carcinomas" or "basal cell adenocarcinoma" or "basal cell adenocarcinomas" or "oxyphilic adenocarcinoma" or "oxyphilic adenocarcinomas"):ti,ab,kw	11368
12.	#10 or #11	15221
13.	#9 or #12	22024
14.	MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees	237
15.	("oropharyngeal neoplasm" or "oropharynx neoplasms" or "cancer of oropharynx" or "cancers of oropharynx" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "oropharyngeal cancer" or "oropharyngeal cancers" or "oropharynx cancer" or "oropharynx cancers" or "cancer of the oropharynx" or "cancers of the oropharynx" or "oropharyngeal tumor" or "oropharyngeal tumors" or "oropharyngeal tumour" or "oropharyngeal tumours" or "oropharynx tumour" or "oropharynx tumours"):ti,ab,kw	507
16.	MeSH descriptor: [Nasopharyngeal Neoplasms] explode all trees	472
17.	("nasopharyngeal neoplasm" or "nasopharyngeal neoplasms" or "nasopharynx neoplasm" or "nasopharynx neoplasms" or "cancer of nasopharynx" or "cancers of nasopharynx" or "nasopharynx cancer" or "nasopharynx cancers" or "nasopharyngeal cancer" or "nasopharyngeal cancers" or "cancer of the nasopharynx" or "cancers of the nasopharynx" or "nasopharynx tumor" or "nasopharynx tumors" or "epipharynx tumor" or "epipharynx tumors" or "epipharynx tumour" or "epipharynx tumours" or "nasopharyngeal tumor" or "nasopharyngeal tumors" or "nasopharyngeal tumour" or "nasopharyngeal tumours" or "nasopharynx tumour" or "nasopharynx tumours" or "rhinopharynx tumor" or "rhinopharynx tumors" or "rhinopharynx tumour" or "rhinopharynx tumours"):ti,ab,kw	656
18.	MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] explode all trees	812
19.	("pharyngeal neoplasm" or "pharyngeal neoplasms" or "pharynx neoplasm" or "pharynx neoplasms" or "cancer of pharynx" or "cancers of pharynx" or "pharynx cancer" or "pharynx cancers" or "pharyngeal cancer" or "pharyngeal cancers" or "posterior pharyngeal wall cancer" or "posterior pharyngeal wall cancers" or "throat cancer" or "throat cancers" or "lateropharyngeal tumor" or "lateropharyngeal tumors" or "lateropharyngeal tumour" or "lateropharyngeal tumours" or "parapharyngeal space tumor" or "parapharyngeal space tumors" or "parapharyngeal space tumour" or "parapharyngeal space tumours" or "pharyngeal tumor" or "pharyngeal tumors" or "pharyngeal tumour" or "pharyngeal tumours"):ti,ab,kw	172
20.	MeSH descriptor: [Hypopharyngeal Neoplasms] explode all trees	70
21.	("hypopharyngeal neoplasm" or "hypopharyngeal neoplasms" or "hypopharyngeal cancer" or "hypopharyngeal cancers" or "hypopharynx tumor" or "hypopharynx tumors" or "hypopharynx tumour" or "hypopharynx tumours" or "hypopharyngeal tumor" or "hypopharyngeal tumors" or "hypopharyngeal tumour" or "hypopharyngeal tumours"):ti,ab,kw	156
22.	MeSH descriptor: [Nose Neoplasms] explode all trees	42
23.	("nose neoplasm" or "nose neoplasms" or "nasal neoplasms" or "nasal neoplasm" or "cancer of nose" or "cancers of nose" or "nose cancers" or "nose cancer" or "nasal cancer" or "nasal cancers" or	34

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
	"cancer of the nose" or "cancers of the nose" or "nasal tumor" or "nasal tumors" or "nasal tumour" or "nasal tumours" or "nose tumor" or "nose tumors" or "nose tumour" or "nose tumours"):ti,ab,kw	
24.	MeSH descriptor: [Paranasal Sinus Neoplasms] explode all trees	23
25.	("paranasal sinus neoplasm" or "paranasal sinus neoplasms" or "paranasal sinus cancer" or "paranasal sinus cancers" or "cancer of paranasal sinus" or "cancers of paranasal sinus" or "paranasal sinus tumor" or "paranasal sinus tumors" or "paranasal sinus tumour" or "paranasal sinus tumours" or "nasal sinus neoplasm" or "nasal sinus neoplasms"):ti,ab,kw	31
26.	MeSH descriptor: [Salivary Gland Neoplasms] explode all trees	86
27.	("salivary gland neoplasm" or "salivary gland neoplasms" or "cancer of salivary gland" or "cancers of salivary gland" or "salivary gland cancer" or "salivary gland cancers" or "cancer of the salivary gland" or "cancers of the salivary gland" or "salivary gland tumor" or "mixed saliva gland tumor" or "mixed saliva gland tumors" or "mixed saliva gland tumour" or "mixed saliva gland tumours" or "mixed salivary gland tumor" or "mixed salivary gland tumors" or "mixed salivary gland tumour" or "mixed salivary gland tumours" or "saliva gland mixed tumor" or "saliva gland mixed tumors" or "saliva gland mixed tumour" or "saliva gland mixed tumours" or "saliva gland mixed tumours" or "saliva gland tumor" or "saliva gland tumors" or "saliva gland tumour" or "saliva gland tumours" or "salivary gland mixed tumor" or "salivary gland mixed tumors" or "salivary gland mixed tumour" or "salivary gland mixed tumours" or "salivary gland tumour" or "salivary gland tumours" or "salivary neoplasm" or "salivary tumor" or "salivary tumour" or "salivary tumours" or "sublingual gland neoplasms" or "submandibular gland neoplasms" or "glandula salivaris"):ti,ab,kw	106
28.	MeSH descriptor: [Tonsillar Neoplasms] explode all trees	18
29.	("tonsil neoplasm" or "tonsil neoplasms" or "tonsillar neoplasm" or "tonsillar neoplasms" or "cancer of tonsil" or "cancers of tonsil" or "tonsil cancer" or "tonsil cancers" or "tonsillar cancer" or "tonsillar cancers" or "tonsil tumour" or "tonsil tumours" or "tonsillar tumor" or "tonsillar tumors" or "tonsillar tumour" or "tonsillar tumours"):ti,ab,kw	38
30.	{OR #14-#29}	1786
31.	(oropharynx or oropharynxes or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal or rhinopharynxes or rhinopharynges or rhinopharynx or nasopharynges or nasopharynxes or choanae or epipharynx or laryngopharynx or laryngopharynges or laryngopharynxes or hypopharynxes or hypopharynges or hypopharyngeal or hypopharynx or "pars laryngea pharynges" or pharynx or pharynxes or pharyngeal or pharynges or throat or throats or "pharyngeal cavity" or "pharyngeal wall" or "nasal cavity" or "nasal cavities" or "nose cavity" or "nose cavities" or "cavum nasi" or "nasal fossa" or "nasal vestibule" or "nose fossa" or "nose lumen" or "nose vestibule" or "nose vestibulum" or "vestibulum nasi" or nasal or nasals or sinonasal or sinonasals or "paranasal sinus" or "paranasal sinuses" or "sinonasal tract" or "sinonasal tracts" or "nasal sinus" or "nasal sinuses" or "paranasal cavity" or "sinus paranasalis" or "sphenoid sinus" or "sphenoid sinuses" or "sinus sphenoidalis" or "sphenoidal sinus" or "sphenoidal sinuses" or "ethmoid sinus" or "ethmoid sinuses" or "ethmoidal sinus" or "ethmoidal sinuses" or "sinus ethmoidalis" or sinus or sinuses or mucosal or mucosals or "salivary gland" or "salivary glands" or "glandula salivaris" or "saliva gland" or tonsillar or tonsil or tonsils or tonsillitides or "palatine tonsil" or "palatine tonsils"):ti,ab,kw	51794
32.	(cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or metastas* or malignan* or melanoma*):ti,ab,kw	232631
33.	#13 or #32	233127
34.	#31 and #33	7840
35.	#6 or #30 or #34	7901
36.	#3 and #35	25

### Zal 3. Diagramy selekcji badań wtórnych

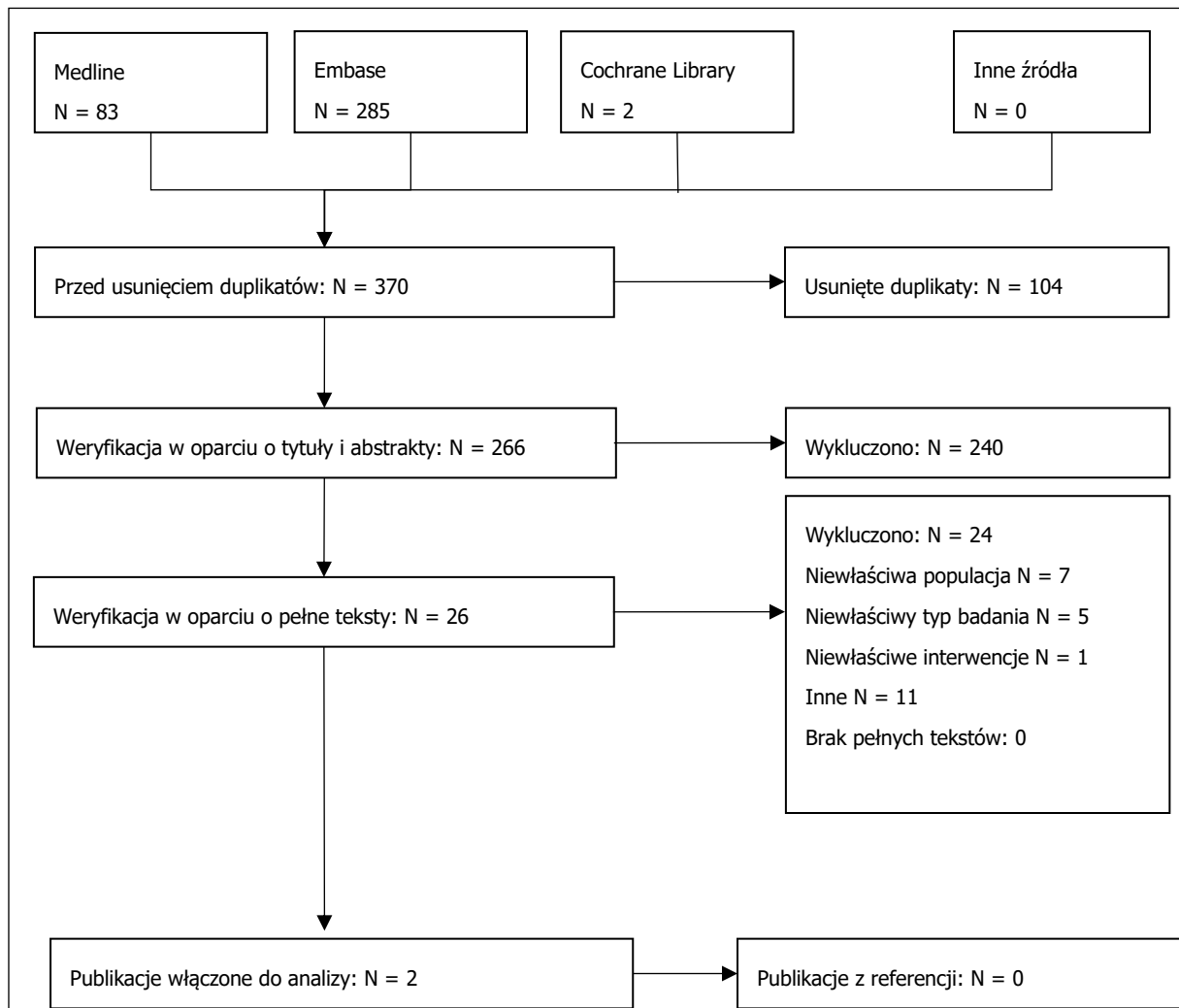


\* Publikacja z referencji Arumugam 2019

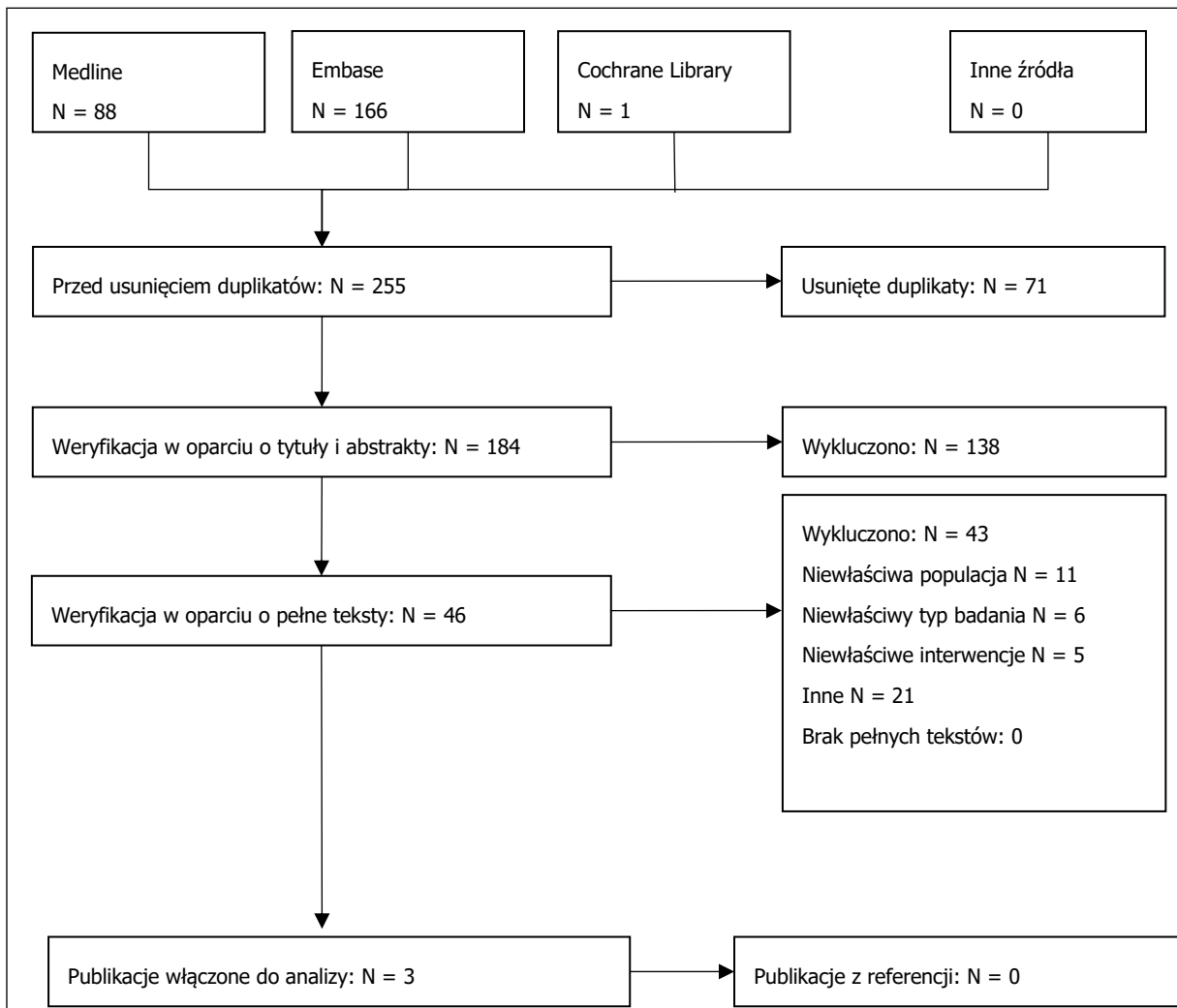


## Zal. 4. Diagramy selekcji badań pierwotnych

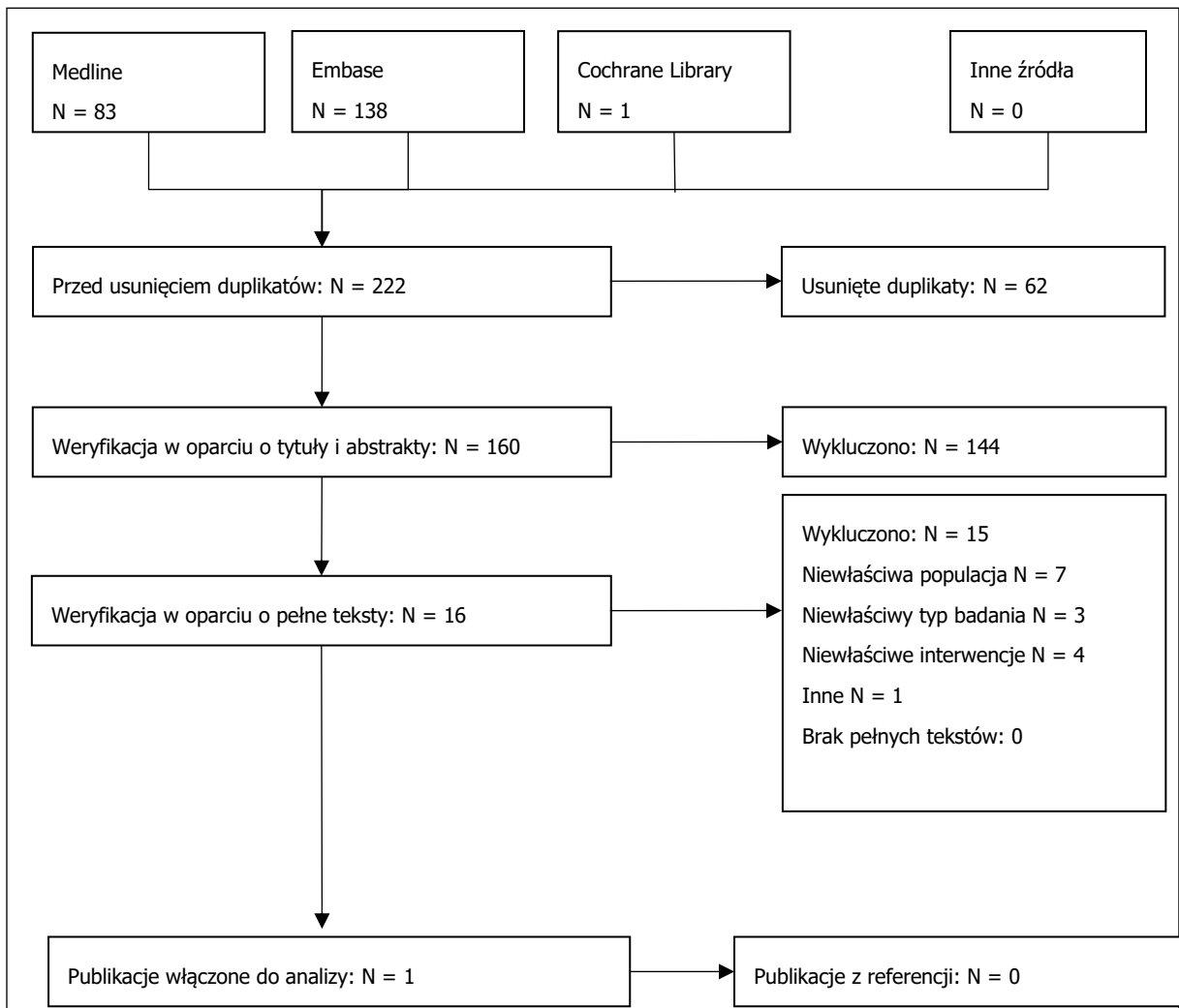
Czaszkogardlaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2)



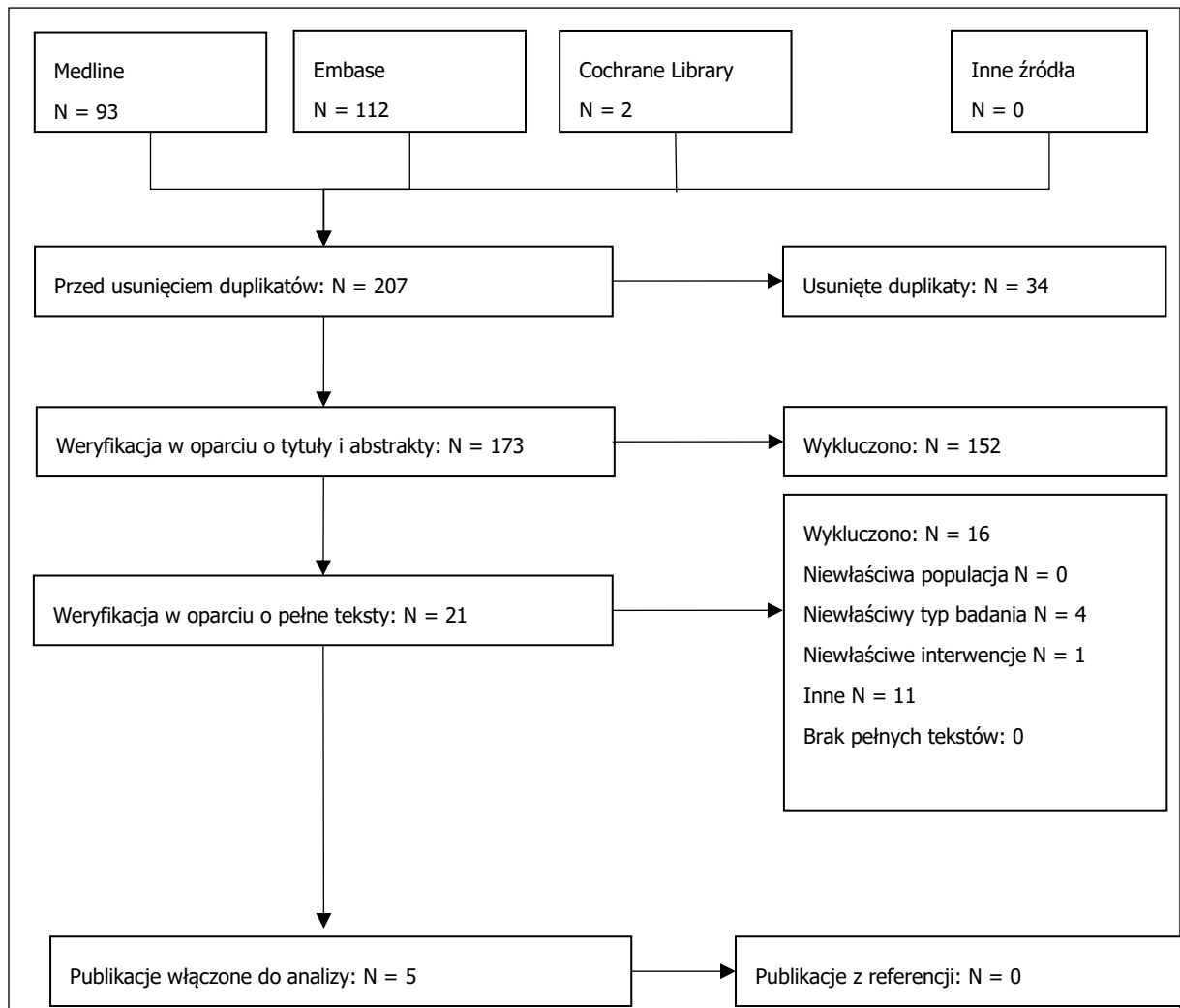
**Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6)**



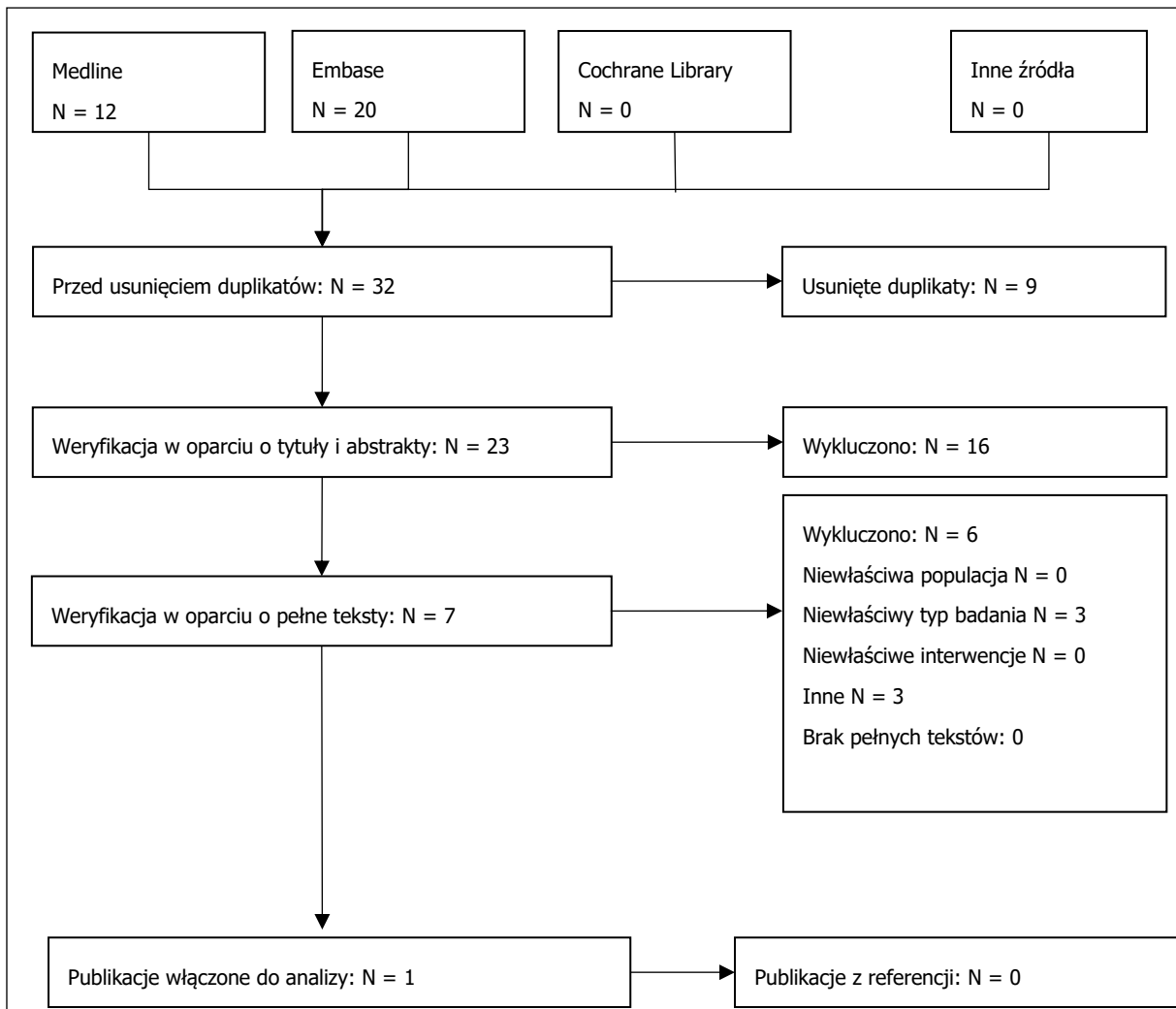
**Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6)**



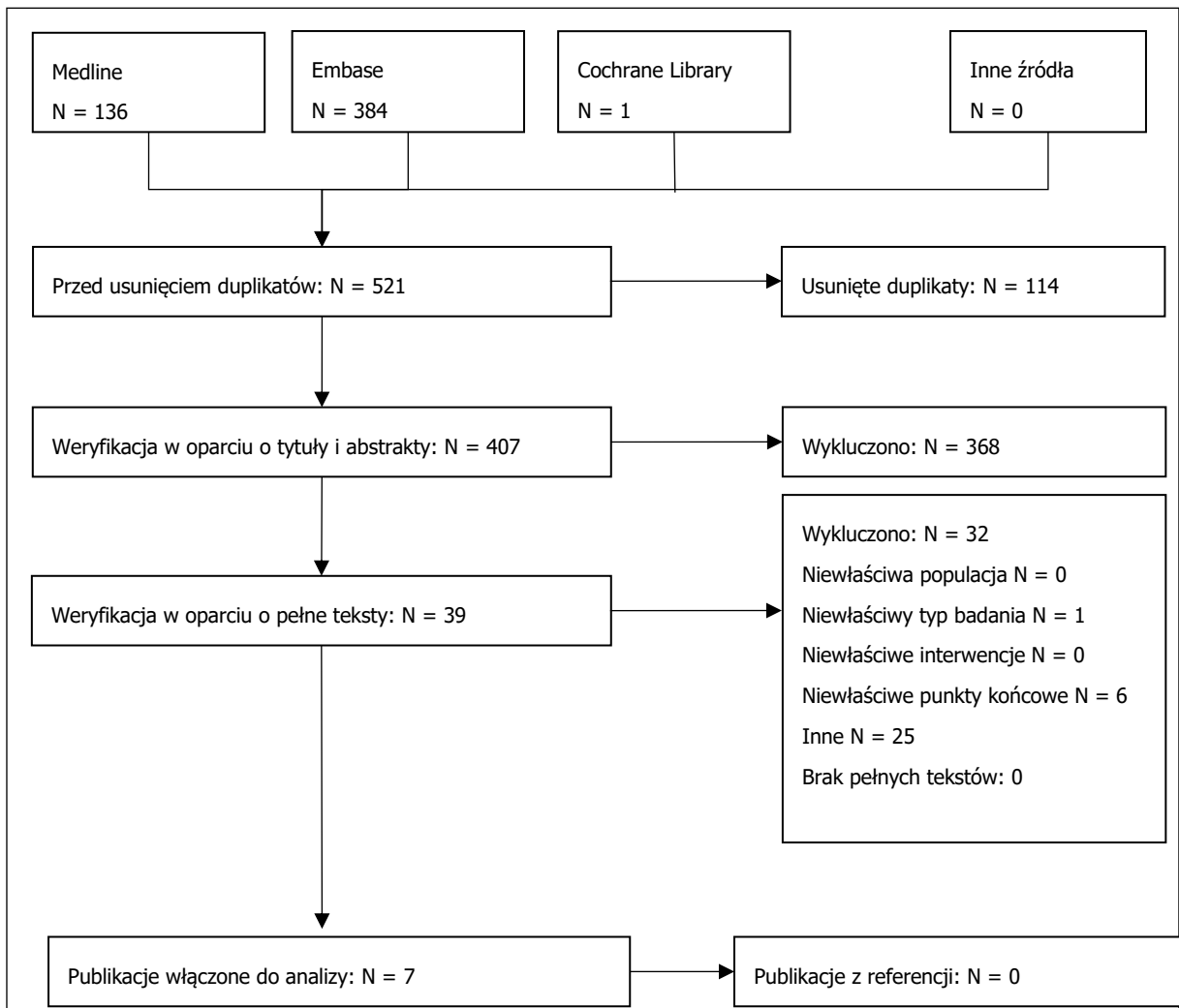
**Guczolaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1)**



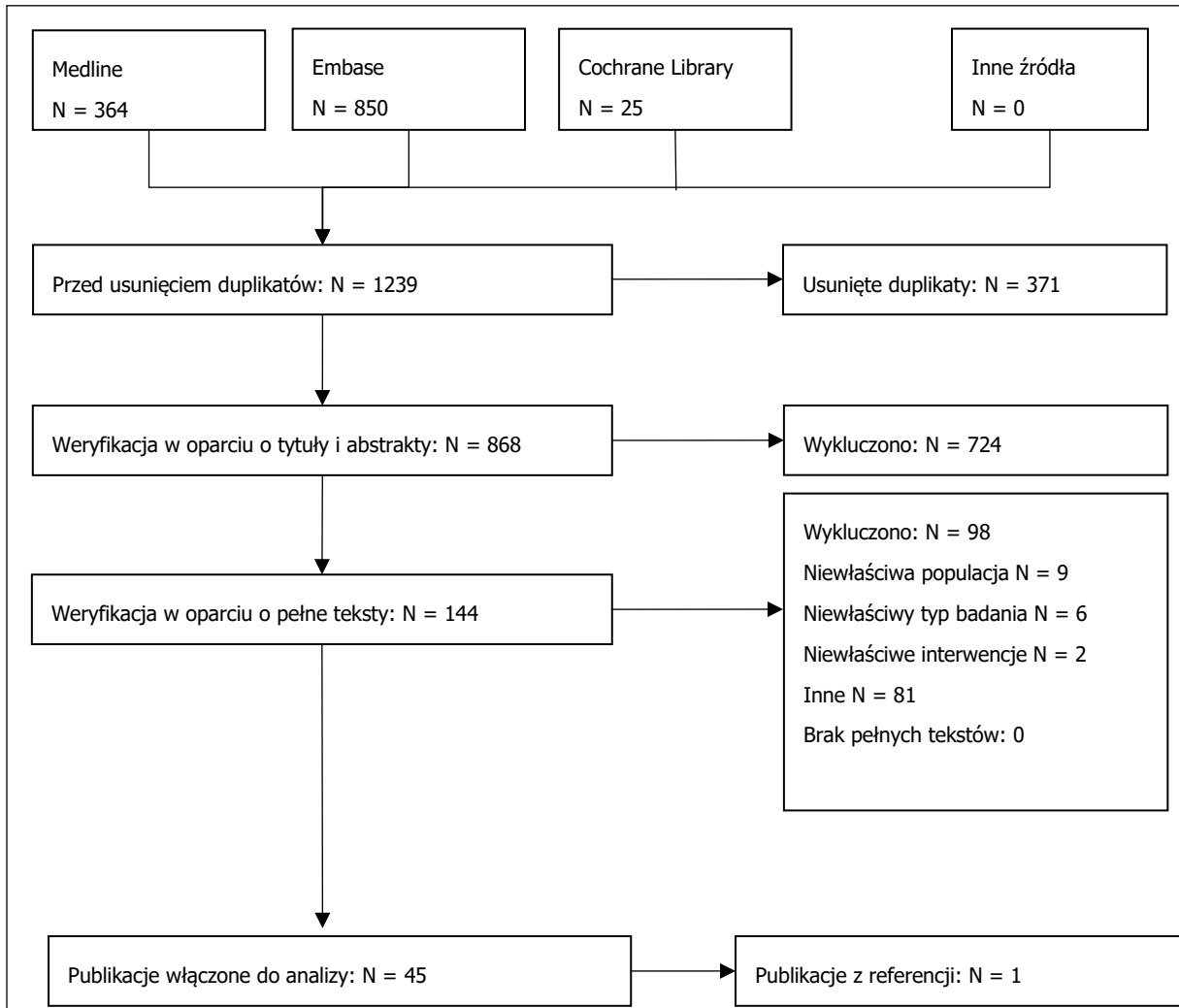
**Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C43.2, C30.1)**



**Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39)**



**Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne)<sup>621</sup>**



<sup>621</sup> 16 z włączonych badań nie zostało opisanych w rozdziale ze względu na uwzględnienie ich w badaniach wtórnych

## Zal 5. Strategie wyszukiwania publikacji analiz ekonomicznych

Tabela 93. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE *via* Ovid (data wyszukiwania 31.08.2021 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Proton Therapy/	4 343
#2	("proton therapy" OR "proton therapies" OR "proton beam therapy" OR "proton beam therapies" OR "proton radiation therapy" OR "proton radiation therapies" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton beam radiation therapies" OR "proton radiotherapy" OR "proton radiotherapies" OR "proton beam radiotherapy" OR "proton beam radiotherapies").ab,ti.	5 261
#3	#1 OR #2	6 513
#4	(economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cua" OR "economic review" OR "pharmacoeconomic" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR "hta" OR health technology assessment OR "health technology assessment").ab,ti.	623 806
#5	#3 AND #4	214

Tabela 94. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE *via* Ovid (data wyszukiwania 31.08.2021 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Proton Therapy/	9 784
#2	("proton therapy" OR "proton therapies" OR "proton beam therapy" OR "proton beam therapies" OR "proton radiation therapy" OR "proton radiation therapies" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton beam radiation therapies" OR "proton radiotherapy" OR "proton radiotherapies" OR "proton beam radiotherapy" OR "proton beam radiotherapies").ab,ti.	9 003
#3	#1 OR #2	11 556
#4	(economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cua" OR economic review OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic evaluation OR pharmacoeconomic model OR pharmacoeconomic models OR hta OR health technology assessment OR "health technology assessment").ab,ti.	818 249
#5	#3 AND #4	372

Tabela 95. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie *The Cochrane Library* (data wyszukiwania 31.08.2021)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Proton Therapy] explode all trees	47
#2	"proton therapy" OR "proton therapies" OR "proton beam therapy" OR "proton beam therapies" OR "proton radiation therapy" OR "proton radiation therapies" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton beam radiation therapies" OR "proton radiotherapy" OR "proton radiotherapies" OR "proton beam radiotherapy" OR "proton beam radiotherapies"	380
#3	#1 OR #2	380
#4	economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cua" OR economic review OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic evaluation OR pharmacoeconomic model OR pharmacoeconomic models OR hta OR health technology assessment OR "health technology assessment"	77 755
#5	#3 AND #4	26



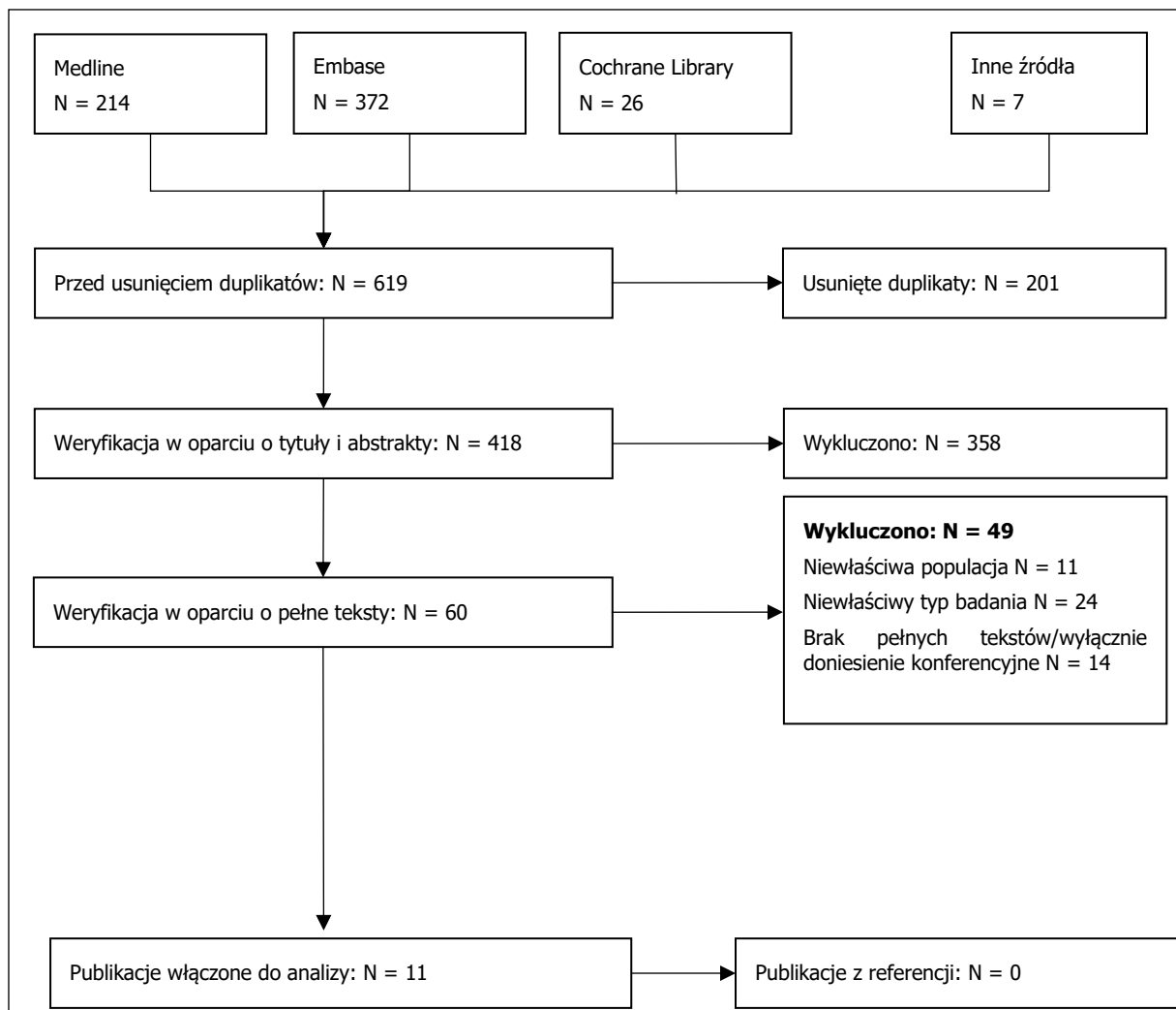
**Tabela 96. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie *Centre for Reviews and Dissemination* (data wyszukiwania 31.08.2021)**

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"proton therapy" OR "proton therapies" OR "proton beam therapy" OR "proton beam therapies" OR "proton radiation therapy" OR "proton radiation therapies" OR "proton beam radiation therapy" OR "proton beam radiation therapies" OR "proton radiotherapy" OR "proton radiotherapies" OR "proton beam radiotherapy" OR "proton beam radiotherapies"	39
#4	economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility OR cua OR economic review OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic evaluation OR pharmacoeconomic model OR pharmacoeconomic models OR hta OR health technology assessment OR health technology assessment"	80 382
#5	#3 AND #4	6

Dodatkowe przeszukane bazy:

- *NIHR Health Technology Assessment programme* ([Search \(nihr.ac.uk\)](https://www.nihr.ac.uk)):
  - o Słowa kluczowe: proton oraz zawężenie wyników do onkologii
  - o Liczba wyników: 3
- Rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR (ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>:
  - o Brak dostępu do rejestru (31.08.2021)

## Zal 6. Diagramy selekcji analiz ekonomicznych



## Załącznik 7. Ocena jakości badań pierwotnych

**Czaszkogardlaki** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.2; Priorytet 1)

**Tabela 97. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. czaszkogardlaków (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Fitzek 2006	Rutenberg 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	0	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	0	0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	0	0
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

**Mięsaki oczodołu** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

**Tabela 98. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. mięsaków oczodołu (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Indelicato 2019	Yock 2005	Adams 2000
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	0	0	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	0	0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	0	0
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1	0	0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	1	0	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	0	1	1
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Tabela 99. Skala NOS dla badań kohortowych dot. mięsaków oczodołu**

Pytanie	Casey 2019
<b>Dobór pacjentów</b>	
<b>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</b>	
a. w sposób właściwy reprezentuje średni odsetek chorych w populacji	NIE
b. w pewnym stopniu reprezentuje średni odsetek chorych w populacji	TAK (*)
c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy	NIE
d. brak opisu	NIE
<b>2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik</b>	
a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji	TAK (*)
b. dobrani w inny sposób	NIE
c. brak opisu	NIE
<b>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</b>	

a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	TAK (*)
b. ustrukturyzowany wywiad	NIE
c. spontaniczne raportowane	NIE
d. brak opisu	NIE
<b>4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania</b>	
a. tak	NIE
b. nie	TAK
<b>Czynniki zakłócające</b>	
<b>5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</b>	
a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem stopnia zaawansowania (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)	NIE
b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	NIE
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>	
<b>6. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</b>	
a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby	NIE
b. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> )	NIE
c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów	NIE
d. brak opisu	TAK
<b>7. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</b>	
a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)	NIE
b. nie	TAK
<b>8. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</b>	
a. tak	TAK (*)
b. niewiele prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania	NIE
c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	NIE
d. nie podano	NIE
<b>Podsumowanie wyników (liczba gwiazdek, maksymalna liczba gwiazdek wynosi 9)</b>	<b>4</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Chłoniaki oczodołu** dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (ICD-10: C69.6; Priorytet 1)

**Tabela 100. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. chłoniaków oczodołu (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Sachsman 2015
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	0
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	1
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Gruczolak przysadki mózgowej** dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (ICD-10: C75.1; Priorytet 2)

**Tabela 101. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. gruczolaków przysadki (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Kennedy 2015	Lim 2020	Petit 2008	Ronson 2006	Wattson 2014
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	0	0	0	0	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	0	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	1	0	0	1
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	0	1	1	1	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	0	0	0	0	0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0	0	0	0	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	0	0	1	1	1
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze** dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (ICD-10: C30–C39; Priorytet 2)

**Tabela 102. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. chłoniaków Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych dzieci i dorosłych wymagających napromieniania śródpiersia (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Hoppe 2017	Tseng 2020	Nanda 2017	Wray 2016	Konig 2019	Hoppe 2014	Li 2011
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	1	0	0	0	0	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	1	1	0 ?	1	1	0 ?
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	1	1	1	1	1	1
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	0	0	0	0	0	1	0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0	0	0	0	0	0	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1	1	0	0	0	0	0
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Nowotwory złośliwe** dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (ICD-10: różne; Priorytet 3)

**Tabela 103. Skala NICE dla badań jednoramiennych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (ocena: TAK = 1, NIE = 0)**

Pytanie	Bahig 2021	Cao 2021	Dagan 2021	Hanania 2021	Nakajima 2021	Zakeri 2021	Bagley 2020a	Bagley 2020b	Grant 2020	Jiri 2020	Fan 2020	Manzar 2020	Pasalic 2020	Aljabab 2019	Chuong 2019	Dionisi 2019	Gadkaree 2019	Toyomasu 2018	Dagan 2016	Mcdonald 2016	Sio 2016	Romesser 2016	Frank 2015	Morimoto 2014	Takagi 2014	Lin 1999
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 <sup>622</sup>	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0?	1?	1	0?	1	1	0	0	1	1?	1	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1	0	1	0 <sup>623</sup>	0	0	1	0	1	0	0	0 <sup>624</sup>	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1 <sup>625</sup>	1	0	0	1

<sup>622</sup> Brak statusu w artykule; informacja ze strony badania klinicznego: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01627093>.

<sup>623</sup> Dane gromadzone w sposób prospektywny ograniczone były do danych dot. ostrej toksyczności.

<sup>624</sup> Wszyscy pacjenci przeszli prospektywną ocenę przy użyciu wyników zgłaszanych przez pacjentów i toksyczności ocenianej przez dostawcę; retrospektywnie zebrano dane dotyczące użycia zglębnika PEG, hospitalizacji i użycia środków przeciwbólowych.

<sup>625</sup> Retrospektywna analiza prospektywnie zarządzanej wieloinstytucjonalnej bazy danych protonoterapii.

Pytanie	Bahig 2021	Cao 2021	Dagan 2021	Hanania 2021	Nakajima 2021	Zakeri 2021	Bagley 2020a	Bagley 2020b	Grant 2020	Jiri 2020	Fan 2020	Manzar 2020	Pasalic 2020	Aljabab 2019	Chuong 2019	Dionisi 2019	Gadkaree 2019	Toyomasu 2018	Dagan 2016	Mcdonald 2016	Sio 2016	Romesser 2016	Frank 2015	Morimoto 2014	Takagi 2014	Lin 1999
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
<b>Podsumowanie wyników (maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

**Tabela 104. Skala NOS dla badań kohortowych dot. nowotworów złośliwych dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki**

Pytanie	Chou 2021	Yasuda 2021	Grant 2015	Sharma 2018
<b>Dobór pacjentów</b>				
<b>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</b>				
a. w sposób właściwy reprezentuje średni odsetek chorych w populacji	NIE	NIE	NIE	NIE
b. w pewnym stopniu reprezentuje średni odsetek chorych w populacji	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)	NIE
c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy	NIE	NIE	NIE	TAK (*)
d. brak opisu	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik</b>				
a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)
b. dobrani w inny sposób	NIE	NIE	NIE	NIE
c. brak opisu	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</b>				
a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)
b. ustrukturyzowany wywiad	NIE	NIE	NIE	NIE
c. spontaniczne raportowane	NIE	NIE	NIE	NIE
d. brak opisu	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania</b>				
a. tak	NIE	TAK (*)	NIE	NIE
b. nie	TAK	NIE	TAK	TAK (*)
<b>Czynniki zakłócające</b>				
<b>5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</b>				
a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem stadium zaawansowania (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)
b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)	TAK (*)	TAK (*)	TAK (*)	NIE
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>				
<b>6. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</b>				
a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby	NIE	NIE	NIE	NIE
b. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> )	NIE	NIE	NIE	NIE
c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów	NIE	NIE	NIE	NIE
d. brak opisu	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>7. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</b>				
a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)	NIE	NIE	NIE	NIE
b. nie	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>8. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</b>				
a. tak	TAK (*)	NIE	TAK (*)	TAK (*)
b. niewiele prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania	NIE	TAK (*)	NIE	NIE



c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	NIE	NIE	NIE	NIE
d. nie podano	NIE	NIE	NIE	NIE
<b>Podsumowanie wyników (liczba gwiazdek, maksymalna liczba gwiazdek wynosi 9)</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

[Źródło: Opracowanie własne Agencji]

## Załącznik 8. Wykaz badań w toku

Tabela 105. Zestawienie badań klinicznych w zakresie w zakresie protonoterapii w nowotworach wraz ze szczegółowymi wskazaniami

Ogólny status badania	Numer badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Wskazanie
Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji	NCT03765190	01.01.2019	01.12.2022	Przerzuty nowotworowe
	NCT04784221	09.2021	09.2026	Nawracające nowotwory
	NCT04656041	01.12.2021	01.12.2026	Rak przetyku
	NCT02978677	10.2022	12.2029	Oponiak
	NCT04536649	30.09.2023	30.09.2025	Glejak niedojrzały
	NCT01795300	01.05.2020	01.05.2022	Oponiak podstawy czaszki
Rekrutacja poprzez zaproszenie	NCT03564275	16.04.2018	04.2033	Rak prostaty
	NCT03940248	01.07.2020	31.05.2024	Rak piersi
	NCT04466124	21.09.2018	31.08.2028	Rak wątroby
	NCT04466189	21.09.2018	31.08.2028	Rak trzustki
	NCT04305613	14.09.2020	09.2028	Rak płuca
Aktywne (badanie trwa, rekrutacja zakończona)	NCT03018418	04.01.2017	01.01.2023	Nowotwór odbytu
	NCT01600040	05.2013	09.2023	Rak szyjki macicy, rak macicy
	NCT02874014	25.07.2016	31.12.2023	Rak prostaty
	NCT02725840	05.2016	03.2022	Rak piersi
	NCT01839838	04.2013	04.2024	Rak piersi
	NCT02199366	09.2014	12.2021	Rak piersi
	NCT01950351	10.10.2013	31.10.2021	Gruzołakorak prostaty
	NCT01352429	08.2009	12.2025	Gruzołakorak prostaty
	NCT03274414	01.09.2017	01.09.2022	Rak zatok przynosowych, guz jamy nosowej, gruczołakorak jamy nosowej
	NCT03696355	19.11.2018	06.2024	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego i mózgu
	NCT02444741	17.09.2015	17.09.2021	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT03159676	12.05.2017	06.2029	Rak prostaty
	NCT00895622	06.2009	09.2016	Nowotwory mózgu i ośrodkowego układu nerwowego
	NCT01288235	01.2011	09.2022	Nowotwory mózgu, glejak
	NCT03539198	03.07.2018	06.2022	Nowotwory głowy i szyi
	NCT03520504	26.04.2018	04.2022	Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych
	NCT03621696	23.10.2018	10.03.2026	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła związany z HPV
	NCT01449149	03.2010	12.2026	Struniak, chrząstkiomięsak
	NCT02453737	16.06.2015	07.2021	Rak piersi
	NCT01340495	06.2011	01.2022	Inwazyjny rak piersi
	NCT01854554	17.05.2013	31.05.2022	Rak mózgu
	NCT02125786	07.05.2014	05.2028	Wyściółczak
	NCT02452021	07.2015	05.2021	Rak przetyku
	NCT00857805	01.2009	01.2022	Rak wątrobowokomórkowy
	NCT01067196	02.2010	05.2022	Guzy ośrodkowego układu nerwowego
	NCT01434290	09.2011	06.2015	Rak prostaty
	NCT01871766	04.12.2013	06.2030	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy
	NCT01724606	11.2012	11.2021	Rak piersi, przerzuty do mózgu
	NCT03493789	13.04.2018	07.12.2021	Rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca

Ogólny status badania	Numer badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Wskazanie
	NCT01117844	04.02.2010	12.2024	Oponiak, obłoniak
	NCT02404818	04.2015	04.2022	Chłoniak Hodgkina
	NCT01627093	06.01.2012	30.04.2024	Nowotwory głowy i szyi
	NCT01310530	04.05.2011	05.2025	Rak piersi
	NCT00875901	08.2009	04.2032	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT01512589	01.04.2012	30.04.2023	Rak przetyku
	NCT02736786	03.2016	07.2021	Rak jamy nosowo-gardłowej
	NCT01770418	03.2013	01.2038	Rak płuca
	NCT01049230	6.2010	08.2022	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego
	NCT01045226	08.2009	12.2020	Rak prostaty
	NCT00489814	24.05.2006	24.05.2020	Rak prostaty
	NCT01368055	09.2011	09.2036	Rak prostaty
	NCT01340495	06.2011	01.2022	Inwazyjny rak piersi
	NCT00693238	04.2008	12.2033	Rak prostaty
	NCT01040624	12.2009	01.2035	Rak prostaty
	NCT01758445	02.2013	01.2030	Rak piersi
	NCT01821729	07.2013	09.2021	Rak trzustki
	NCT00105560	05.2002	12.2021	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego i nowotwór mózgu, nowotwory u dzieci
	NCT01180881	10.2009	12.2021	Rak mózgu, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego
	NCT01859221	05.2013	01.2022	Rak prostaty
	NCT02130427	09.2010	04.2023	Niedrobnokomórkowy rak płuc, rak głowy i szyi, rak przewodu pokarmowego
	NCT02099175	11.2013	01.2024	Guzy typu nosowo-zatokowego
	NCT02099188	11.2013	01.2024	Nieoperacyjne guzy typu nosowo-zatokowego
	NCT00592293	09.2006	09.2021	Mięsak tkanek miękkich niebędący mięśniakiem prążkowanokomórkowym, mięsak kości
	NCT01346124	12.2012	03.2032	Struniak, chrzęstniakomięsak
	NCT03391388	16.06.2015	20.08.2021	Rak piersi
	NCT00496119	09.2006	31.12.2024	Struniak
	NCT02783690	18.05.2016	09.2025	Rak piersi
	NCT01063114	04.2010	11.2021	Rak mózgu, rdzeniak zarodkowy, szyszyniak zarodkowy
	NCT01358058	05.2011	08.2022	Glejak
	NCT01494155	12.2011	01.2023	Rak trzustki
	NCT00496522	04.2006	19.08.2024	Chrzęstniakomięsak
	NCT01730950	20.12.2012	03.09.2018	Glejak wielopostaciowy olbrzymiokomórkowy, glejakomięsak, nawracający rak mózgu
	NCT01419067	22.08.2011	12.2021	Czaszkogardlak
	NCT02842723	03.2010	12.2020	Czaszkogardlak
	NCT01946529	27.12.2013	07.2026	Guz desmoplastyczny drobnookrągłokomórkowy, mięsak Ewinga
<b>W trakcie rekrutacji</b>	NCT02040610	01.2014	12.2025	Rak prostaty
	NCT03566355	23.05.2018	31.12.2025	Rak jelita grubego
	NCT03577665	21.05.2018	31.12.2025	Rak jelita grubego

Ogólny status badania	Numer badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Wskazanie
	NCT03286335	26.09.2018	30.09.2027	Nowotwory mózgu
	NCT04827732	04.05.2021	31.05.2025	Nawracający rak odbytnicy
	NCT01617161	07.2012	12.2026	Rak prostaty
	NCT03740191	03.07.2018	12.2027	Rak prostaty
	NCT01893307	01.08.2013	26.08.2024	Nowotwory głowy i szyi
	NCT03652428	02.04.2019	31.12.2022	Rak trzustki
	NCT03482791	19.04.2018	30.04.2022	Nowotwory przełyku
	NCT04695782	10.10.2020	31.10.2028	Nawracający rak odbytnicy
	NCT04342429	19.03.2020	27.03.2024	Drobnokomórkowy rak płuca
	NCT03829033	22.01.2019	01.2028	Rak migdałka podniebniennego
	NCT02731001	08.2016	12.2025	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT04725903	01.02.2021	01.05.2023	Rak prostaty
	NCT03561220	05.07.2018	01.04.2026	Rak prostaty
	NCT01766297	02.2013	01.2033	Rak piersi
	NCT03810651	26.12.2017	31.08.2023	Guz nerkowy, guz Wilmsa
	NCT03098108	09.02.2017	31.10.2021	Nawracający rak odbytnicy
	NCT04291378	01.06.2020	01.06.2037	Rak piersi
	NCT04276194	16.12.2019	31.12.2021	Złośliwy nowotwór ośrodkowego układu nerwowego
	NCT04527900	23.02.2021	01.09.2024	Rak endometrium
	NCT02571946	08.2015	09.2022	Rak wątroby
	NCT04296617	21.01.2019	21.06.2022	Złośliwy nowotwór ośrodkowego układu nerwowego, złośliwy nowotwór podstawy czaszki
	NCT03223766	01.08.2017	07.2037	Nowotwory u dzieci
	NCT03270072	26.10.2017	07.2027	Rak piersi
	NCT04894643	14.09.2020	31.12.2026	Rak trzustki
	NCT02838602	23.12.2017	05.2024	Nowotwory złośliwe, takie jak struniak, rak gruczołowato-torbielowaty i mięsak
	NCT03132532	31.07.2017	12.2023	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT04525989	20.04.2021	03.2028	Rak odbytnicy
	NCT01684904	07.2012	08.2028	Rak przełyku
	NCT03818776	30.08.2019	01.11.2022	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT04745650	07.12.2029	12.2023	Rak szyjki macicy, rak endometrium
	NCT02603341	02.2016	11.2032	Rak piersi
	NCT04190446	06.01.2020	31.12.2024	Rak prostaty
	NCT02923570	03.10.2016	10.2022	Nowotwory głowy i szyi
	NCT04609280	01.03.2021	11.2025	Nowotwory głowy i szyi, rak jamy ustnej i gardła
	NCT01629498	17.09.2012	30.09.2023	Nawracający niedrobnokomórkowy rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT04066465	01.09.2019	31.03.2024	Pierwotny rak mózgu u dzieci i nastolatków
	NCT02998385	20.01.2017	11.2026	Nowotwory gruczołów ślinowych i nosa
	NCT02693990	02.2016	08.2027	Oponiak, nowotwór mózgu
	NCT04842890	08.01.2021	01.2026	Rak prostaty
	NCT04443413	08.06.2020	01.06.2023	Rak piersi
	NCT04870840	19.10.2020	01.07.2022	Miejscowo zaawansowany nieoperacyjny rak głowy i szyi
	NCT04278118	18.02.2020	30.04.2023	Łagodne guzy wewnątrzczaszkowe
	NCT02632864	12.2015	11.2022	Rak wątroby

Ogólny status badania	Numer badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Wskazanie
	NCT04462042	07.04.2021	28.03.2030	Rak płaskonabłonkowy odbytu
	NCT03981068	01.09.2019	30.08.2025	Nowotwory głowy i szyi
	NCT03801876	15.03.2019	02.2032	Nowotwory przełyku
	NCT01993810	03.02.2014	31.12.2025	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT04367779	24.09.2020	06.2024	Rak mózgu, oponiak, mięsak
	NCT01586767	07.2011	07.2024	Nowotwory typu nosowo-zatokowego
	NCT04486755	19.11.2020	08.2025	Rak prostaty
	NCT01255748	06.2009	06.2029	Guzy lite
	NCT03690921	08.11.2018	23.05.2022	Rak kanału odbytu, rak odbytu
	NCT02663583	01.2016	12.2021	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła
	NCT03285815	05.2016	12.2025	Rak prostaty
	NCT02797366	08.2015	07.2030	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego
	NCT03624660	24.09.2018	09.2028	Rak prostaty
	NCT03885284	15.07.2019	12.2021	Rak trzustki
	NCT02644993	11.2015	11.2025	Nowotwory u dzieci
	NCT01245712	15.11.2010	01.11.2022	Rak piersi
	NCT03474341	09.04.2018	01.2022	Rak przełyku
	NCT03186898	22.06.2017	30.06.2029	Rak wątrobowokomórkowy
	NCT03164460	22.05.2017	31.05.2023	Nawracające nowotwory głowy i szyi
	NCT04908709	20.12.2018	13.12.2022	Złośliwy glejak mózgu
	NCT01697371	09.2012	09.2028	Przerzuty do wątroby
	NCT01182779	07.2010	08.2023	Struniak, nowotwory ogółem
	NCT02598349	04.2016	10.2040	Rak trzustki
	NCT03281889	04.01.2018	31.03.2025	Nowotwory mózgu
	NCT04423211	08.10.2020	31.12.2027	Rak prostaty
	NCT04485026	04.11.2020	12.2025	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT03871153	02.08.2019	04.2022	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	NCT02802969	22.07.2016	02.2024	Struniak
	NCT01819831	03.2013	03.2028	Mięsak tkanek miękkich
	NCT02766686	09.2016	08.2023	Rak prostaty
	NCT04607694	10.09.2020	09.2025	Nowotwory głowy i szyi
	NCT04361240	01.08.2020	08.2023	Rak piersi
	NCT02792582	22.06.2016	06.2027	Czaszkogardlak
	NCT04443348	07.2021	01.12.2023	Rak piersi
	NCT02824731	07.2016	07.2026	Nowotwory mózgu
	NCT04822077	18.04.2018	01.04.2029	Nowotwory grasicy
	NCT02213497	04.2014	31.12.2022	Rak przełyku
	NCT01659203	12.2012	08.2025	Mięsak pozaotrzewnowy
	NCT04834349	09.03.2021	18.05.2025	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (nawracający, nieoperacyjny)
	NCT04158141	29.01.2020	01.07.2030	Międzybłoniak dwufazowy, międzybłoniak epitheloidalny
	NCT03513042	21.01.2021	31.12.2025	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
	NCT04343573	10.04.2020	04.2023	Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych
	NCT03217188	10.07.2017	07.2022	Nowotwory głowy i szyi
	NCT01492972	01.2012	12.2021	Rak prostaty
	NCT02314364	12.2014	11.2022	Niedrobnokomórkowy rak płuca

Ogólny status badania	Numer badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Wskazanie
	NCT01182753	08.2010	08.2022	Chrzęstniakomięsak
	NCT04567771	04.12.2020	15.10.2024	Rak szyjki macicy, rak endometrium
	NCT02986516	16.03.2017	09.2022	Struniak
	NCT01973179	07.2015	08.2023	Nowotwory głowy i szyi
	NCT04900623	02.07.2021	01.06.2032	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła związany z HPV
	NCT00969111	08.2009	08.2050	Rak prostaty
	NCT04083937	12.09.2018	01.2028	Rak prostaty
	NCT02608762	01.09.2013	31.12.2023	Nowotwory mózgu u dzieci, nowotwory głowy i szyi u dzieci
	NCT03267836	10.01.2018	31.07.2020	Oponiaki
	NCT04065776	28.08.2019	01.05.2028	Glejak, gwiaździatek włosowatokomórkowy
	NCT03323463	16.10.2017	31.10.2022	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej i gardła związany z HPV, rak płaskonabłonkowy szyi
	NCT03180502	02.08.2017	01.2030	Glejak
	NCT02112617	06.2014	03.2028	Nerwiak zarodkowy, nerwiak zwojowokomórkowy zarodkowy
	NCT01811394	01.2013	06.2023	Struniak
	NCT02179086	27.10.2014	05.2026	Glejaki i glejakomięsaki
	NCT03778294	28.03.2019	26.11.2021	Glejaki
	NCT01199978	09.2010	12.2021	Schwannoma nerwu przedsionkowo-ślizniakowego, nerwiaki słuchowe
	NCT00592592	10.2004	08.2025	Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy
	NCT03750513	01.04.2019	31.05.2023	Wyściółczaki
	NCT04805788	30.04.2021	15.02.2025	Rak wątroby, rak wątrobowokomórkowy
	NCT03902600	12.03.2019	03.2023	Rak trzustki
	NCT04671667	08.01.2021	28.02.2026	Nawracający rak płaskonabłonkowy: głowy i szyi, części dolnej gardła, krtani
	NCT01878617	23.06.2013	12.2026	Rdzeniak zarodkowy
	NCT03921008	21.05.2019	31.05.2024	Naczyniakomięsaki skóry
	NCT02648997	03.2016	12.2022	Oponiaki
	NCT02640924	01.2016	12.2021	Rak wątrobowokomórkowy
	NCT04318717	29.05.2020	31.05.2026	Czerniak błon śluzowych głowy i szyi
	NCT04219202	09.05.2019	09.05.2024	Mięsaki tkanek miękkich
	NCT03215719	10.07.2017	12.2021	Nowotwory jamy ustnej i gardła HPV-zależne
	NCT04752280	19.04.2021	19.10.2027	Glejak niedojrzały
	NCT04528394	29.04.2019	30.06.2022	Rak jamy nosowo-gardłowej
	NCT02245997	09.2014	09.2021	Nerwiak zarodkowy
	NCT04946357	21.06.2021	01.07.2023	Mięsak tkanek miękkich
	NCT04202523	01.12.2019	31.12.2020	Rak wątrobowokomórkowy
	NCT04613388	01.08.2018	01.08.2026	Chłoniaki śródpiersia
	NCT03587038	03.09.2018	30.06.2025	Glejak niedojrzały

[Źródło: Opracowanie własne AOTMIT]