

Význam zotavení lymfocytů pro prognózu pacientů s chemoradioterapií karcinomu jícnu

Studie publikovaná v časopisu Radiation Oncology v říjnu 2023 upozorňuje na potřebu volby bezpečnějších radioterapeutických metod, zejména při ozařování oblastí s orgány důležitými pro lymfocytopenii. Problematika zotavení z lymfocytopenie indukované radioterapií je obzvláště významná v éře dostupnosti následné imuno-onkologické léčby.

Autoři studie [1] úvodem připomínají, že lymfocyty jsou výrazně radiosenzitivní buňky a k jejich eliminaci dochází již při absorbované dávce záření pouhé 2 Gray (Gy). Klinický význam těžké lymfopenie indukované radioterapií již byl prokázán v podobě horších výsledků přežití při léčbě řady solidních nádorů [2]. Např. studie provedená u karcinomu slinivky břišní [3] prokázala jasnou korelaci mezi dosaženou mírou obnovy lymfocytů do 6 měsíců od zahájení chemoradioterapie a lepšími klinickými výsledky. Podobná data však dosud nebyla k dispozici u pacientů léčených chemoradioterapií pro lokálně pokročilý dlaždicobuněčný karcinom jícnu.

Výběr pacientů, jejich léčba a sledování

Do studie bylo zařazeno 232 pacientů se spinocelulárním ezofageálním karcinomem z prospektivních studií ESO Shanghai 1 a ESO Shanghai 2 [4,5], u nichž bylo možné získat data o absolutním počtu lymfocytů (absolute lymphocyte count – ALC) 6 měsíců po definitivní souběžné chemoradioterapii (definitive concurrent chemoradiotherapy – dCCRT), bez jakékoliv následné protinádorové léčby z důvodu progresu onemocnění.

Všichni byli indikováni k ozařování celkovou dávkou 61,2 Gy ve 34 frakcích technikou IMRT.

Souběžně jim byl podáván některý z následujících čtyř režimů chemoterapie – fluorouracil s cisplatinou, fluorouracil s paklitaxelem, paklitaxel s cisplatinou nebo paklitaxel s karboplatinou.

Pacienti byli sledováni každé 3 měsíce v prvních dvou letech od ukončení léčby a poté každých 6 měsíců. Cílovými parametry bylo celkové přežití (overall survival – OS), přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS),

přežití bez lokální recidivy (local recurrence-free survival – LRFS) a přežití bez vzdálených metastáz (distant metastasis-free survival – DMFS).

Data o absolutním počtu lymfocytů a index jejich obnovy

ALC byl měřen vstupně před dCCRT, každý týden během dCCRT a 6 měsíců po ukončení dCCRT. Lymfopenie byla definována podle CTCAE v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Lymfopenie – grade 1 (G1) < $1,1 - 0,8 \times 10^9/l$, G2 < $0,8 - 0,5 \times 10^9/l$, G3 < $0,5 - 0,2 \times 10^9/l$ a G4 < $0,2 \times 10^9/l$.

Medián ALC účastníků studie na začátku léčby byl $1,68 \times 10^9/l$, nejnižší byl v 5. týdnu dCCRT – $0,41 \times 10^9/l$. Kumulativní incidence lymfopenie G4 během sledování dosáhla 29,7 % a G1–3 70,3 %.

Po 6 měsících od ukončení dCCRT se ALC normalizoval u 44,8 % pacientů na hodnoty $\geq 1,1 \times 10^9/l$, u zbývajících lymfopenie různého stupně přetrvávala (33,2 % G1, 20,3 % G2 a 1,7 % G3).

Míra zotavení lymfocytů byla odhadnuta pomocí nového nástroje, tzv. indexu obnovy lymfocytů (lymphocyte recovery index – LRI) vypočítaného jako poměr ALC 6 měsíců po ukončení chemoradioterapie a ALC před zahájením léčby. Pacienti s LRI < 60 % byli považováni za nezotavené, s LRI ≥ 60 % za zotavené.

Pacienti byli také stratifikováni podle nejnižšího počtu lymfocytů během terapie (nadiru) a míry zotavení současně, do 4 skupin:

- skupina A: nadir G4 → nezotavení;
- skupina B: nadir G4 → zotavení;
- skupina C: nadir G1–3 → nezotavení;
- skupina D: nadir G1–3 → zotavení.

Výsledky

Nedostatečná obnova lymfocytů byla u pacientů signifikantně spojena:

- s horšími výsledky přežívání – OS:
 - pro pacienty s nadirem G4 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty po 6 měsících (tj. skupina A vs. B) poměr rizik (hazard ratio – HR) 2,80 (95% interval spolehlivosti (CI) 1,47–5,34; $p = 0,002$), 5leté OS 18,5 vs. 53,8 % ($p < 0,001$);
 - pro pacienty s nadirem G1–3 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty po 6 měsících (tj. skupina C vs. D) HR 1,70 (95% CI 1,07–2,72; $p = 0,025$), 5leté OS 46,8 vs. 62,1 % ($p = 0,005$);
- s horšími výsledky LRFS:
 - pro pacienty s nadirem G4 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty po 6 měsících (tj. skupina A vs. B) HR 2,82 (95% CI 1,51–5,26; $p = 0,001$), 5leté LRFS 14,8 vs. 45,9 % ($p < 0,001$);
 - pro pacienty s nadirem G1–3 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty (tj. skupina C vs. D) HR 1,60 (95% CI 1,01–2,52; $p = 0,040$), 5leté LRFS 58,4 vs. 39,9 % ($p = 0,009$).

U pacientů, kteří v průběhu sledování prodělali pouze závažný stupeň lymfopenie, byla nedostatečná obnova lymfocytů signifikantně také spojena:

- s horšími výsledky PFS
 - pro pacienty s nadirem G4 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty po 6 měsících (tj. skupina A vs. B) HR 3,67 (95% CI 2,09–6,46; $p < 0,001$),
- s horšími výsledky DMFS
 - pro pacienty s nadirem G4 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty po 6 měsících (tj. skupina A vs. B) HR 3,65 (95% CI 1,96–6,78; $p < 0,001$).

U pacientů s nadirem G1–3 a s nezotavenými vs. zotavenými lymfocyty (tj. skupina C vs. D) nejsou rozdíly PFS ani DMFS statisticky významné.

Na základě analýzy dozimetrických parametrů byl jako nezávislý prediktivní faktor nedostatečného zotavení lymfocytů identifikován podíl objemu kostní dřevě, který během ozařování obdržel dávku ≥ 5 Gy (V5), a to:

- $\geq 40,7$ vs. $< 40,7$ % u pacientů s nadírem lymfopenie G4 – poměr šancí (odds ratio – OR) 4,24 (95% CI 1,18–15,20; $p = 0,027$) a
- $\geq 46,0$ vs. $< 46,0$ % u pacientů s nadírem lymfopenie G1–3, OR 2,29 (95% CI 1,11–4,73; $p = 0,025$).

Závěry

Nedostatečná obnova počtu lymfocytů po šesti měsících od definitivní chemoradioterapie lokálně pokročilého dlaždico-buněčného karcinomu jícnu je nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití

i přežití bez lokální recidivy nádoru – bez ohledu na to, jak závažný stupeň lymfopenie pacient během léčby prodělal.

Negativní vliv na obnovu lymfocytů ve studii měl objem ozářené kostní dřevě, což podle autorů akcentuje potřebu důsledně během radioterapie minimalizovat každé ozáření kostní dřevě, které není nezbytné.

Autoři publikaci výsledků své studie uzavřeli s tím, že se jedná o první práci věnovanou zotavení lymfocytů po chemoradioterapii karcinomu jícnu a jeho klinickým konsekvencím. Podařilo se prokázat, že nově zavedený parametr LRI přispěje k určení prognózy také u pacientů s lymfopenií G1–3 během dCCRT.

*Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.*

Literatura

1. Tseng J, Ai D, Chen Y et al. Lymphocyte recovery from radiation-induced lymphopenia in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: correlations with prognosis and lymphocyte-related organs. *Radiat Oncol* 2023; 18(1): 172. doi: 10.1186/s13014-023-02354-w.
2. Grassberger C, Ellsworth SG, Wilks MQ et al. Assessing the interactions between radiotherapy and antitumour immunity. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(12): 729–745.
3. Lee BM, Byun HK, Seong J. Significance of lymphocyte recovery from treatment-related lymphopenia in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2020; 151: 82–87. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.026.
4. Chen Y, Ye J, Zhu Z et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(20): 1695–1703. doi: 10.1200/JCO.2018.02122.
5. Ai D, Ye J, Wei S et al. Comparison of 3 paclitaxel-based chemoradiotherapy regimens for patients with locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5(2): e220120. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0120.