

Co přináší protonová radioterapie nádorů jícnu?

Pavel Vítek, Jiří Kubeš

Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Praha

Léčebná strategie u nádorů jícnu se kontinuálně vyvíjí a radioterapie v ní má nezastupitelné místo. Rostoucí dostupnost protonové radioterapie přináší aktuální otázku, jaký je její reálný benefit. Řada okolností – více indikačních oblastí, nejednotné dávkování, málo ověřený benefit dávkové eskalace a nejednotné určování cílových objemů – odpověď zásadně komplikuje. Dozimetrie protonové radioterapie má ve srovnání s konvenční fotonovou radioterapií výhody jednoznačné a přesvědčivé. Otázka manifestace dozimetrických výhod v klinice byla zatím řešena převážně na malých retrospektivně hodnocených souborech. U trimodální terapie (chemoradioterapie + chirurgický výkon) bylo nutné vytvořit speciální nástroje hodnocení (TTB – total toxicity burden a POC – perioperative complications). V terénu značně nehomogenních souborů a velké dávkové variability se u protonové radioterapie ve srovnání s konvenční radioterapií daří prokazovat snížení toxicity. Formou randomizované studie byl benefit protonové radioterapie prokázán pouze jednou, a to v kontextu trimodální terapie. Benefit také spočívá v signifikantním snížení toxicity. Další randomizované studie probíhají. Otázka se dále komplikuje rozšiřováním technik scanningu, zatímco dosavadní výsledky vycházejí z technik scatteringových. Současné užití protonové radioterapie u nádorů jícnu je zatím podloženo evidencí nižší toxicity. Evidence dalších výhod protonové radioterapie je na úrovni klinického výzkumu a to za situace, kdy na stejné úrovni výzkumu jsou základní zásady radioterapie per se, zejm. dávková eskalace.

Klíčová slova: nádory jícnu, protonová radioterapie, trimodální terapie, elektivní radioterapie lymfatik, dávková eskalace, perioperační toxicita, scattering, scanning.

What are the benefits of proton beam therapy for esophageal cancer?

The treatment strategy for esophageal cancer evolves continuously, with radiotherapy having an irreplaceable position. The growing availability of proton beam therapy raises the timely question of its real benefit. The answer is substantially complicated by a number of circumstances – multiple areas of indication for use, inconsistent dosage strategies, little evidence of dose escalation benefit, and nonuniform determination of target volumes. The dosimetric advantages of proton beam therapy over conventional photon radiotherapy are clear and convincing. To date, the issue of demonstrating dosimetric advantages in the clinical practice has largely been addressed in small, retrospectively analyzed cohorts. For trimodal therapy (chemoradiotherapy + surgery), it was necessary to create special evaluation tools (TTB – total toxicity burden and POC – perioperative complications). In the setting of greatly inhomogeneous cohorts and large dose variability, it has been possible to demonstrate a reduction in toxicity with proton beam therapy compared to conventional radiotherapy. In the form of a randomized trial, the benefit of proton beam therapy has been demonstrated only once, and it was in the context of trimodal therapy. Here, the benefit also consisted in a significant reduction in toxicity. Additional randomized trials are being conducted. The issue is further complicated by expanding scanning techniques, whereas the results so far have been based on scattering techniques. The current use of proton beam therapy in esophageal cancer has so far provided evidence of lower toxicity. The evidence of other benefits of proton beam therapy is at the level of clinical research, with the basic principles of radiotherapy per se, particularly dose escalation, being at the same level of research.

Key words: esophageal cancer, proton radiotherapy, trimodal therapy, elective nodal irradiation, dose escalation, perioperative toxicity, scattering, scanning.

Úvod

Nádory jícnu představují obtížně léčitelné onemocnění. Medián pětiletého přežívání nemocných (bez rozlišení stadií) nepřesahuje 15 % (1). V České republice byl v letech 2008–2017 poměr mortalita/incidence mezi 73–85 %. Více než 50 % nemocných je diagnostikováno ve stadiu III nebo (2). V léčebné strategii nádorů jícnu má radioterapie významné postavení a to u obou nejběžnějších typů nádoru – spinocelulárního karcinomu i adenokarcinomu (dále uvedeny pod souhrnným názvem „ca jícnu“). V posledních 10 letech je i v ČR dostupná radioterapie těžkými částicemi, konkrétně radioterapie protonová, aplikovaná technikami scanningu. Počet nemocných léčených protonovou radioterapií s vybranými diagnózami, které zahrnují i ca jícnu, se kontinuálně zvyšoval a zřejmě již dosáhl maxima v rámci dostupné kapacity. Je čas zodpovědět otázku, jaké je postavení protonové radioterapie u této závažné diagnózy. K tomu je vhodné předem stručně přiblížit poněkud komplikované aspekty indikace radioterapie, určení cílového objemu, dávkování a frakcionace.

Indikace radioterapie u karcinomu jícnu

V léčebných algoritmech ca jícnu včetně gastroezofageálního přechodu je radioterapie indikována v rámci kurativního i paliativního léčebného přístupu. Kurativní léčba zahrnuje:

- Předoperační chemoradioterapii nádorů jícnu a spádových lymfatických uzlin v rámci „trimodální terapie“ (tzn. předoperační chemoradioterapie a následný chirurgický výkon).
- Samostatnou chemoradioterapii, dále pod termínem „definitivní radioterapie“, převážně u nádorů krčního úseku jícnu. Radikální resekce u nádorů krčního úseku totiž představuje velmi složitý výkon, který navíc často vyžaduje i současnou laryngektomii. Proto se preferuje samostatná konzervativní terapie. Definitivní radioterapie se indikuje také při inoperabilitě, chirurgické nebo interní. Tyto indikace přísluší převážně (byť ne vždy) do oblasti léčby paliativní.
- Pooperační radioterapii, která se využívá zřídka a to u ca distálního jícnu a gastroezofageálního přechodu, pokud byla resekce provedena v první době.

Radioterapie se při radikální léčbě vždy kombinuje s chemoterapií, vyšší účinnost kombinace je podložena dostatečným množstvím dat (3–5).

Rozsah ozařovaného objemu

Rozsah ozařené tkáně je determinován anatomickými a patofyziologickými specifiky:

- Primární nádor (spinocelulární karcinom i adenokarcinom) se dominantně šíří lymfatickou cestou a u nádorů prorůstajících do submukózy, tzn. od stadia T1b prudce vzrůstá riziko postižení regionálních lymfatických uzlin v době diagnózy a to na 47 % a více (6, 7). Navíc nesegmentální anatomie lymfatické drenáže komplikuje definici tributárních oblastí, zvětšuje jejich rozsah, umožňuje „skip metastázy“.
- Reziduální postižení uzlin v resekátu po neoadjuvantní radioterapii má signifikantní vliv na parametry přežívání a rizika relapsu (8, 9). Proto je v předoperační i definitivní radioterapii důležité do ozařovaného objemu správně zařadit uzlinové oblasti v riziku postižení. Je to koncept elektivního ozařování uzlin (ENI – elective nodal irradiation) (10).

Za těchto podmínek nejsou koncepty určení ozařovaného objemu jednotné. Poměrně jednoznačně vyznívají doporučení NCCN na základě konsenzuálního hodnocení (11). Ostatní doporučení EORTC, ESMO jednoznačná nejsou (12, 13). Indikace k ENI zatím není jednoznačná, byť je doporučována. V retrospektivních studiích jsou referovány postupy včetně i bez ENI a to bez ohledu na metodiku radioterapie (fotonová, protonová). Např. recentní rozsáhlá retrospektivní studie protonové radioterapie v Japonsku u inoperabilních nádorů jícnu u ¼ nemocných elektivní ozařování uzlin nezahrnuje (14, 15).

Dávky záření, dávková eskalace

Doporučené dávkování pro předoperační a pooperační radioterapii je do 50–50,4 Gy ve 25–28 frakcích (tzn. 1,8–2,0 Gy/frakce).

Naproti tomu doporučení dávek pro definitivní radioterapii je provázáno některými kontroverzemi:

- 1) Pro definitivní radioterapii jsou doporučovány stejné dávky jako pro přístup předoperační a pooperační s tím, že není k dispozici randomizovaná studie, která by prokázala jednoznačný benefit eskalace dávek (16, 17).

Na doporučení se jistě podílí dnes již historická studie INT 0123, která neprokázala 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 techniky) (18). Je zde evidentně problém nehomogenity v senzitivitě nádorů jícnu, kdy dávka 50 Gy sice může vést ke kompletní regresi, ale u rezistentních nádorů je nedostatečná a vede k selhání léčby. Četné studie prokazují, že i při dosažení určitého podílu kompletních regresí zůstává „lokální kontrola“ nedostatečná a většina rekurencí se objeví přímo v GTV (19, 20). Studie analyzující 86 nemocných v kompletní regresi prokazuje u 39,5 % z nich lokální rekurenci a dalších 19 % lokální rekurenci i metastatický rozsev (21). Tyto nálezy podporují při definitivní radioterapii dávkovou eskalaci.

- 2) Několik studií potvrzuje, že zlepšení lokální kontroly dávkovou eskalací dosáhnout lze, a to dávkami nad 60 Gy (22, 23). Efekt se dále manifestuje i v parametrech intervalu do relapsu a prodlouženého přežívání.
- 3) Při dávkové eskalaci přirozeně vzniká problém identifikace radiosenzitivního, resp. radiorezistentního onemocnění, který zatím není řešen a s ním souvisí i výběr nemocných. U nádorů krčního úseku jícnu bylo prokázáno prodloužení přežívání při dávkách nad 66 Gy, současně i prodloužení intervalu do relapsu a zvýšení „lokální kontroly“. Otázka toxicity radioterapie je ovlivněna vývojem technik radioterapie. V referovaných studiích se signifikantní nárůst toxicity při eskalaci dávek nad 60 Gy nebo nad 66 Gy manifestuje převážně lokálně jako toxicita kožní a toxicita lokální – ezofageální (24, 25). Je patrné, že dávky nad 66 Gy v definitivní radioterapii zlepšují všechny parametry účinnosti při únosné toxicitě, nicméně přijetí eskalace za standard brání absencí randomizovaných studií. Na rozdíl od původní, randomizované studie INT 0123, které se efekt eskalace (z důvodů toxicity) nezdařilo prokázat a která „petrifikuje“

současná doporučení, jsou ale nyní využívány pokročilejší techniky radioterapie, které snižují toxicitu do únosných mezí.

V návaznosti na poněkud složité expozé je možné dále rozebírat specifika protonové radioterapie a jejich (potenciální) klinický benefit.

Dozimetrie protonové a fotonové radioterapie, dávkové limity

Dávkové limity v rizikových orgánech, které jsou derivovány z NTCP modelů a souborů dat (QUANTEC), jsou prezentovány v léčebných standardech (např. NCCN (16)). Jsou nastaveny pro techniky fotonové radioterapie. Protonová radioterapie umožňuje signifikantní snížení dávek v rámci nastavených limitů, tzn. umožňuje nastavit limity nižší. Práce analyzující dozimetrii v rizikových orgánech, zejm. srdci a plicích byly publikovány již v předchozím desetiletí (26–28). Prokazují signifikantní snížení různých dávkových parametrů při srovnání fotonové radioterapie technikou IMRT vs. protonové radioterapie technikou passive scattering nebo IMPT – příklad srovnávacích studií je v tabulce 2.

Příznivé dozimetrické parametry vyvolávají notoricky kladenou otázku, do jaké míry se bude dozimetrická výhoda manifestovat jako klinický rozdíl ve výskytu nežádoucích efektů. Odpověď je v iniciálních studiích, u nichž není (naštěstí) požadována randomizace jako u hodnocení parametrů účinnosti (1, 28). Další odpovědi vycházejí z proběhlých nebo probíhajících srovnávacích studií (29, 30).

Problémy hodnocení toxicity radioterapie u trimodální a definitivní radioterapie

Manifestace poradiační toxicity u trimodální terapie je poněkud nepřehledná, protože významným dílem spadá do pooperačního období. Zásadní pooperační komplikace jsou referovány až u 50% nemocných do 30 dní po výkonu (1, 31). Je patrné i následné prodloužené omezení kvality života. Nicméně konzistentní data chybí v nepřehledné situaci, kdy přežívání omezují i komplikace chirurgické, nesouvisející s radioterapií.

Tab. 2. Výsledky některých srovnávacích dozimetrických studií fotonové vs. protonové radioterapie

Dozimetrický parametr	Metoda, technika		p	Reference
	Fotonová RT IMRT	Protonová RT IMPT (2 šikmá dorzální pole)		
Plice				26
V5 (%)	38	19	0,0002	
V10 (%)	23	15	0,004	
V20 (%)	14	11	0,15	
Srdce				
V10 (%)	79	29	< 0,0001	
V20 (%)	44	22	0,0001	
V30 (%)	25	17	0,002	
V40 (%)	15	13	0,07	
Dmean (Gy)	21,20	11,90	< 0,0001	
		Passive scattering, 3 pole (2 protilehlá, 1 šikmé)		28
Plice				
V5 (%)	49,5	13,9	0,001	
V10 (%)	32,5	12,0	0,001	
V20 (%)	15,6	9,79	0,001	
Dmean (Gy)	9,65	4,53	0,001	
Srdce				
V40 (%)	35,7	27,7	0,002	
V50 (%)	15,0	15,9	0,125	
Celotělové dávky				
Dmean (Gy)	9,05	5,87	0,001	

Akutní pooperační komplikace, které vznikly v souvislosti s předchozím ozařováním, se popisují a vznikají nejspíše vlivem ozaření kostní dřevě, srdce a plic (1, 32, 33).

V souboru 444 nemocných léčených předoperační fotonovou terapií je popsáno spektrum pooperačních komplikací, z nichž nejběžnější jsou plicní a gastrointestinální. Zároveň je patrná korelace mezi střední dávkou na plíce a pooperačními plicními komplikacemi (1).

Podobně v recentní retrospektivní analýze u 1 617 nemocných po ezofagektomii byly patrné významné komplikace u 29% operandů (Clavien–Dindo grade ≥ 3). Nejčastější je pneumonie (21%), leak v anastomóze nebo nekroza konduity (19%) a atriální dysrytmie (15%) (34).

Vedle pneumonie byly v souvislosti s předoperační radioterapií a dávkami v rizikových orgánech referovány i další komplikace jako pleurální výpotky, fibrilace síní, event. perikardiální výpotky (32, 34, 35).

Jednoznačné dávkové závislosti a souvislosti s funkčním omezením plic a srdce nejsou dobře popsány a vyžadují další prospektivní i retrospektivní hodnocení. Lin et al. proto navrhuje souhrnné parametry „total toxicity burden – TTB“ a „postoperative toxicity – POT“ nebo „postoperative complications – POC“. (Mj. referuje jejich významnou

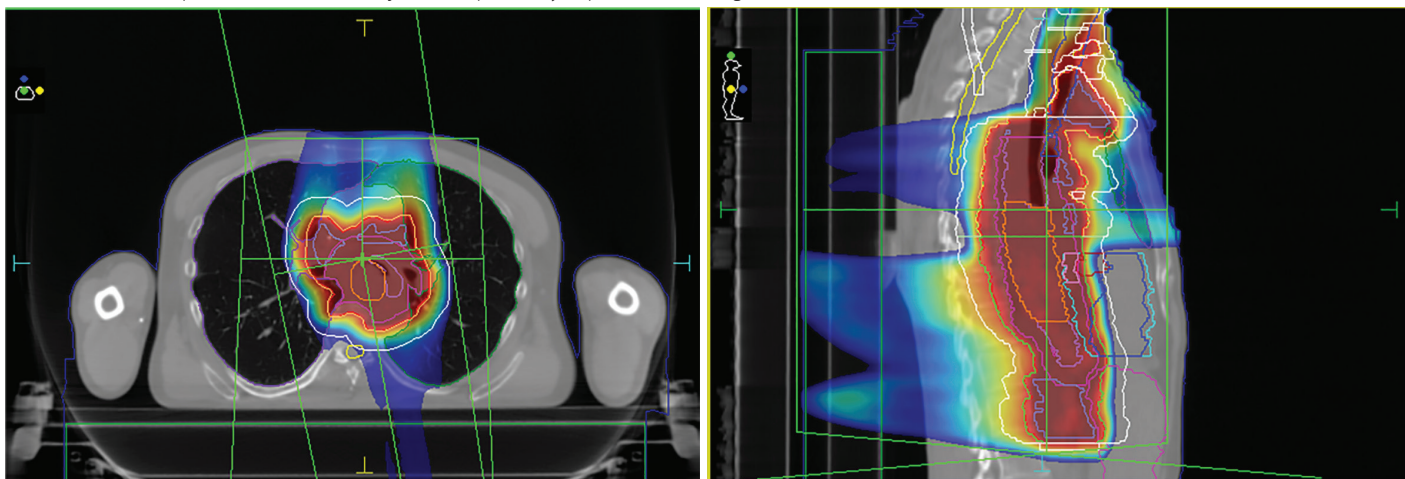
redukcí při srovnání předoperační protonové vs. fotonové radioterapie (36, 37)). Patrná je i souvislost dávek a kvality života (QOL).

U definitivní radioterapie jsou rizika a souvislosti nežádoucích efektů jiná a v jiných souvislostech než u trimodální terapie. Aplikované dávky u samostatné radioterapie mohou být vyšší, naproti tomu se nežádoucí efekty nevyvinou a nehodnotí v prostředí pooperačních komplikací. Hlavní nežádoucí efekty se logicky manifestují zejm. v oblasti jícnu samotného, dále pak v oblasti plic a srdce. Větší rozptyl v dávkách záření a variace v určování cílových objemů do určité míry komplikují hodnocení rizik nežádoucích efektů. Další variace souvisí se zastoupením primárních lokalizací. U souborů v zemích východní Asie je větší podíl nádorů krčního a horního hrudního úseku, kde je riziko kardiální toxicity nižší.

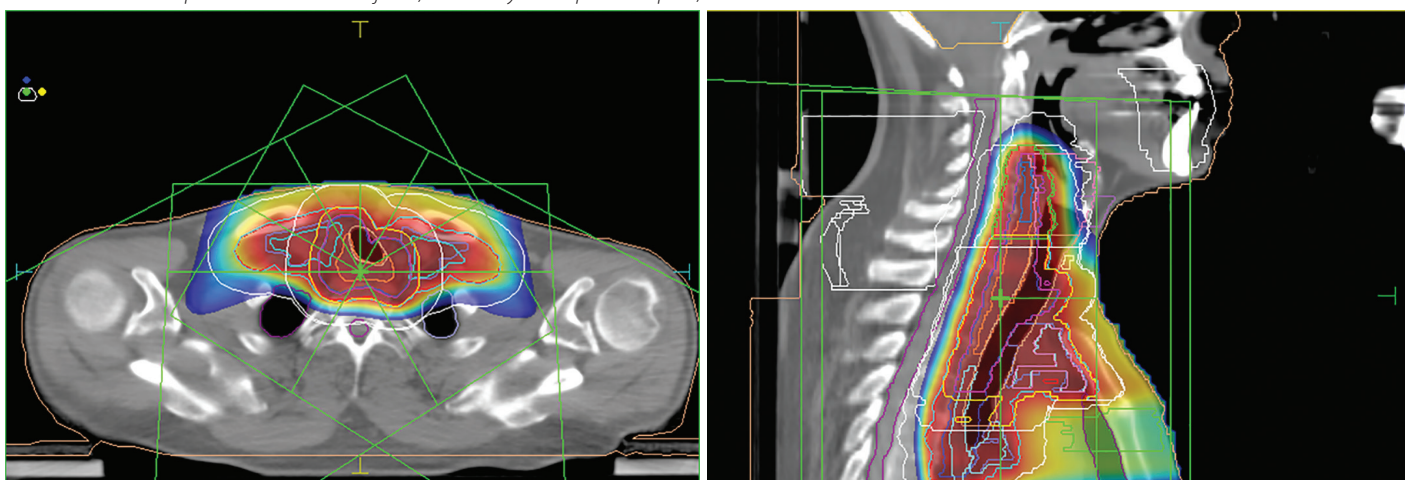
Zásadní aspekt představuje závislost rizika nežádoucích efektů na dávkovém rozložení. Riziko pneumonitidy stupně ≥ 2 je referováno v rozmezí 3,3–11,7% (38, 39). Byla popsána závislost na objemu plicní tkáně ozařené nízkými dávkami V5Gy–V20Gy a na střední dávce na plíce (40, 41).

Kardiální toxicita se manifestuje nejvíce ve formě perikardiálního výpotku. Riziko

Obr. 1. Ozařovací plán nádoru hrudního jícnu ze 2 protilehlých polí, axiální a sagitální zobrazení, technika IMPT



Obr. 2. Ozařovací plán nádoru krčního jícnu, ze 2 šikmých a 1 přímého pole, technika IMPT



toxicity stupně ≥ 3 se referuje 6,9–16 % (38, 39). Je popsána závislost rizika perikardiálního výpotku na objemech s nízkou dávkou – od 5 Gy (42). V analýze dat SEER je patrné, že radioterapie nádoru jícnu per se představuje signifikantní riziko kardiálního poškození a úmrtí z kardiálních příčin (43).

Zkušenosti s protonovou radioterapií u nádorů jícnu

První reference o úspěšné radioterapii nádorů jícnu protonovým svazkem byly publikovány těsně po roce 2000. Postupný rozvoj a nárůst počtu léčených nemocných do nynější doby umožnil rámcově určit, jaká je účinnost a toxicita protonové radioterapie.

S ohledem na regionální rozdíly v incidenci přichází nejvíce zkušeností z území Japonska, recentně i Číny. Spektru stadií a histologických typů na našem území jsou bližší spíše zkušenosti z USA, které jsou méně rozsáhlé, ale také již dlouhodobé.

Protonová terapie umožňuje do standardního cílového objemu aplikovat standardní dávky pro trimodální terapii, umožňuje také dávkovou eskalaci pro definitivní radioterapii.

Ilustrativní zobrazení ozařovacího plánu pro trimodální a definitivní radioterapii je uvedeno na obr. 1 resp. 2.

Retrospektivní studie

Zatím nejrozsáhlejší retrospektivní studie má 202 nemocných s ca jícnu 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 $\alpha/\beta = 10$. Profil toxicity stupně 3 zahrnuje ezofageální ulcerace – 4 %, perikardiální výpotek 1 % a pneumonitis 0,5 %, toxicita stupně 4–5 se nevyskytuje. Parametry účinnosti jsou příznivé. 3 resp. 5leté 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 % (14). V literatuře je referována i neobvyklá dávková eskalace, do maximální dávky 98 Gy, medián dávky ve studii je 79 Gy (44).

I další studie prokazují přinejmenším stejnou účinnost protonové radioterapie ve srovnání s fotonovou terapií („non-inferiority“), některé v nepřímém srovnání i účinnost vyšší (např. 89 % dosažení kompletní regrese, 5leté přežívání přes 20–30 %) („superiority“) (45, 46).

Přehled některých studií protonové radioterapie u ca jícnu je uveden v tabulce 3.

Kombinace s chemoterapií

Protonovou terapii lze bezpečně aplikovat se standardní konkomitantní chemoterapií. Nebyly a nejsou vyvinuty režimy chemote-

Tab. 3. Studie protonové radioterapie ca jícnu

Autor (ref.)	Počet probandů	Histologický nálezn SCC/adenoc/neurčený	Koncept radioterapie	Medián dávky (Gy)	Technika PRT	Celkové přežívání	Lokální kontrola
Mizumoto (46)	51	50/0/1	Definitivní	79	Passive scattering	5leté 21,1 %	38,0 % v 5 letech
Ischikawa (47)	40	N/A	Definitivní	60	Passive scattering	3leté 70,4 %	66,4 % ve 2 letech
Lin (37)	62	14/47/1	Definitivní 33, předoperační 29	50,4	Passive scattering	3leté 51,7 %	56,5 % ve 3 letech
Takada (48)	47	46/1/0	Definitivní	73,4	Passive scattering	3leté 59,2 %	69,8 % ve 3 letech
Ono (14)	202 (83 PRT 119 IMRT)	195/7/0	Definitivní	87,2	Passive scattering	3leté 56,3 %	64,4 % v 5 letech

rapie specifické pro protonovou radioterapii. Bezpečnost terapie je dokumentována (49).

Frakcionace

Příznivé dozimetrické parametry protonového ozařování umožní alterovat standardní frakcionační režimy (hypofrakcionace, concomitant boost aj.) a bezpečně zkrátit celkovou dobu ozařování (46). Režim s dávkami do 3,6 Gy na frakci prokazuje vysokou účinnost v parametru lokální kontroly, naproti tomu ulcerace sliznice jícnu jsou až u 66,7 % nemocných (50). Hypofrakcionované režimy se rozvíjejí více u částicové terapie uhlíkovými jádry, kde prokazují příznivou účinnost a překvapivě nízké riziko akutních i pozdních nežádoucích efektů (51). Přirozeně je otázná, do jaké míry má význam právě u nádorů jícnu alterovat běžné normofrakcionační režimy a zkoušet režimy experimentální. Probíhající studie i běžná praxe využívají převážně režimy normofrakcionované.

Pooperační protonová radioterapie

Zkušenosti s pooperační protonovou radioterapií jsou referovány minimálně a ojediněle, indikace je sama o sobě ojedinělá. S ohledem na dávkování stejné jako u předoperační radioterapie je i dozimetrická a klinická problematika podobná.

Randomizované studie

Přes všechny uvedené výsledky, které podporují efektivitu a bezpečnost protonové radioterapie je srovnání s konvenční fotonovou radioterapií formou randomizované studie na samém počátku. Zatím byla prezentována první randomizovaná srovnávací studie fáze IIB, IMRT vs. protonová radioterapie (PRT) v předoperační, trimodální terapii. U 80 % pro-

Tab. 4. Metodika hodnocení TTB a POC52)

Projev toxicity	Stupňování	Relativní vážení
TTB		
Perikardiální výpotek	asymptomatický	10
	konzervativní terapie	60
	chirurgická terapie	90
Pleurální výpotek	asymptomatický	10
	konzervativní terapie	30
	chirurgická terapie	60
Radiační pneumonitida	grade 1–2	20
	grade 3	60
	grade 4–5	90
Pneumonie	ano/ne	40
Fibrilace síní	ano/ne	30
Infarkt myokardu	ano/ne	70
POC		
Leak anastomózy	pouze radiologicky patrný	30
	konzervativní terapie	60
	chirurgická terapie	90
ARDS (acute respiratory distress syndrome)	ano/ne	90
Embolie plicní	ano/ne	60
Nutnost reintubace	ano/ne	70
Mozková příhoda	ano/ne	90

bandů s PRT je využita technika scatteringu. Studie prokazuje benefit PRT v signifikantním snížení toxické zátěže – TTB a ve frekvenci pooperačních komplikací – POC. Metodika hodnocení TTB a POC je relativně složitá a je popsána v literatuře (52). V principu se jedná o skórování hlavních příznaků toxicity, přehled je uveden v tabulce 4. Důležitá je jistě okolnost, že TTB lze hodnotit i u probandů, kteří chirurgický výkon z různých důvodů nepodstoupí, POC je přirozeně hodnocen pouze u operandů. V této zatím unikátní studii vychází TTB 2,3× vyšší u IMRT než u PRT, POC 7,6× vyšší. Při mediánu sledování 44,1 měsíců není signifikantní rozdíl ve 3letém přežívání bez progresu (37). Ve studii bylo hodnoceno 46 probandů léčených PRT a 61 probandů léčených IMRT. Pozornost jistě zaslouží počet nemocných, kteří podstupují radikální chirur-

gický výkon – 21 ze 46 po PBT resp. 30 ze 61 po IMRT.

Další randomizovaná studie fáze 3 protonové vs. fotonové radioterapie v USA (NCT03801876) je nyní aktivní a zařazují se probandi (mj. její zahájení bylo jedním z důvodů pro ukončení předchozí studie fáze IIB). Ukončení zařazování je v plánu na rok 2027, ale uzavření výsledků studie na rok 2032(!) (53). Dlouhá doba náběru nemocných dává otázku, jak za 10 let budou výsledky aktuální a jak budou žádané. V EU je srovnávací randomizovaná studie ve stadiu záměru a příprav. V Japonsku podobná randomizovaná studie neprobíhá.

Shrnutí

Protonová radioterapie nádorů jícnu předoperační (v rámci trimodální terapie)

i definitivní (u inoperabilních stadií), event. pooperační nepochybně má dozimetrickou výhodu. Tu lze uplatnit ve všech indikacích. Podařilo se prokázat souvislost dávkového rozložení s nižším rizikem nežádoucích efektů. Zatím unikátně i na úrovni randomizované studie. Nicméně je nutné připustit, že u trimodální terapie se klinické benefity prokazují (přínejmenším v perioperačním období) velmi obtížně a vyžadují speciální nástroje hodnocení.

U definitivní radioterapie jsou vazby mezi dozimetrickou výhodou a rizikem nežádoucích efektů jednoznačné a lépe prokazatelné. Dozimetrická výhoda navíc umožňuje snadnější dávkovou eskalaci, která se ukazuje jako přínosná. Naproti tomu ale dávková eskalace má zatím daleko ke standardní terapii, která zů-

stává v rámci evidence based medicine „petrifikována“ fundamentálními studiemi. Absence randomizovaných studií, nehomogenita metodik v referovaných souborech (významný podíl studií z Japonska) a nehomogenita v dávkování u definitivní radioterapie do velké míry komplikují další rozvahy o optimální dávce, která by jistě byla dosažitelná s využitím PRT při dozimetrické i klinické výhodě.

V žádné indikaci se běžně neuplatňuje změna frakcionace, kterou by dávkové rozložení zřejmě umožnilo, přestože některé experimentální režimy byly vyvinuty.

S postupem času se manifestuje problém validity dosavadních nálezů, které pocházejí převážně ze scatteringových technik. Dozimetrie technik scanningu – IMPT je zásadně příznivější se všemi možnými konsekvencemi.

Finálně je na místě zodpovědět úvodní otázku, co přináší u ca jícnu protonová radioterapie?

S jistotou znamená dozimetrickou výhodu a redukci rizika akutní a postoperační toxicity. Protonová radioterapie je zatím doporučována v situaci, kdy nelze dosáhnout požadované dávkové rozložení v rizikových orgánech (srdce, plíce) konvenčními 3D technikami, anebo v klinickém výzkumu (16). Naproti tomu, pokud jsou a budou dostupné techniky scanningu, je dozimetrická výhoda výraznější, pravděpodobnost klinického benefitu také výraznější ale zkušenosti je méně. Evidence klinické výhody je logicky také méně. Klinické benefity se zatím prokazují pomalu a obtížně, přestože pro ně svědčí mnoho předpokladů.

LITERATURA

- Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;86:885-891.
- Available from: www.svod.cz.
- Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg.* 2018;51:120-127.
- Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31:441-452.
- Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4110-4117.
- Yoshinaka H, et al. Superficial oesophageal carcinoma: A clinicopathological review of 59 cases. *Am. J. Gastroenterol.* 1991;86:1413.
- Nigro JJ, et al. Prevalence and location of nodal metastases in distal esophageal adenocarcinoma confined to the wall: Implications for therapy. *J. Thoracic Cardiovascular Surgery.* 1999;117:16.
- Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;4:1159-1167.
- Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2005;103:347-355.
- Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;67:389-396.
- Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, et al. Expert consensus contouring guidelines for IMRT in esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;92:911-920.
- Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, et al. EORTC expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiotherapy and oncology.* 2009;92:164-175.
- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee, Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>.
- Ono T, Wada H, Ishikawa H, et al. Clinical results of proton beam therapy for esophageal cancer: Multicenter retrospective study in Japan. *Cancers.* 2019;11:993.
- Zhang W, Luo Y, Wang X, et al. Dose-escalated radiotherapy improved survival for esophageal cancer patients with a clinical complete response after standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Cancer Management and Research.* 2018;10:2675-2682.
- Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016;27(Suppl. 5):v60-v67.
- Minsky B, Pajak TF, Ginsberg R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:1167-1174.
- Yamashita H, Okuma K, Wakui R, et al. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma – a retrospective analysis. *Radiother. Oncol.* 2011;98:255-260.
- Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother. Oncol.* 2009;92:266-269.
- Di Fiore F, Leclaire S, Rigal O, et al. Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:4185-4190.
- Suh YG, Lee IJ, Koom WS, et al. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II–III esophageal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2014;44:534-540.
- He L, Allen PK, Potter A, et al. Re-evaluating the optimal radiation dose for definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2014;9:1398-1405.
- Zhang W, Luo Y, Wang X, et al. Dose-escalated radiotherapy improved survival for esophageal cancer patients with a clinical complete response after standard dose radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Cancer management and Research.* 2018;10:2675-2682.
- Fan CY, Su YF, Huang WY, et al. Definitive radiotherapy dose escalation with chemotherapy for treating non-metastatic esophageal cancer. *Scientific reports.* 2018;8:12877.
- Welsh J, Gomez D, Palmer MB, et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: A dosimetric study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:1336-1342.
- Zhang X, Zhao K, Guerrero TM, et al. Four-dimensional computer tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72:278-287.
- Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, et al. Comparison of adverse effects on proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *Journal of Radiation Research.* 2015;56:568-576.
- Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *J. Radiat. Res.* 2015;56:568-576.
- Hirano Y, Onozawa M, Hojo H, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2018;13:23.
- Viklund P, Lindblad M, Lu M, et al. Risk factors for complications after esophageal cancer resection: a prospective population-based study in Sweden. *Ann Surg. Oncol.* 2006;243:204-211.
- Bosch DJ, Muijs CT, Mul VE, Beukema JC. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative course after curative-intent transthoracic esophagectomy in esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:605-611.
- Shiraishi Y, Fang P, Xu C, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2018;128:154-160.
- Van der Werf L, Busweiler L, van Sandick JW, et al. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Annals of Surgery.* 2019 Jan 19. doi: 10.1097/SLA.0000000000003210. [Epub ahead of print].
- Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, et al. Postoperative pul-

- monary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57:1317-1322.
36. Lin SH, Merrell KW, Bhooshan N, Correa AM. Radiation modality use and the incidence of postoperative complications and length of hospitalization after trimodality therapy for esophageal cancer: A multiinstitutional analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019;105; Suppl. 1: Abst. 27, S12.
37. Lin SH, Hobbs B, Verma V, et al. Randomized phase IIb trial of proton beam therapy vs intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:1569-1579.
38. Kato K, Muro K, Minashi K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II–III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:684-690.
39. Nishimura Y, Mitsumori M, Hiraoka M, et al. A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021). *Radiation Oncol.* 2009;92:260-265.
40. Makishima H, Ishikawa H, Terunuma T, et al. Comparison of adverse effects of proton and X-ray chemoradiotherapy for esophageal cancer using an adaptive dose-volume histogram analysis. *J. Radiat. Res.* 2015;56:568-576.
41. Hirano Y, Onozawa M, Hojo H, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2018;13:23.
42. Hayashi K, Fujiwara Y, Nomura M, et al. Predictive factors for pericardial effusion identified by heart dose-volume histogram analysis in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Br. J. Radiol.* 2015;88:20140168.
43. Frandsen J, Boothe D, Giffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015;6:516-523.
44. Mizumoto M, Sugahara S, Nakayama H, et al. Clinical results of proton-beam therapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2010;186:482-488.
45. Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61:76-84.
46. Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, et al. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:601-606.
47. Ishikawa H, Hashimoto T, Moriwaki T, et al. Proton beam therapy combined with concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(3):1757-1762.
48. Takada A, Nakamura T, Takayama K, et al. Preliminary treatment results of proton beam therapy with chemoradiotherapy for stage I–III esophageal cancer. *Cancer Med.* 2016;5:506-515.
49. Lin SH, Komaki R, Liao Z, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83:345-351.
50. Koyama S, Tsujii H. Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:3571-3577.
51. Akutsu Y, Yasuda S, Nagata M, et al. A phase I/II clinical trial of preoperative short-course carbon-ion radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol.* 2012;105(8):750-755.
52. Hobbs BP, Thall PF, Lin SH. Bayesian group sequential clinical trial design using total toxicity burden and progression-free survival. *JR Stat Soc Ser C Appl Stat.* 2016;65:273-297.
53. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801876>.