

analysis, 12 in complete regression. The acute toxicity does not exceed the grade 2, except radiation dermatitis (22,6% grade 3). The late toxicity does not exceed grade 2, except tracheoesophageal fistulation in 2 patients with primary T4 lesion. The PRT in moderately escalated dose with concomitant chemotherapy achieved a high antitumor efficacy opposed to less favorable survival results, presumably originating of substantial number of locoregionally advanced diseases. Still a durable complete regression long time survival is being observed in a certain share of patients. A lymphopenia is obligatory and in a scope of recent observations in antitumor immunology it desires a deeper contemplation on target volume and fractionation concept.

Key words: proton radiotherapy, esophageal cancer, definitive radiotherapy, chronic toxicity, lymphopenia.

Úvod

Nádory krčního úseku jícnu jsou vzácné onemocnění a na celkové incidenci nádorů jícnu se podílí cca 5 %. Tyto nádory lze jen obtížně resekovat. Obvykle by resekce souvisela se současnou laryngektomií, a proto se chirurgický výkon jako léčba první volby neindikuje. Jeho indikace se omezuje na léčbu lokálních a lokoregionálních recidiv. Léčbou první volby je samostatná chemoradioterapie, která se indikuje s radikálním záměrem. Označuje se také nepřilíš výstižným názvem „definitivní“ (chemo)radioterapie. Z anatomického hlediska jsou nádory krčního jícnu, zejm. v pokročilém stadiu, obtížně odlišitelné od nádoru hypofaryngu, naproti tomu ale léčebné postupy v radiační onkologii jsou u nádorů krčního jícnu odlišné a provázené řadou nejistot. V první řadě je to nejednoznačně určené dávkování samostatné radioterapie. Nejistoty se ale také vztahují k neověřené úloze neoadjuvantní chemoterapie a rozdílným režimům v konkomitantní chemoterapii.

Studie INT 0123, RTOG 94-05 dodnes „petrifikuje“ dávky v definitivní radioterapii na 50,4 Gy (ve 25–28 frakcích). Ve studii se nepodařilo prokázat benefit navýšení dávek na 64,8 Gy ve 36 frakcích. (Byla dokonce předčasně ukončena pro několik úmrtí ve skupině s vyššími dávkami, která ale v 7 z 11 případů nastala před dosažením dávky 50,4 Gy, za použití 2D technik) (1). Přes řadu kontroverzí a diskuzí a evidentní nedostatečnost 50,4 Gy pro definitivní radioterapii není dávková eskalace v léčebných standardech jednoznačně doporučena (na rozdíl od nádorů hypofaryngu). Zajímavá je v tomto ohledu recentní metaanalýza De Virgilia et al. (2), která ve 22 studiích u celkového počtu 1222 probandů prokazuje medián celkových dávek 61,2 Gy. Jsou analyzovány výsledky fotonové radio-

terapie. Technika je referována u 1062 probandů (86,9 %): IMRT (48,5 %), 3D-CRT (37,7 %). Analýza také poskytuje důležitá přehledná data v parametrech přežívání (3leté přežívání 48,4 % (43,2–54,3), 3leté přežívání bez progresu 38,0 % (33,5–45,5)). Další metaanalýza také prokazuje benefit dávkové eskalace nad 60 Gy v normofrakcionovaných režimech (3).

Dozimetrické výhody protonové radioterapie (PRT) byly dostatečně popsány a lze je dobře využít právě v oblasti krčního jícnu podobně jako v oblasti ORL (kde indikace PRT již neevokuje žádné rozpaky). Nicméně s ohledem na raritu onemocnění a nekonzistentní data neproběhly a neprobíhají žádné srovnávací studie. Nejvíce referencí o protonové radioterapii přichází z východní Asie. Léčebné výsledky nejsou obvykle referovány specificky pro oblast krčního jícnu, ale pro „definitivní radioterapii“ u onemocnění inoperabilních z chirurgických i interních příčin.

Zatím nejrozsáhlejší retrospektivní studie definitivní PRT u ca jícnu má celkem 202 nemocných s různými příčinami inoperability (včetně lokálně pokročilých stadií T4). 83 z nich podstupuje definitivní protonovou radioterapii. Studie prezentuje medián dávek BED10 87,2 GyE* (67,2–96,1), tzn. relevantní 72 GyE ve 36 frakcích při $\alpha/\beta = 10$. Parametry účinnosti jsou příznivé. Tříleté, resp. pětileté přežívání dosahuje 66,7 %, resp. 56,3 % (5leté přežívání u klinického stadia III, resp. IV 43,2 %, resp. 28,3 %). (Data z předchozích studií u lokálně pokročilých nádorů jícnu udávají 5leté přežívání v rozmezí 25–37 %.) „Lokální kontrola“ ve 3, resp. 5 letech dosahuje 70,2 %, resp. 64,4 % (4). I další studie prokazují přinejmenším stejnou účinnost protonové radioterapie ve srovnání s fotonovou terapií („non-inferiority“), některé v nepřímém srovnání vyšší (kupř. 89% dosažení kompletní regrese, 5leté přežívání přes 20–30 %) („superiority“) (5, 6).

Radioterapie per se je v definitivní terapii nádorů jícnu účinná. Fotonová i protonová terapie dosahují příznivé výsledky v parametru lokální kontroly, včetně podílu kompletních regresí. Méně příznivé jsou parametry přežívání. Doby přežívání jsou někdy kratší než doba „lokální kontroly,“ což metodika hodnocení dat nevylučuje. Je proto k řešení otázka, do jaké míry lokální (lokoregionální) efekt radioterapie ovlivňuje přežívání a jak významné konsekvence má akutní a chronická toxicita.

V České republice je protonová radioterapie dostupná již přes 10 let na jediném pracovišti – PTC Praha. Metodika radioterapie nádorů jícnu je zde vyvinuta, včetně definitivní chemoradioterapie nádorů krční oblasti. V souboru nemocných s nádory krčního úseku jícnu lze hodnotit parametry účinnosti vs. přežívání.

Metodika

V období let 2015–2022 bylo v PTC Praha léčeno 31 nemocných s dg ca krční části jícnu. Demografické údaje a staging onemocnění jsou uvedené v tabulce 1.

Všichni nemocní byli ozařováni metodou PBS-IMPT – Pencil Beam Scanning – Intensity Modulated Proton Therapy. Dávkový předpis byl 70 GyE (Cobalt Gray Equivalent) ve 35 frakcích, 5 frakcí za týden.

Objem CTV byl definován pro 2 fáze ozařování:

1. fáze: 50 GyE – postižená část jícnu logitudinálními a radiálními lemy do 5 cm, postižená lymfatika a elektivní objem lymfatických uzlin v riziku – skupina III, IV krční, supraklavikulární, oblast horního, středního a zadního mediastina.

2. fáze: 14–20 GyE – postižená část jícnu s redukovánými logitudinálními lemy do 2 cm, postižená lymfatická regie.

Předpis zahrnoval i konkomitantní chemoterapii režimem carboplatina + paclitaxel