



Proton Therapy for Head and Neck Cancer

Joseph K. Kim, BS
Jonathan E. Leeman, MD
Nadeem Riaz, MD
Sean McBride, MD, MPH
Chiaojung Jillian Tsai, MD, PhD, MS
Nancy Y. Lee, MD*

Address

*Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
1250 1st Avenue, New York, NY, 10065, USA
Email: leen2@mskcc.org

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

A cura di Polina Vasilyeva

Introduzione

La radioterapia è comunemente impiegata nel trattamento multidisciplinare dei tumori del distretto testa-collo. Il trattamento radioterapico può essere utilizzato negli stadi precoci di malattia, spesso in combinazione alla chemioterapia, per garantire la preservazione d'organo oppure negli stadi più avanzati come terapia adiuvante per aumentare OS (overall survival) e LCR (controllo locoregionale) [1]. Mentre l'obiettivo di un trattamento curativo rimane una priorità, ottimizzare la qualità della vita minimizzando la tossicità per ogni paziente rimane una sfida a causa degli effetti avversi dovuti alle radiazioni. Nei decenni passati lo sviluppo di radioterapia ad intensità modulata (IMRT) ha avuto un forte impatto su questo settore riducendo la tossicità e favorendo il risparmio degli organi critici [2]. Comunque, a causa delle proprietà fisiche del fascio fotonico, l'IMRT spesso determina l'irradiazione di tessuti sani a dosi significative con sviluppo degli effetti avversi acuti e tossicità cronica. Negli ultimi anni si sta assistendo ad un aumento della popolazione dei pazienti giovani affetti da carcinoma dell'orofaringe HPV correlato [3]. La terapia a fasci esterni ha portato ad un miglioramento delle terapie con un maggior controllo di malattia, minimizzando le complicanze acute e tardive, migliorando la qualità di vita del paziente [4]. La terapia con protoni (PBT) è un approccio radioterapico che ha dimostrato risultati promettenti nel controllo di malattia, nella sopravvivenza e allo stesso tempo permettendo un'alta qualità della vita dei pazienti. La PBT è stata utilizzata nel trattamento dei tumori per decenni ma il suo utilizzo è stato limitato a causa degli alti costi e della limitata disponibilità. Le innovazioni tecnologiche e gli avanzamenti nelle tecnologie hanno permesso una crescita nell'uso e nell'affidabilità del PBT [5]. Lo scopo di questo lavoro è riassumere le tendenze nell'uso dei protoni analizzando letteratura recente riguardo i risultati, la tossicità, la selezione ottimale del paziente e limiti della PBT nei tumori del distretto testa-collo.

Principi fisici e razionale

La PBT è una forma di radioterapia a fasci esterni che usa un acceleratore lineare per generare un fascio di protoni diretti, a fini terapeutici, contro un determinato target. Studi clinici hanno dimostrato potenziali vantaggi e svantaggi della terapia con protoni in confronto al trattamento tradizionale con fotoni (Tabella 1). A livello molecolare esiste una differenza fondamentale tra IMRT e la terapia con particelle cariche come i protoni. In confronto ai fotoni, i protoni hanno una massa maggiore che comporta una riduzione dell'angolo di diffusione e di conseguenza una distribuzione più omogenea della dose, con un intervallo limitato e definito. In più, la maggioranza delle radiazioni trasportate da un fascio monoenergetico protonico è diretto

verso una regione con una netta caduta di dose, effetto conosciuto con il termine picco di Bragg. Localizzando il picco in un volume tumorale definito, un'alta dose di radiazioni è ceduta al tumore senza l'irradiazione dei tessuti sani. Nel contesto clinico volumi tumorali complessi richiedono fasci di energie differenti che sono combinate a formare un picco di Bragg sparso (SOBP) tale da coprire l'intero volume del target. La conseguenza della formazione del SOBP è una potenziale irradiazione della cute. Una ridotta dose in uscita con un'alta conformazione del fascio e una minima irradiazione verso le strutture critiche (Fig. 1) concentra l'attenzione sulla PBT in vari scenari clinici.

Table 1. Comparing survival and toxicity outcomes in photon versus proton therapy for head and neck cancer

Study	Methodology	N	Disease site	Median RT dose	Outcomes	Toxicity
Romesser et al. (2016) [6*]	Retrospective cohort	18 PBT 23 IMRT	Unilateral head and neck salivary glands; 35 parotid 6 submandibular	PBT 66.0 Gy (RBE) IMRT: 66.0 Gy	1-year LRC: 80.0% PBT vs. 95.5% IMRT, $p = 0.473$ 1-year DMFS: 83.3% PBT vs. 93.3% IMRT, $p = 0.662$ 1-year OS: 83.3% PBT vs. 93.3% IMRT, $p = 0.083$	Grade ≥ 2 acute mucositis: 16.7% PBT vs. 52.2% IMRT, $p = 0.019^a$ Grade ≥ 2 nausea: 11.1% PBT vs. 56.5%, $p = 0.003^a$ Grade ≥ 2 dysgeusia: 4.6% PBT vs. 65.2% IMRT, $p < 0.001^a$ Grade ≥ 2 acute dermatitis: 100.0% PBT vs. 73.9% IMRT, $p = 0.019^a$
McDonald et al. (2016) [7]	Retrospective cohort	14 PBT 12 IMRT 14 PBT to primary and IMRT to neck	17 nasopharynx, 23 nasal cavity/paranasal sinus	PBT: 71.4 Gy (RBE) IMRT: 71.8 Gy	-	G-tube dependent at RT completion: PBT vs. IMRT OR 0.03 ($< 0.01-0.15$), $p < 0.001^a$ G-tube dependent 1 month after RT: PBT vs. IMRT OR 0.11 ($< 0.01-0.61$), $p = 0.028^a$ Equivalent morphine dose > baseline at RT completion: PBT vs. IMRT OR 0.09 ($0.01-0.57$), $p = 0.006^a$
Patel et al. (2014) [8]	Systematic review/meta-analysis	41 studies: 286 charged particles (helium, proton, carbon, or mixed ions) 1186 photons	Nasal cavity/paranasal sinus	-	PBT vs. photon therapy 5-year disease-free survival: RR 1.44 (1.01-2.05), $p = 0.045^a$ LRC at longest follow-up: RR 1.26 (1.05-1.51), $p = 0.011^a$	Neurological toxicity: Charged particle therapy 0.20 (0.13-0.31) vs. photon therapy 0.04 (0.02-0.08), $p = 0.0002^a$
Holiday et al. (2015) [9]	Retrospective case-matched control	10 IMPT 20 IMRT	Nasopharynx	IMPT: 70 Gy (RBE) IMRT: 70 Gy	At last follow-up: Local failure: IMPT: 0 IMRT: 1 Distant metastasis: IMPT: 1 IMRT: 1	Feeding tube during or after treatment: IMPT 20% vs. IMRT 65%, $p = 0.02$ Grade 3 (G3) acute toxicities: IMPT (5 patients, 9 G3 toxicities) vs. IMRT (18 patients, 30 G3 toxicities), $p = 0.015^a$
Zhang et al. (2017) [10]	Retrospective cohort	50 IMPT 534 IMRT	Oropharynx	Mandibular dose: minimum, mean, and median mandibular all significantly lower in IMPT group. No difference in maximum mandibular dose between IMPT and IMRT.	-	Mandibular osteoradionecrosis: IMPT 2% (1 grade 1) vs. IMRT 7.7% (12 grade 4, 5; grade 3, 1; grade 2, 23 grade 1) Mean, minimum, and maximum mandibular dose significantly associated with mandibular osteoradionecrosis ^a
Sio et al. (2016) [11]	Retrospective cohort	35 IMPT 46 IMRT	Oropharynx	IMPT: 70.0 Gy IMRT: 70.0 Gy	-	Top 11 MD Anderson symptoms (IMPT vs. IMRT) Subacute food taste: 5.76 vs 7.70, $p = 0.01$ Subacute appetite: 4.68 vs. 6.37, $p = 0.048$ Chronic appetite: 2.12 vs. 4.14, $p = 0.036$ Severe subacute mucus: 16 vs 36, $p = 0.038$
Blanchard et al. (2016) [12]	Retrospective case-matched control	50 IMPT 100 IMRT	Oropharynx	-	3-year LRC rate: IMPT 91.0% vs. IMRT 89.7%, $p = 0.96$ (5 IMPT local failures, 10 IMRT local failures) 3-year distant control rate: IMPT 97.8% vs IMRT 93.5%, $p = 0.30$ (1 IMPT distant failure, 7 IMRT distant failure)	3-month post RT (IMPT vs. IMRT): Patient-rated xerostomia grade 2-3: OR 0.38 (0.18-0.79), $p = 0.009$ 1-year post RT (IMPT vs. IMRT): G-tube or weight loss > 20%: OR 0.23 (0.07-0.73), $p = 0.01$

*Indicates statistical significance

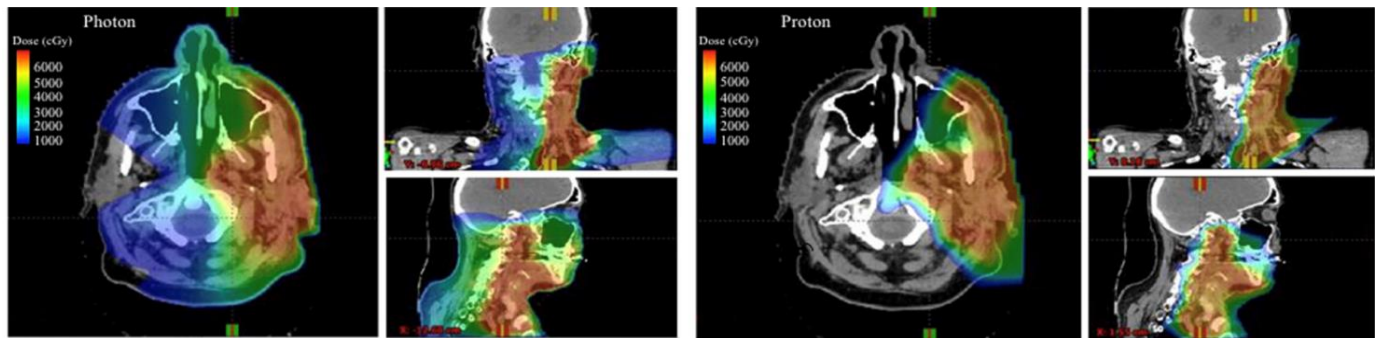


Fig.1 Confronto IMRT vs PBT di carcinoma del dotto salivare della parotide sinistra. Il piano di trattamento dimostra un migliore risparmio degli organi controlaterali e delle strutture critiche rispetto alla terapia con fotoni.

Pianificazione del trattamento

Nella fase di pianificazione è importante sfruttare le proprietà fisiche del fascio protonico (picco di Bragg) e la mancanza di dose in uscita. La sfida per lo specialista è quella di scegliere il percorso più breve e sicuro per raggiungere l'obiettivo con il fascio. Mentre i protoni sono vantaggiosi in termini di omogeneità di dose rispetto ai fotoni, la penetrazione protonica può essere peggiore nei tessuti disomogenei. Artefatti, come protesi metalliche o chirurgiche, possono condurre ad incertezze di localizzazione del picco di Bragg e di conseguenza un trattamento sub-ottimale con potenziale irradiazione di tessuti sani [5]. Inoltre, è importante evitare percorso dei fasci attraverso aree come la bocca, organi cavi e strutture critiche (midollo spinale, ghiandole salivari). I piani di trattamento possono essere resi ancora più complessi da variazioni dell'anatomia del paziente, come cambi delle dimensioni tumorali, peso e posizione giornaliera. Per questo è necessaria una sorveglianza della qualità del trattamento durante tutta la durata [13].

Nel distretto testa-collo, la complessa anatomia e l'irregolarità nelle forme del bersaglio spesso richiedono tecniche più complesse. La terapia con protoni ad intensità-modulata (IMPT) è una tecnologia avanzata che può portare a trattamenti con meno fasci di radiazione e al risparmio di tessuti sani attraverso l'uso del 'pencil beam scanning'. Questa tecnica usa due coppie di magneti che guidano i fasci monoenergetici di protoni verso un punto specifico, modulandone l'intensità, al fine di disegnare un volume bersaglio definito. Questa tecnica permette la modulazione sia nella direzione laterale che in profondità attraverso le variazioni delle energie dei protoni. Fasci singoli di protoni che uniformemente coprono l'intero volume del bersaglio (ottimizzazione a singolo campo) o collettivamente coprono il volume bersaglio come una somma (ottimizzazione multi-campo) possono essere utilizzati nella programmazione con IMPT. Mentre l'ottimizzazione multi-campo permette la modulazione d'intensità e un alto grado di conformazione, le incertezze nell'intervallo protonico e la cessione sono tipicamente maggiori rispetto al trattamento a singolo campo.

Tumore orofaringeo

Oltre la chemioterapia e la chirurgia, la radioterapia è una parte integrante della gestione del tumore orofaringeo (OPC) sia nel trattamento radicale che adiuvante. Tradizionalmente, l'IMRT è stata un trattamento di scelta con ridotta tossicità (come la xerostomia). Con l'aumento del numero di soggetti giovani, i pazienti HPV-positivi, la tossicità dovuta al trattamento dev'essere ulteriormente ridotta per assicurare un'ottimale qualità di vita. Per la natura dei fotoni, l'IMRT spesso determina un'irradiazione anche di tessuti sani mentre la terapia con protoni potrebbe ridurla. Inoltre la chirurgia robotica trans-orale, il regime radioterapico de-intensificato e gli agenti chemioterapici alternativi sono stati impiegati per ottimizzare il trattamento nei pazienti HPV-positivi. La PBT mostra una prospettiva incoraggiante per la riduzione degli effetti avversi e nel miglioramento della qualità di vita.

Considerando la relazione anatomica dell'orofaringe con la cavità orale e le ghiandole salivari, la PBT può apportare un vantaggio dosimetrico in confronto alla terapia con fotoni eliminando l'irradiazione di strutture critiche. In uno studio prospettico su 29 pazienti affetti da OPC localmente avanzato, Slater et al. hanno riportato solo tre pazienti con tossicità tardiva di grado 3 (11%) ed un aumento del controllo locale (LRC a 5 anni, 84%) in seguito a trattamento con frazionamento accelerato usando terapia con fotoni e boost concomitante protonico [15]. Un'analisi caso-controllo di Blanchard e coll. ha dimostrato una significativa riduzione della dipendenza da sondini naso-gastrici (OR 0.53; 95% CI 0.24-1.15) durante il trattamento e calo ponderale di grado 3 (follow-up a 3 mesi OR 0.44; 95% CI 0.19-1.0) in pazienti che hanno ricevuto IMPT per tumore dell'orofaringe in confronto a quelli che hanno ricevuto IMRT, senza significativa differenza nei risultati [12]. Un altro studio dosimetrico su 25 pazienti trattati con IMPT per OPC ha dimostrato una significativa riduzione di dose media alla cavità orale anteriore e posteriore, al palato duro, esofago e mandibola rispetto all'IMRT per lo stesso gruppo [16]. Ulteriori valutazioni saranno necessarie per caratterizzare le differenze nel controllo a lungo termine e nella tossicità.

A causa della complessità e degli ampi volumi spesso rilevati nei OPC, l'IMPT è raccomandata per migliorare la copertura del target e minimizzare l'irradiazione di strutture critiche adiacenti. In alcuni tumori, come gli HPV+, OPC N+ si verifica una risposta precoce al trattamento con cambi nell'anatomia e nel volume da trattare con necessità di

replanning nel corso del trattamento. Considerando la sensibilità della terapia con protoni alle variazioni anatomiche, alcuni specialisti consigliano di limitarne l'uso alla fase adiuvante.

Tumore dei seni nasali

L'applicazione della terapia con protoni nel tumore sino-nasale è un altro promettente campo di ricerca e trattamento. Mentre l'irradiazione è spesso usata nel setting adiuvante con risultati accettabili, la chirurgia può portare alla trasfigurazione dell'anatomia facciale e ad un potenziale danno neuro-vascolare [42]. In pazienti con tumori non resecabili, il trattamento radiante curativo con o senza chemioterapia ha risultati scoraggianti dovuti ai limiti dosimetrici per la vicinanza di strutture critiche, come le vie ottiche ed il tronco encefalico [17]. Numerosi studi hanno dimostrato una migliore copertura del target con riduzione della dose radiante per la terapia protonica rispetto all'IMRT o 3D-CRT [18-20]. In uno studio su 84 pazienti che hanno ricevuto terapia protonica iperfrazionata (1.2 Gy [RBE] bigiornalieri) per tumore sino-nasale non metastatico, il controllo locale e il tasso di sopravvivenza globale erano 83 e 68% rispettivamente a 3 anni. Un'analisi multivariata ha mostrato che un controllo locale prolungato era un predittore significativo della sopravvivenza media [15].

In una revisione sistematica e meta-analisi di 41 studi osservazionali non comparativi, Patel e colleghi [8] hanno riportato i risultati clinici dei trattamenti con particelle cariche (inclusi ioni di elio, protoni, gli ioni carbonio, misto di particelle cariche) e radioterapia tradizionale con fotoni in pazienti con tumori dei seni paranasali e della cavità nasale. Non c'era significativa differenza di dose media per il gruppo sottoposto a terapia con particelle cariche e quello sottoposto a IMRT a 60 e 61 Gy. Comparando la terapia protonica versus IMRT, la sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia a 5 anni era significativamente incrementata nel gruppo sottoposto a terapia con protoni. Non c'era differenza negli effetti collaterali tra i due gruppi a parte un tasso maggiore di complicanze neurologiche nel gruppo con terapie a particelle cariche. Nonostante questo è importante notare che possano esserci stati errori di selezione con una maggiore proporzione di studi con particelle cariche che hanno segnalato tossicità trattamento-correlati ed un maggior numero di pazienti già compromessi indirizzati verso la terapia con particelle cariche [8]. Ancora, questo studio dimostra possibili benefici e potenziali risultati clinici migliori attraverso l'uso di terapia con protoni. Questo studio mette in evidenza come la terapia protonica comporti un aumento della sopravvivenza in alcuni tumori del distretto testa-collo.

Tumore rinofaringeo

La radioterapia, associata o meno alla chemioterapia, è il trattamento di scelta per il carcinoma nasofaringeo (NPC). La complessa anatomia del rinofaringe e la stretta vicinanza di strutture critiche (i muscoli costrittori della faringe, le ghiandole salivari ed il tronco encefalico), rappresentano una sfida per l'oncologo-radioterapista. La tecnica IMRT permette adeguata copertura del target con minore irradiazione delle strutture critiche, come la parotide, con conseguente ridotta tossicità (xerostomia) e miglioramento della qualità di vita [21-22]. Anche se l'IMRT può ridurre la dose somministrata a determinate strutture, la natura di questa tecnica implica una dose maggiore alle strutture non bersaglio situate lungo il percorso del fascio [23]. Inoltre, alcuni sottotipi di NPC, come l'EBV negativo e le forme già irradiate con recidiva locale, sono particolarmente impegnative e difficilmente si ottengono risultati eccellenti con l'IMRT. Considerando vantaggi fisico-dosimetrici dell'uso di protoni, questa tecnica potrebbe essere un trattamento promettente in alcuni casi di NPC.

In uno studio di fase 2 su 23 pazienti trattati con radioterapia combinata fotoni/protoni e chemioterapia per NPC in stadio III/IVB, Chan et al. riportano una sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, controllo locale e tassi di sopravvivenza complessiva rispettivamente del 90, 100 e 100%. I più comuni effetti tossici di grado ≥ 3 erano la perdita di udito (29%), calo ponderale (38%), e nessun caso con xerostomia di grado 3. Inoltre, nel 48% dei pazienti è stato necessario il posizionamento di una PEG durante il trattamento [24]. In uno studio di confronto dosimetrico tra IMPT ed IMRT per 29 organi a rischio (OAR), Lewis e coll. descrivono una significativa riduzione della dose media per 13 OAR nei piani di trattamento basati su protoni. Il controllo locale, la sopravvivenza libera da progressione di malattia ed i tassi di sopravvivenza globale erano rispettivamente del 92, 75 e 74%. Sono state riportate le seguenti tossicità tardive: 5 casi con evidenza radiologica di alterazioni del lobo temporale, un paziente con osteonecrosi della mandibola ed un caso con disfunzione endocrina [26].

La terapia con fascio di protoni costituisce un approccio radioterapico alternativo per il trattamento dell'NPC con eccellenti risultati e possibile riduzione della tossicità. Sono necessari ulteriori studi clinici per valutare la tossicità neurologica ed i risultati del trattamento in pazienti con recidive ed in stadio T4 localmente avanzato.

Re-irradiazione per recidiva di tumore testa-collo

Diversi pazienti che hanno concluso il trattamento radicale per un tumore testa-collo sviluppano recidiva di malattia che può richiedere un nuovo trattamento radioterapico ad alte dosi per consentire un controllo efficace di malattia. Il trattamento chemioterapico esclusivo permette una mediana di sopravvivenza di 7-10 mesi, e molti pazienti non sono idonei per la chirurgia di salvataggio [27-29], ciò costituisce una sfida per il team curante, per gli effetti collaterali dovuti all'irradiazione sia del sito tumorale che dei tessuti sani.

In una serie di 206 pazienti, la re-irradiazione con l'IMRT tradizionale ha mostrato un LRC sub-ottimale e tassi di sopravvivenza a due anni del 59 e 51% rispettivamente, con tossicità significativa di grado 3+ (32% a due anni, 48% a 5 anni) [30]. In un altro studio di Phan e coll. su 60 pazienti sottoposti a trattamento con PBT per recidive di tumori del testa-collo (15 con terapia protonica a diffusione passiva e 35 con IMPT), i risultati sono stati i seguenti: sopravvivenza libera da ripresa di malattia loco-regionale era pari a 68.4, sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS)-74.9, sopravvivenza libera da progressione uguale a 60.1% e OS ad 1 anno di 83.8%. Tossicità acuta di grado 3 è stata riscontrata in 18 pazienti (30%) ed è stata eseguita una nutrizione parenterale in 13 pazienti (22%) [13]. In uno studio multi-centrico sulla re-irradiazione con fasci protonici nelle recidive dei tumori del testa-collo, il tasso di fallimento nel LRC ad 1 anno è stato del 25.1%, DMFS e OS ad 1 anno sono state 84 e 65.2% rispettivamente. La dose media fu 60.6 Gy (RBE). La tossicità acuta di grado 3 includeva sei pazienti con disfagia (9.1%), nove pazienti con mucosite (9.9%), sei pazienti con esofagite (9.1%), e tre pazienti con dermatite (3.3%). Gli effetti tossici tardivi dopo re-irradiazione con fotoni erano relativamente minori con sei casi di tossicità di grado 3, quattro casi di complicanze cutanee, quattro casi di disfagia di grado 3 (7.1%), e due casi di sanguinamento di grado 5 (2.9%).

Anche se il ritrattamento delle recidive di neoplasie del testa-collo rimane difficoltoso, la PBT sembra avere un profilo di tossicità relativamente più sicuro rispetto alla re-irradiazione con fotoni [31]. Tutt'ora le complicanze acute e tardive a seguito della re-irradiazione rimangono alte con effetti avversi complessi, come formazione di fistole cutanee, che richiedono un approccio multidisciplinare coinvolgendo chirurgia ricostruttiva. La re-irradiazione delle recidive solitamente include solo il grosso volume tumorale senza siti di malattia linfonodale o volumi subclinici, per ridurre la tossicità. Il ritrattamento di volumi maggiori si correla fortemente con la tossicità e la mortalità [27, 32]. Mentre la PBT ha mostrato profili di tossicità e risultati incoraggianti, la pianificazione del trattamento nelle recidive è altamente individualizzato per l'eterogeneità della presentazione clinica di malattia. Finora la maggior parte dei benefici conosciuti della PBT si basa sui vantaggi dosimetrici e sulle proprietà fisiche dei protoni. Saranno necessari studi prospettici per valutare il controllo adeguato della malattia, la sopravvivenza, la tossicità a lungo termine e i costi della terapia con protoni rispetto al trattamento radioterapico standard.

Limiti della terapia protonica

La letteratura recente sulla PBT si limita in gran parte alle analisi comparative dosimetriche ed a studi retrospettivi effettuati in singoli centri. La PBT ha un vantaggio dosimetrico rispetto a terapia fotonica, in quanto può ridurre la dose d'irradiazione ai tessuti sani, ma gli organi compresi nel volume bersaglio riceveranno la dose intera e le potenziali tossicità a queste strutture devono essere valutate per determinare i veri vantaggi clinici dell'uso della terapia protonica [33,34]. Alcuni studi hanno riportato un possibile aumento del rischio di tossicità maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti a PBT, come per esempio tossicità cutanee, necrosi del lobo temporale e complicanze neurologiche [6,7,8]. Sono necessari ulteriori studi che comparino l'efficacia ed i benefici della PBT rispetto all'IMRT, specialmente riguardo la tossicità a lungo termine, verificando anche questionari auto-compilati dai pazienti sulla loro qualità di vita. Studi prospettici randomizzati sono inoltre essenziali per comprendere pienamente i rischi ed i benefici di questa terapia. Nella fase di pianificazione, la PBT è molto sensibile alle variazioni della posizione del paziente ed ai cambiamenti anatomici [35,36]. I progressi tecnologici e gli standard di sicurezza elevati sono necessari per minimizzare le incertezze ed assicurare un trattamento efficace e sicuro per ogni paziente.

Direzioni future

La nostra comprensione attuale nell'uso della PBT per i tumori del distretto testa-collo sembra promettente. Con l'aumento dell'interesse, ulteriori ricerche cliniche e gli avanzamenti tecnologici daranno una visione più completa dell'uso di terapia in questo distretto. Ulteriori miglioramenti nell'adattamento automatico del piano terapeutico permetteranno di aumentare la sicurezza nel veicolare la dose radiante al volume bersaglio [37], con risultati clinici migliori e costi tossicità-correlati ridotti. Gli sforzi per definire la popolazione ottimale di pazienti aiuteranno a chiarire quali pazienti potrebbero trarre il maggior beneficio dall'applicazione di questa terapia.

Ampi studi prospettici randomizzati potrebbero fornire un confronto diretto tra terapia con protoni rispetto a quella con fotoni e chiarire i rischi ed i benefici del trattamento. Questi studi aiuteranno a definire il sottogruppo dei pazienti più appropriato da trattare; definire l'impatto della PBT sulla sicurezza, qualità della vita ed efficacia; valutare il rapporto costo-beneficio. Con la maggiore diffusione, potrà essere svolta ulteriore ricerca sugli effetti della terapia protonica in combinazione alle altre modalità terapeutiche, come ad esempio l'immunoterapia [39], verificando gli effetti dell'irradiazione protonica sulla risposta immunitaria anti-tumorale e sulla morte cellulare immunogenica. In più è importante per le direzioni future focalizzarsi sulle sequele a lungo termine, come il rischio di tumori secondarie a seguito della radiazione. In un'analisi sulla Sorveglianza, Epidemiologia, e Risultati Finali (SEER database), Chung e coll. hanno riportato che non ci sono significative differenze nel sviluppo di tumori secondari tra terapia protonica e fotonica [40]. Il rischio di sviluppare una neoplasia secondaria è di particolare interesse a causa della differenza nella distribuzione di dose ai tessuti sani, che potrebbe tradursi in diversi effetti a lungo termine. In più, una migliore comprensione della radiobiologia e delle interazioni molecolari dei protoni con i diversi tessuti aiuteranno ad ottimizzare i volumi bersaglio ed i piani di trattamento. La PBT ha dimostrato migliore distribuzione e riduzione della

dose agli organi a rischio, nonostante ciò ulteriori indagini riguardo la dose ottimale dovrebbero essere effettuati per aumentare i possibili approcci terapeutici [34,41].

Secondo le evidenze cliniche esistenti, la PBT ha un futuro incoraggiante nel trattamento dei tumori del testa-collo. Il suo ruolo specifico sarà delucidato quanto maggiori saranno i gruppi di lavoro da cui sarà adottata. L'affidabilità e l'efficacia complessiva del trattamento aumenterà con l'evoluzione dell'interesse clinico.

È responsabilità degli oncologi radioterapisti, in qualità di esperti del settore, assicurare un alto livello di integrità della ricerca attraverso la quale indagare tutti gli aspetti della terapia protonica come strumento terapeutico.

La PBT ha un potenziale rassicurante nel fornire ottimi risultati terapeutici e migliorare la qualità della vita per una popolazione di pazienti in continua evoluzione.

Commenti

Nella cura delle neoplasie del distretto testa-collo la terapia con protoni può avere delle applicazioni importanti alternative al trattamento con fotoni. Allo stato attuale tuttavia non esistono studi randomizzati che dimostrino che la IMPT sia superiore alla IMRT in termini di efficacia sul controllo locale di malattia; dal punto di vista radiobiologico la terapia con protoni permetterebbe un risparmio degli organi critici ed un miglior profilo di tossicità, tuttavia anche in questo caso bisognerebbe analizzare i dati dei trial condotti utilizzando strumenti di rilevazione uguali.

Infine rimane da notare che a fronte di questi aspetti ancora da chiarire, per un trattamento di IMPT vanno considerati attentamente anche i costi diretti ed indiretti.

Riferimenti bibliografici

1. Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F, Barillot I, Truc G, Peignaux K, et al. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2004;8(5):288–96.
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091–8.
3. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24–35.
4. De Felice F, de Vincentiis M, Luzzi V, Magliulo G, Tombolini M, Ruoppolo G, et al. Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management. *Oral Oncol.* 2018; 77:125–30.
5. Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, McBride S, Riaz N, Sherman E, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol.* 2017;18(5): e 254–e65.
6. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):286–92.
7. McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PA. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2016; 11:32.
8. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review. *Int J Part Ther.* 2015;2(1):19–28.
9. Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, et al. Proton therapy reduces treatment-related toxicities for patients with nasopharyngeal cancer: a case-match control study of intensity-modulated proton therapy and intensity-modulated photon therapy. *Int J Part Ther.* 2015;2(1):19–28.
10. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):401–5.
11. Sio TT, Lin HK, Shi Q, Gunn GB, Cleland CS, Lee JJ, et al. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1107–14.
12. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Morrison WH, Hernandez M, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer—a case matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):48–55.
13. Yeh BK, Georges RH, Zhu XR, Palmer MB, Amin MV, Cheung JP, et al. Adaptive replanning is required during intensity modulated proton therapy for head-and-neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 84(3):S56–S7.
14. Ahn PH, Lukens JN, Teo BK, Kirk M, Lin A. The use of proton therapy in the treatment of head and neck cancers. *Cancer J.* 2014;20(6):421–6.
15. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, Bush DA, Preston W, Grove RI, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):494–500.
16. Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, Thaker NG, Blanchard P, Rosenthal DI, et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: a case-matched control analysis. *Med Dosim.* 2016;41(3):189–94.
17. Snyers A, Janssens GO, Twickler MB, Hermus AR, Takes RP, Kappelle AC, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1343–51.

18. Mock U, Georg D, Bogner J, Auberger T, Potter R. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):147–54.
19. Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol.* 2003;66(1):11–8.
20. Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):691–702.
21. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127–36
22. Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(10):783–90.
23. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NC, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):747–55.
24. Chan A, Adams JA, Weyman E, Parambi R, Goldsmith T, Holman A, et al. A phase II trial of proton radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 84(3):S151–S2.
25. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1): E 1886–95.
26. Chan AW, Liebsch LJ, Deschler DG, Adams JA, Vrishali LV, McIntyre JF, et al. Proton radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(14_suppl):5574.
27. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):30–41.
28. Forastiere AA, Metcalf B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245–51
29. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):382–91.
30. Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1117–31.
31. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):386–95.
32. De Crevoisier R, Bourhis J, Dromme C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3556–62.
33. van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, Pijls-Johannesma M, Langendijk JA. The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist.* 2011;16(3):366–77
34. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol.* 2001;61(3):287–97.
35. Ahn PH, Ahn AI, Lee CJ, Shen J, Miller E, Lukaj A, et al. Random positional variation among the skull, mandible, and cervical spine with treatment progression during head-and-neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):626–33.
36. Kraan AC, van de Water S, Teguh DN, Al-Mamgani A, Madden T, Kooy HM, et al. Dose uncertainties in IMPT for oropharyngeal cancer in the presence of anatomical, range, and setup errors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):888–96.
37. Kurz C, Nijhuis R, Reiner M, Ganswindt U, Thieke C, Belka C, et al. Feasibility of automated proton therapy plan adaptation for head and neck tumors using cone beam CT images. *Radiat Oncol.* 2016; 11:64. A study aimed to improved quality assurance and treatment adaptation using cone beam CT imaging for proton radiation therapy in head and neck cancer. Automated system was able to reduce overdosing for high-dose and low-dose PTV regions.
38. Ramaekers BL, Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Lambin P, Joore MA, Langendijk JA. Protons in head-and-neck cancer: bridging the gap of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1282–8.
39. Gameiro SR, Malamas AS, Bernstein MB, Tsang KY, Vassantachart A, Sahoo N, et al. Tumor cells surviving exposure to proton or photon radiation share a common immunogenic modulation signature, rendering them more sensitive to T cell-mediated killing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):120–30.
40. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):46–52.
41. Palm A, Johansson KA. A review of the impact of photon and proton external beam radiotherapy treatment modalities on the dose distribution in field and out-of-field; implications for the long-term morbidity of cancer survivors. *Acta Oncol.* 2007;46(4):462–73.
42. Dagan R, Bryant C, Li Z, Yeung D, Justice J, Dzieglewski P, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):377–85.