

Definitivní protonová chemoradioterapie u nádorů krčního jícnu – předběžná analýza výsledků

Pavel Vítek¹, Jiří Kubeš¹, Kateřina Jiránková², Vladimír Vondráček¹

¹Proton Therapy Center Czech, Praha

²2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory krčního úseku jícnu jsou vzácným onemocněním, které se standardně léčí samostatnou (definitivní) chemoradioterapií bez chirurgického výkonu. Chemoradioterapie je prováděna několika kontroverzemi, z nichž hlavní je nejistota v účinné dávce a přínosu dávkové eskalace. Běžná aplikovaná normofrakcionovaná dávka je přes 60 Gy. Příznivá dávková distribuce predikuje benefit protonové radioterapie (PRT). V PTC Praha lze výsledky PRT hodnotit u 29 nemocných, kteří byli ozařováni do c. d. 70 GyE technikou „pencil beam scanning“ IMPT s konkomitantní chemoterapií carboplatina + paclitaxel. U 18, resp. 7 nemocných byla dosažena kompletní, resp. parciální regrese, response rate je 86,3 %. Medián sledování je 14 měsíců (2,6–66,0). Medián přežívání je 13,7 měs., 2leté přežívání 45 %. Medián doby do relapsu/progrese je 28,7 měs., 2leté přežívání bez relapsu je 52 %. V době analýzy přežívá 13 nemocných, 12 z nich v kompletní regresi onemocnění. Akutní toxicita nepřesahuje stupeň 2 kromě kožní (st. 3 u 22,6 %). Chronická toxicita nepřesahuje st. 2 kromě 2 případů tracheoezofageální píštěle v místě primárního postižení u onemocnění stadia T4.

PRT v mírně eskalované dávce s konkomitantní chemoterapií dosáhla vysokou protinádorovou účinnost, naproti tomu parametry přežívání jsou zřejmě vlivem velkého podílu primárně lokoregionálně pokročilých onemocnění méně příznivé. Přesto určitý podíl nemocných dlouhodobě přežívá s kompletní regresi onemocnění. Obligátní výskyt lymfopenie a řada recentních poznatků v protinádorové imunologii vyžaduje rozvahu nad dosavadním konceptem určování objemu a frakcionace.

Klíčová slova: protonová radioterapie, ca esophagu, definitivní radioterapie, chronická toxicita, lymfopenie.

Definitive proton chemoradiotherapy in cervical esophageal tumors – a preliminary analysis results

Cancer of cervical esophagus belongs to rare diseases. Its standard treatment includes definitive chemoradiotherapy without subsequent surgery. There are several controversies concerning chemoradiotherapy, the most substantial of them being uncertain effective dose and uncertain benefit of dose escalation. The doses exceeding 60 Gy in 30 fractions are frequently administered. A benefit of proton radiotherapy (PRT) is predicted by favorable dose distribution. The results of PRT administered in PTC Prague have been assessed in 29 patients who have been irradiated up to 70 Gy (equivalent) in 35 fractions using pencil beam scanning technique with concomitant weekly chemotherapy carboplatinum plus paclitaxel.

A complete and partial regression has been achieved in 18 and 7 patients respectively, response rate 86,3%. The median follow up time is 14 months (2,6–66,0). Median survival time is 13,7 months, 2-year survival 45%, median time to relapse/progression 28,7 months and 2-year relapse free survival 52%. 13 patients survive at the time of

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):53-58

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.011>

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 5. 11. 2023

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D.

pavel.vitek@ptc.cz

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 longitudinálními lemy do 2 cm, postižená lymfatická regie.

Předpis zahrnoval i konkomitantní chemoterapii režimem carboplatina + paclitaxel

v týdenních intervalech (carboplatina AUC = 2 podle Calvertova vzorce, paclitaxel 50 mg/m²).

Příklady zákresů cílových objemů jsou uvedené na Obr. 1, příklady izodózních plánů na Obr. 2.

Po ukončení radioterapie byli nemocní dále sledováni radiačním onkologem a efekt byl hodnocen zobrazovacím vyšetřením – CT splanchnokrانيا a hrudníku. První vyšetření 2 měsíce po skončení radioterapie, dále v pololetních intervalech. Při perzistujících nebo nových dysfagických potížích následovala endoskopie jícnu s odběrem biopsie z jakékoliv suspektní slizniční léze.

Parametry přežívání a přežívání bez relapsu onemocnění byly hodnoceny Kaplan-Meierovou analýzou.

Výsledky

Konkomitantní chemoradioterapie byla zahájena u 31 nemocných, ve sledování s dokončenou terapií zůstalo 29 nemocných, u nichž lze hodnotit efekt. Medián doby sledování je 14 měsíců (2,6–66 měs.). Medián dosažené dávky je 70 GyE (56–70 GyE). V době hodnocení souboru žije 13 nemocných, 16 nemocných zemřelo.

Dozimetrie

Technika PBS-IMPT dosahuje při daných, výše specifikovaných, cílových objemech

Tab. 1. Demografické údaje a staging

Počet nemocných	31 (muži 17, ženy 14) zařazeno do hodnocení – 29
Věk	Medián 59 (44–81)
Morfologie	Spinocelulární ca – 29 Adenoca – 1 Nediferencovaný ca – 1
Obstrukce vyžadující nasogastrickou sondu nebo jejunostomii před zahájením léčby	3
Kontraindikace resekce	Chirurgická – 31 Interní – 0
Lokoregionálně pokročilé onemocnění	27 (93 %)
TNM stadia	
T2N0M0	2
T3N0M0	8
T1N1M0	1
T2N1M0	1
T3N1M0	13
T4N1M0	3
T3N2M0	3

Tab. 2. Dozimetrické údaje

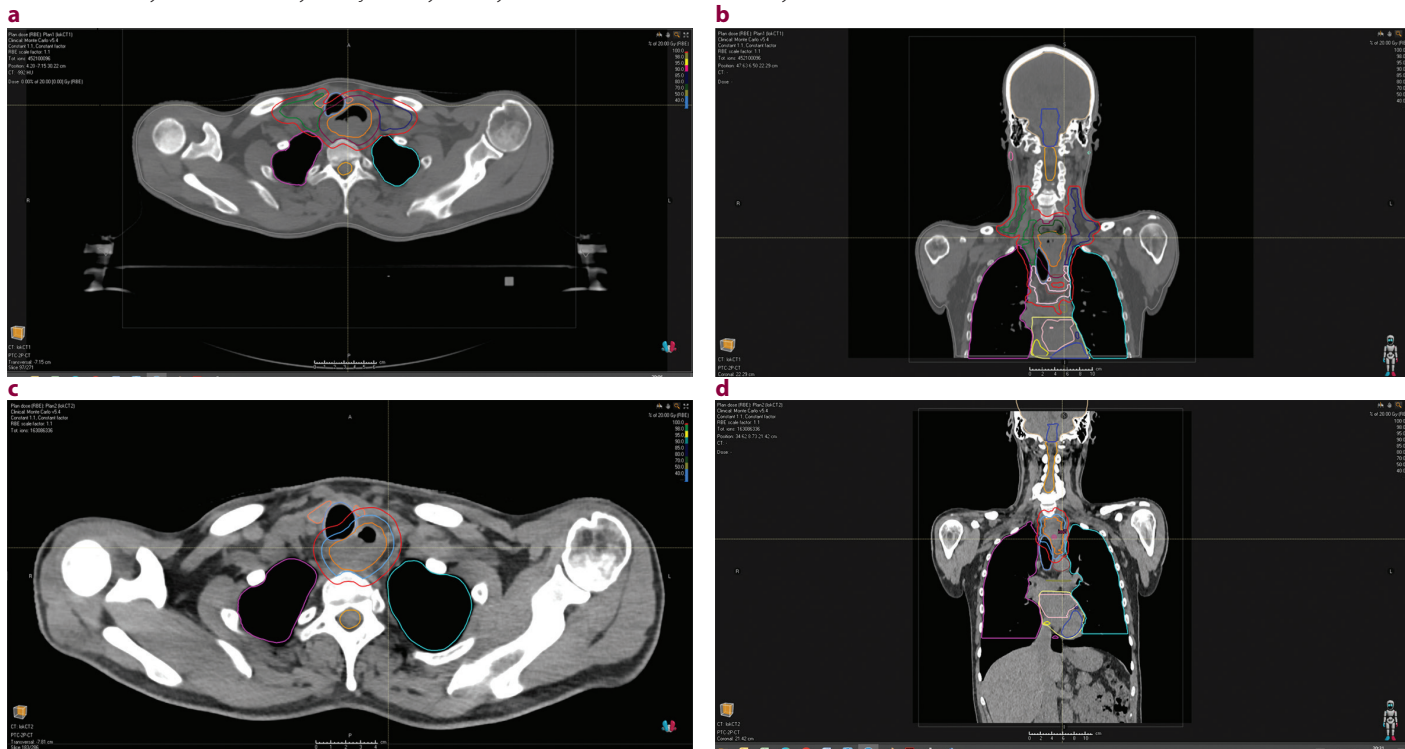
Orgán v riziku	Specifikace dávky	Medián dosažených hodnot	Rozsah	Interní constraint
Pľíce (bilat.)	Dmean	5,63 GyE	(0,22–11,84 GyE)	< 14,3 GyE
Srdce	Dmean	1,94 GyE	(0,00–9,46 GyE)	< 18,0 GyE
Larynx	Dmean	41,79 GyE	(10,89–69,62 GyE)	< 40 GyE
Mícha	D2%	40,2 GyE	(24,15–46,23 GyE)	< 50 GyE

CTV příznivé dozimetrické parametry, především v oblasti plic. Interní dávkové limity se nedaří plnit pouze v oblasti laryngu, který je v různém rozsahu podle pozice a velikosti primárního nádoru zahrnut v CTV a PTV. Některé dávkové parametry jsou uvedené v tabulce 2.

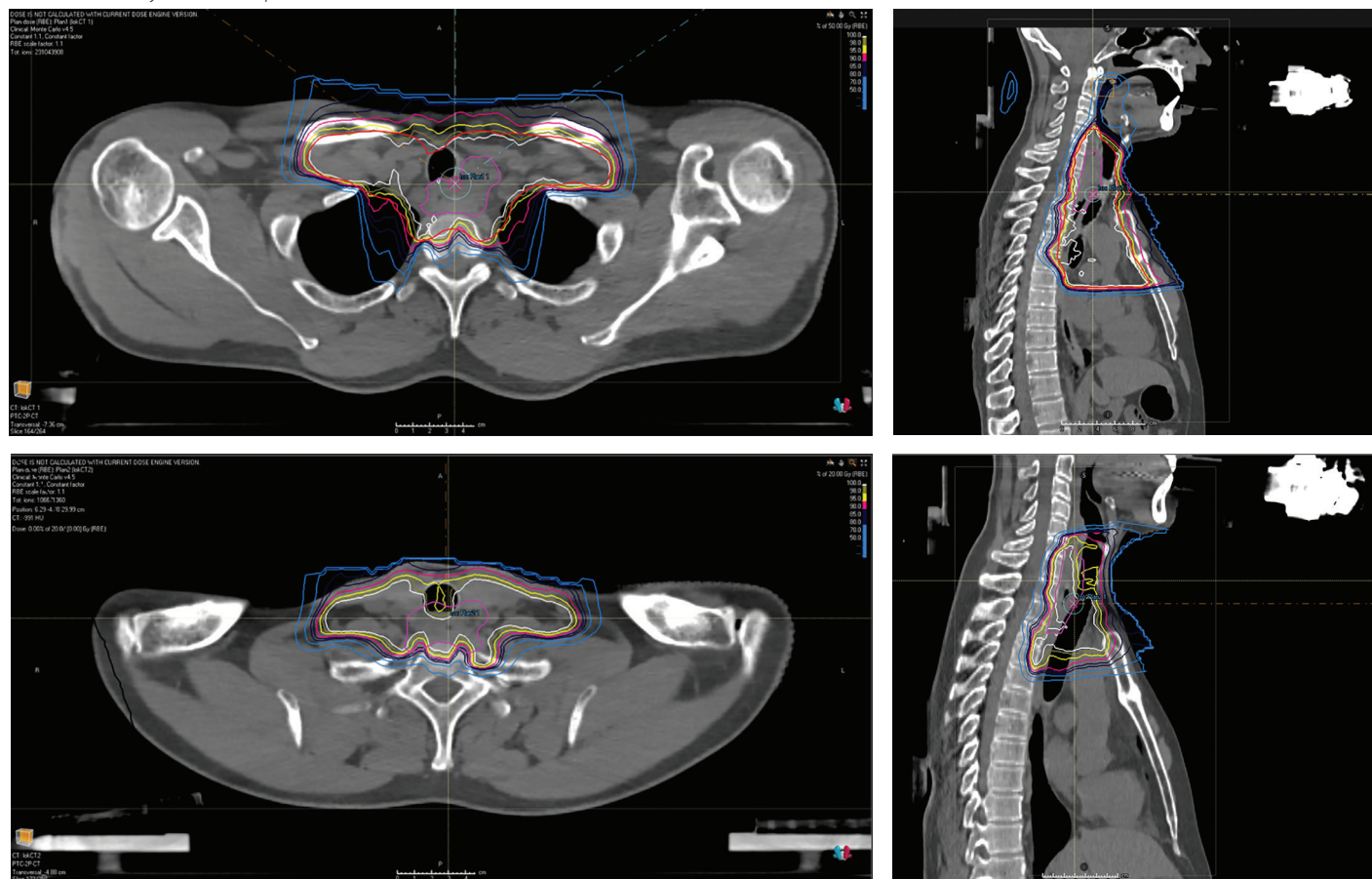
Efekt léčby

Kompletní regrese onemocnění byla dosažena u 18 nemocných (62,1 %), parciální regrese u 7 nemocných (24,2 %), tzn. „response rate“ je 86,3 %. U 3 nemocných je nález beze změn a u 1 nemocného progreduje během radioterapie.

Obr. 1. Příklady zakreslení cílových objemů s lymfatickými (a, b) v 1. fázi ozařování a bez lymfatických (c, d) ve 2. fázi



Obr. 2. Příklady izodózních plánů



Parametry přežívání

Celkové přežívání a přežívání bez relapsu onemocnění lze hodnotit u 29, resp. 25 nemocných. Dobu do relapsu nebo progresu onemocnění hodnotíme u nemocných, kteří dosáhli kompletní nebo parciální regrese. Medián doby sledování je 14 měsíců (2,6–66,0).

Relaps/ progresu onemocnění jsou patrné u 9 nemocných (36%), z toho lokální progresu

u 4, mnohočetné plicní metastázy u 4 a kostní metastázy (krční páteř) u 1 nemocné.

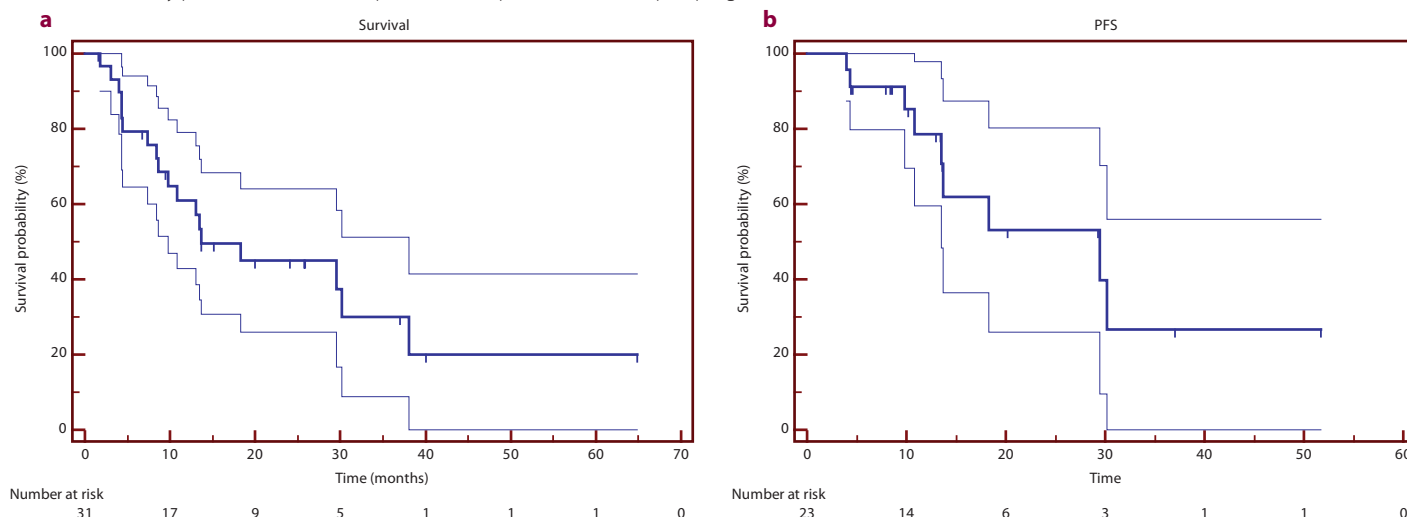
Medián doby do relapsu nebo progresu je 28,7 měsíce, 2leté přežívání bez relapsu/ progresu je $52 \pm 25\%$. Medián přežívání je 13,7 měsíce, 2leté přežívání $45,0 \pm 9,7\%$ (odchylky na 5% hladině významnosti).

V době analýzy přežívá 13 (44,8%) nemocných, u 12 (41,4%) trvá kompletní re-

grese. Příčiny úmrtí u 16 nemocných jsou: Nedostatečná odpověď na léčbu nebo lokální relaps/progresu – 4 (25%), vzdálené metastázy 5 (31,25%), komplikace léčby (tracheoezofageální píštěl) 2 (12,5%), příčiny nesouvisející se základním onemocněním (resp. úmrtí bez progresu základního onemocnění) 5 (31,25%).

Křivky přežívání jsou na Obr. 3.

Obr. 3. KM křivky přežívání, a – celkové přežívání, b – přežívání bez relapsu/progresu



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 patrně nejméně 3 kontroverze vyžadující další rozvahu. 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 (CD 8+). 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

Závěr

Protonová radioterapie nádorů krčního úseku jícnu v pokročilém stadiu je dobře tolerována a lze aplikovat do dávek 70 GyE. Dosahuje

vysokou účinnost. Zatím, při krátké době sledování, nelze prokázat benefit v parametrech přežívání, byť je patrné, že u některých nemocných lze dosáhnout dlouhodobou kompletní regresi.

Je nezbytná delší doba sledování. Recentní poznatky z oblasti protinádorové imunity a její interakce s ozařováním mohou zásadně změnit koncept a technologii radioterapie.

LITERATURA

1. 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.
2. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, et al. Oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:1029-1041.
3. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2019;14:178.
4. 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.
5. 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.
6. Mizumoto M, Sugahara S, Okumura T, Hashimoto M, et al. Hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81:601-606.
7. de la Cruz-Merino L, Illescas-Vacas A, Grueso-López A, et al. Cancer Immunotherapies Spanish Group (GETICA). Radiation for Awakening the Dormant Immune System, a Promising Challenge to be Explored. *Front Immunol.* 2014;5:102.
8. Haikerwal SJ, Hagekyriakou J, MacManus M, et al. Building immunity to cancer with radiation therapy. *Cancer Lett.* 2015;368:198-208.
9. Gandhi SJ, Minn AJ, Vonderheide RH, et al. Awakening the immune system with radiation: Optimal dose and fractionation. *Cancer Lett.* 2015;368:185-190.
10. Janiak MK, Wincenciak M, Cheda A, et al. Cancer immunotherapy: how low-level ionizing radiation can play a key role. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:819-832.
11. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3727-3739.
12. Demaria S, Guha C, Schoenfeld J, et al. Radiation dose and fraction in immunotherapy: one-size regimen does not fit all settings, so how does one choose? *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002038.
13. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2018;24:5058-5071.
14. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med.* 2009;206:1717-1725.
15. Wang X, Wang P, Zhao Z, et al. Review of radiation-induced lymphopenia in patients with esophageal cancer: an immunological perspective for radiotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920926822.
16. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4:23-32.