

Toxicita

Radioterapie je dobře tolerována, u všech nemocných proběhla v ambulantním režimu. Incidence akutní a chronické toxicity je uvedena v tabulce 3, resp. 4. Pouze kožní toxicita dosahuje stupně 3. Specifickou formu akutní toxicity představuje lymfopenie, zcela asymptomatická, patrná v různých stupních u 29/31 nemocných.

V oblasti chronické toxicity představuje zásadní a fatální efekt tracheoezofageální píštěl, a to u 2 nemocných. Píštěl v obou případech vzniká v místě rozpadající se lokálně pokročilé léze rozpadající se lokálně pokročilé léze stadia T4.

Diskuze, závěry

Protonová radioterapie nádorů krčního úseku jícnu měla příznivou účinnost, bylo dosaženo vysokého stupně regrese, naproti tomu prognóza onemocnění zůstává špatná a ukazatele přežívání jsou srovnatelné s výsledky referovanými z větších studií s konvenčními metodami radioterapie, včetně 3D-CRT. Při srovnání s jedinou větší metaanalýzou konvenční radioterapie, která prezentuje parametry přežívání, vycházejí nálezy horší. Vedle malého rozsahu souboru a velkého rozptylu hodnot se na špatné prognóze podílí i vysoký podíl lokálně (lokoregionálně) pokročilých onemocnění v souboru – 93 %, výrazně vyšší než v citované metaanalýze

72,5 % (2). Zřejmě ze stejné příčiny vycházejí parametry přežívání horší i ze srovnání s výše citovanými studiemi PRT (4–6). Přitom účinnost (response rate) je srovnatelná.

55 % (16/29) nemocných nežije v době analýzy při mediánu sledování 14 měsíců (2,6–66,0). Přežívá 13 nemocných, z toho 12 v kompletní regresi onemocnění. Je tedy patrné, že u cca 1/3 nemocných dosahujeme kompletní regresi onemocnění s následným přežíváním, jehož délku lze s ohledem na medián sledování zatím jen hrubě odhadovat. Při delší době sledování bude možné regresi označit jako „trvalou“ (mj. u 4 nemocných je v době analýzy trvání kompletní regrese delší než 36 měsíců). Medián přežívání byl dosažen a to 13,7 měs. Je otázkou, do jaké míry je tento parametr reprezentativní pro referovaný soubor s velkým podílem lokoregionálně pokročilých onemocnění. Přínosnější parametr bude tří a víceleté přežívání, které zatím hodnotit nelze. Dvouleté přežívání $45,0 \pm 9,7\%$ připouští možnost dlouhodobého efektu u některých nemocných.

Příčiny úmrtí jsou rozložené přibližně rovnoměrně mezi lokální relaps, progresi při nedosažení kompletní regrese, vzdálené metastazování a příčiny nesouvisející se základním onemocněním a léčbou. Selhání radioterapie – tzn. lokoregionální relaps/progrese a komplikace jasně související s radioterapií se na příčinách úmrtí podílí 37,5 %.

Iniciální analýza výsledků protonové radioterapie u nádorů krčního jícnu prokazuje podle očekávání dobrou toleranci dávek do 70 GyE. Tuto dávkovou eskalaci lze v kontextu dostupných analýz a referencí (2, 3) považovat za přínosnou. Další hodnocení po delší době sledování bude nezbytné. Při 44,8 % přežívajících a 41,4 % v kompletní regresi je třeba dále dobu do relapsu, délku přežívání i potenciální rozvoj chronických nežádoucích efektů analyzovat.

Určitá neshoda mezi příznivou účinností (stupněm regrese) a méně příznivými parametry přežívání vede k širším rozvahám ohledně konceptu terapie. V kontextu recentního „boomu“ referencí na téma protinádorové imunity a jejích modulací v souvislosti s odezvou na ozařování (7–10) jsou při popsaném poměrně extenzivním pojetí protonové radioterapie patrné nejméně 3 kontroverze vyžadující další rozvalu. Patří k nim normofrakcionovaný režim, elektivní ozařování lymfatických oblastí a velký objem cirkulující krve v ozařovaném objemu. Při normofrakcionovaném ozařování, na rozdíl od hypofrakcionovaných režimů, bylo prokázáno snížení hladiny tumor infiltrujících CD8+ cytotoxických lymfocytů (CD8+). To omezuje možnosti potenciálně vysoce účinné kombinace s imunoterapií check-point blokátory (ICB) (11, 12). Podobný efekt má i elektivní ozařování nepostižených lymfatických oblastí, resp. extenzivní rozšiřování ozářeného objemu, jehož důsledkem může při event. kombinaci s imunoterapií ICB být antagonismus (13, 14). Rozsáhlý mediastinální objem při elektivním ozařování lymfatických oblastí také vede k distribuci dávek do velkých cév s vysokým průtokem krve. V důsledku významně klesá hladina cirkulujících lymfocytů s negativním vlivem na protinádorovou imunitní reakci (15, 16). Lymfopenie, byť asymptomatická, byla evidována u téměř všech nemocných. Přestože je tato rozvaha možná předčasná, může zohlednění složitých dějů protinádorové imunity objasnit nepříznivou prognózu i po ozařování s vysokou účinností. A potenciální kombinace s imunoterapií ICB může vést k zásadní revizi stávajícího konceptu radioterapie ve smyslu omezení ozařovaného objemu, ústupu od extenzivního elektivního ozařování lymfatických oblastí a současně k preferenci hypofrakcionovaného režimu.

Tab. 3. Akutní toxicita (CTCAE verze 5) – v průběhu terapie a do 8 týdnů po skončení terapie

	Stupeň	Počet	
Dysfagie	1–2	28	90,30 %
Odynofagie	1–2	10	32,30 %
Obstrukce	1–2	18	58,10 %
Kožní reakce	3	7	22,60 %
Laboratorní nálezy			
Hypalbuminémie	1–2	9	29,00 %
Hypoproteinémie	1–2	8	25,80 %
Leukopenie	1–2	10	32,30 %
Neutropenie	1–2	4	12,90 %
Lymfopenie	Jakýkoliv stupeň	29	93,55 %
Anémie	1–2	10	32,30 %
Others (transaminases elevation)	1–2	7	22,60 %

Tab. 4. Chronická toxicita (CTCAE verze 5) – kdykoliv v průběhu sledování

	Stupeň	Počet	
Esofageální stenóza	1–2	3	9,68 %
Tracheoezofageální píštěl*	4	2	6,45 %
Slizniční ulcerace	1–2	2	6,45 %
Xerostomie	1	1	3,23 %
Paréza hlasivky	1	2	6,45 %

*V obou případech u nádorů stadia T4