

Současné možnosti reiradiace nádorů hlavy a krku

Michaela Švajdová^{1,2}, Pavol Dubinský^{3,4}, Pavel Šlampa⁵, Tomáš Kazda⁵

¹Klinika radiačnej a klinickej onkológie Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok

²Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Oddelenie radiačnej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a.s, Košice

⁴Fakulta zdravotníctva, Katolícka Univerzita, Ružomberok

⁵Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Recidivující zhoubné nádory hlavy a krku jsou terapeutickou výzvou pro celý multidisciplinární tým specialistů, krční chirurgy, klinické a radiační onkology, nutriční specialisty i pro psychology. Terapeutické možnosti jsou v této klinické situaci častokrát významně omezeny a je nutné je vzájemně kombinovat k dosažení optimálních léčebných výsledků, čímž stoupá i riziko kumulativní toxicity spojené s terapií. Při pozorné selekci pacientů představují záchranná chirurgická léčba a reiradiace terapeutické intervence s kurativním potenciálem. Reiradiace je ale dlouhodobě spojena s vysokým rizikem závažné toxicity, která významně neklesá ani v éře technik moderní konformní radioterapie. Cílem tohoto přehledového edukačního článku je shrnutí základních poznatků o konkrétních technikách reiradiace zevním zářením, nebo brachyterapií a o doporučené dávce a frakcionaci. Článek přináší základní informaci o očekávaném riziku toxicity a její typickém profilu, který je charakteristický pro jednotlivé techniky ozařování.

Klíčová slova: reiradiace, nádory hlavy a krku, recidiva, toxicita, zevní radioterapie, brachytherapie.

Current options of re-irradiation in head and neck cancer

Recurrent head and neck malignancies represent a therapeutic challenge for the entire multidisciplinary team of specialists; head and neck surgeons, medical and radiation oncologists as well as nutritionists and psychologists. Treatment options in this clinical scenario are often strictly limited and it is necessary to combine them in order to achieve optimal treatment results, albeit with an undoubtedly increased risk of cumulative toxicity associated with the therapy. With a careful patient selection, salvage surgery and re-irradiation both represent therapeutic interventions with curative potential. However, re-irradiation has long been associated with a considerable risk of severe treatment-related toxicity without a significant decline even in the era of modern techniques of conformal radiotherapy. The aim of this review is to introduce and summarize basic information related to the indication of a particular technique of external beam re-irradiation or brachytherapy and the recommended dose and fractionation. The article provides basic information about the expected risk of toxicity and a distinct toxicity profile which is unique for every technique of re-irradiation.

Key words: re-irradiation, head and neck cancer, recurrence, toxicity, external beam radiotherapy, brachytherapy.

Úvod

Přes veškeré úsilí dochází ke vzniku izolované lokální nebo regionální recidivy u přibližně 30–40 % pacientů ozářených v minulosti pro zhoubný nádor oblasti hlavy a krku (1), přičemž lokální recidiva také představuje nejčastější příčinu dlouhodobě vysoké mortality těchto pacientů (2). Existuje několik léčebných

protinádorových možností, které lze v této náročné klinické situaci zvažovat; při minimální opoře prospektivních klinických dat. U resekabilních rekurentních onemocnění představuje zlatý standard záchranná chirurgická léčba, nicméně celkový podíl takto léčených pacientů je přibližně pouze 20 %, a to z důvodu anatomických kontraindikací

resekability, přidružených závažných interních interkurencí, ale i nesouhlasu pacienta s často mutilujícím výkonem (3).

Historicky byla reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku (recurrent head and neck cancer, rHNC) jako léčebná intervence spojována s významnou akutní a chronickou morbiditou s pouze minimálním léčebným úspěchem (4).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michaela Švajdová, svajdovam@uvn.sk
Klinika radiačnej a klinickej onkológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP – FN
Generála Miloša Vesela 21, 034 26 Ružomberok

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(2): ???
Článek přijat redakcí: 4. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2021

Pokusy o zlepšení terapeutických výsledků přidáním souběžné chemoterapie nebo využitím hyperfrakcionace přinesly pouze mírné zlepšení lokální kontroly (local control, LC), za cenu vyšší toxicity i mortality spojené s touto léčbou (5, 6). Úzký terapeutický poměr reiradiace vedl k přesvědčení, že možný benefit této léčby nedokáže přesvědčivě vyvážit její neúměrně vysoké riziko.

Implementací precizních technik radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) a volumetricky modulované radioterapie (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) do standardní klinické praxe je teoreticky možné zlepšit terapeutický poměr reiradiace. Přestože několik retrospektivních klinických studií přineslo povzbudivé výsledky, exaktní postavení reiradiace v léčbě rHNC je nejasné (7, 8). Selektce pacientů k reiradiaci je nejednoduchá, stejně jako výběr ozařovací techniky. Kromě IMRT a VMAT lze v této klinické situaci zvážit i techniky stereotaktické ablativní radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT) (9, 10), radioterapie těžkými částicemi (11) a různé formy brachyterapie (brachytherapy, BT) (12). Ve specializovaných komplexních onkologických centrech lze rozšířit terapeutické spektrum o techniky intraoperační radioterapie (intraoperative radiation therapy, IORT) (13,14) elektrony nebo pomocí BT, přičemž každá z uvedených technik má různé výhody i nevýhody a jiný profil toxicity (tabulka 1).

Selektce pacientů

Indikace reiradiace teoreticky přichází v úvahu u velkého množství pacientů s rHNC, reálný klinický benefit z této léčby však má pouze určitá podskupina, kterou je nutné dobře definovat. Lokální recidiva po předchozí radioterapii (RT) nejčastěji souvisí se selektí radiorezistentního klonu nádorových buněk, což je pro terapeutický efekt opakovaného cyklu ozařování limitující. Z toho lze logicky odvodit, že pacienti s duplicitními nádory hlavy a krku budou mít lepší prognózu, než je tomu v případě recidivujících onemocnění (5, 15, 16); příčina jejich vzniku nespočívá v radiorezistentní biologii tumoru, ale ve společném mechanismu karcinogeneze, kterou v tomto případě podporuje nikotinismus a konzumace alkoholu.

V současnosti jsou nejsilnější data pro selektci pacientů k reiradiaci technikou IMRT s kurativním záměrem podložena multicentrickou retrospektivní studií, kterou publikovali Ward et al. v roce 2018 (16). V této studii byly rekurzivní rozdělovací analýzou (RPA) pacienti stratifikováni do tří podskupin, ve kterých byly pozorovány odlišné, ale zároveň homogenní hodnoty celkového přežití (overall survival, OS). V první skupině byli pacienti s časovým odstupem > 2 roky po předchozí radikální RT s resekalibilním onemocněním. U pacientů ve druhé skupině byl časový odstup od předchozí RT > 2 roky při současně neresekabilním onemocnění nebo ≤ 2 roky bez přítomnosti orgánové dysfunkce (závislosti na perkutánní endoskopické gastrostomii – PEG nebo tracheostomické kanyle). Ve třetí skupině se nacházeli pacienti ≤ 2 roky po RT s přítomnou orgánovou dysfunkcí. Hodnoty 2letého OS byly 61,9%, 40% a 16,8% pro skupinu I, II a III (obrázek 1, 11). Několik autorů považuje časový interval ≥ 6 měsíců od ukončené radikální RT za základní indikační kritérium pro reiradiaci, přičemž riziko závažné toxicity s přibývajícím časem klesá a pravděpodobnost LC se zvyšuje (6, 17).

Dalším faktorem s významně negativním vlivem na OS je nízké skóre Karnofského výkonového stavu (Karnofsky performance status, KPS) před reiradiací a anatomická lokalizace recidivy v oblasti dutiny ústní. Naopak, u recidiv karcinomu nosohltanu nebo lebeční báze lze dosáhnout dlouhodobého přežití (16). Pacienti s recidivujícím karcinomem orofaryngu asociovaným s lidským papilomavirem (human papillomavirus, HPV) mají signifikantně lepší prognózu, než v případě HPV-negativních recidiv (18).

Závěrem lze shrnout, že třemi základními kritérii selektce pacientů pro reiradiaci jsou: čas od předchozí RT, operabilita a přítomnost orgánové dysfunkce. Pacienti, u kterých se recidiva objeví ≤ 6 měsíců od ukončení RT a pacienti s velkým objemem tumoru především v oblasti dutiny ústní (například s objemem nad 100 cm³) mají menší pravděpodobnost lokální a regionální kontroly onemocnění s benefitem prodlouženého celkového přežití (19, 20). Méně toxickou léčebnou alternativou pro ně představuje aplikace paliativní systémové léčby. U pacientů s recidivou karcinomu

nosohltanu nebo HPV-pozitivního karcinomu orofaryngu malého objemu, která vznikla > 2 roky po předchozím cyklu ozařování, lze očekávat dlouhodobé přežívání, proto je v tomto případě nutné volit techniky s optimálním profilem dlouhodobé toxicity, i za cenu vyšších finančních nákladů, které jsou s nimi spojené.

IMRT

Ve srovnání s 3-D konformní RT (3-dimensional conformal RT, 3-D CRT) poskytuje IMRT množství potenciálních výhod; vyšší konformitu, lepší dávkovou distribuci, nižší radiační zátěž rizikových orgánů (organs at risk, OAR) a zlepšení profilu akutní i chronické toxicity. Technika IMRT je z těchto důvodů v současnosti metodou volby v reiradiaci rHNC a měla by být vždy upřednostněna před 3-D CRT (21).

Při pozorné selektci pacientů je reiradiace rHNC s využitím IMRT efektivní léčebnou metodou s akceptovatelným profilem toxicity a s potenciálem dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění v postoperační indikaci i u inoperabilních recidiv.

Po chirurgickém odstranění lokální recidivy je indikace reiradiace lůžka tumoru opodstatněná pouze v případě přítomnosti významných rizikových faktorů (RF) vzniku další recidivy, jakými jsou: pozitivní resekcí okraj (R1 resekcce), extrakapsulární šíření uzlinových metastáz (extracapsular extension, ECE), lymfangioinvasze a perineurální šíření (22). Přidání konkomitantní chemoterapie k reiradiaci zvýší pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění, ale nesníží riziko vzniku metastatické choroby a dle dostupných studií nezlepší OS. Naopak lze při ní očekávat vyšší riziko akutní i dlouhodobé kumulativní závažné toxicity, která má za následek potenciálně snížení kvality života pacienta. Minimální prahová dávka reiradiace, za kterou signifikantně stoupá pravděpodobnost dosažení efektivní lokální kontroly, je v postoperační indikaci 50 Gy (23). Typicky je indikována RT na oblast lůžka tumoru, ideálně s využitím fúze s předoperačními zobrazovacími vyšetřeními počítačovou tomografií (computed tomography, CT) krku, nebo pozitronovou emisní tomografií (positron emission tomography, PET/CT) k preciznímu zobrazení rozsahu tumoru před jeho odstraněním. Při pečlivém zohled-

Tab. 1. Frakcionace, dávka a četnost závažných komplikací pro různé techniky reiradiace

Technika reiradiace	Dávka	Výhody	Nevýhody	Komplikace
IMRT	50–60 Gy/25–30 fr (postoperačně) ≥ 66 Gy/33 fr (inoperabilní recidiva)	dobrá dostupnost na většině pracovišť šetření rizikových orgánů lze indikovat u recidiv velkého objemu	protrahovaný frakcionační režim délka léčby 6–7 týdnů	riziko závažné toxicity: 3,7–57 % riziko CABS: 2,6 %
SBRT	35–45 Gy/5 fr	kompletizace léčby do 1 týdne strmý dávkový spád šetření rizikových orgánů	krátká doba sledování pacientů v retrospektivních souborech vysoká cena nelze indikovat u recidiv velkého objemu	riziko závažné toxicity: 0–30 % riziko CABS: 14–17 %
Částicová RT	60–70 CGE (protony) 51–60 GyE (uhlíkové částice)	strmý dávkový spád šetření rizikových orgánů vyšší RBE vyšší LET lze indikovat u recidiv velkého objemu	protrahovaný frakcionační režim délka léčby 6–7 týdnů vysoká cena nedostupnost na mnoha pracovištích dlouhý proces schvalování žádosti, oddálení léčby krátká doba sledování pacientů v retrospektivních souborech	riziko závažné toxicity: 3,1–37,5 %
Intersticiální multikatétróvá BT	16–24 Gy (boost po ERT/postoperačně) 25–30 Gy (inoperabilní recidiva LDR, PDR BT) 30–40 Gy/6–8 fr (inoperabilní recidiva HDR BT)	výborná efektivita u recidiv malého objemu aplikace v několika frakcích strmý dávkový spád šetření rizikových orgánů	nedostupnost na mnoha pracovištích indikační omezení téměř výhradně na oblast dutiny ústní nelze indikovat u recidiv velkého objemu vysoké riziko osteonekrózy u recidiv v blízkosti kosti	riziko závažné toxicity: 0–60 % riziko CABS: 2 %
Intersticiální BT permanentní implantací radioaktivních zrn	126–131 Gy (¹²⁵ I, LDR) 60 Gy (¹⁹⁸ Au, LDR)	jednorázová aplikace strmý dávkový spád šetření rizikových orgánů	nedostupnost na mnoha pracovištích nelze indikovat u recidiv velkého objemu zajištění radiační ochrany personálu	riziko závažné toxicity: 7 %
Intrakavitární BT	24 Gy/3 fr	výborná efektivita u recidiv malého objemu aplikace v několika frakcích strmý dávkový spád šetření rizikových orgánů	nedostupnost na mnoha pracovištích nelze indikovat u recidiv velkého objemu	riziko závažné toxicity: 29 %
IORT	10–20 Gy jednorázově	jednorázová aplikace překonání radiorezistence aplikací vysoké dávky potenciace paliativního efektu chirurgické léčby zlepšení kvality života	aplikace pod vizuální kontrolou, bez zobrazovacích metod indikační omezení téměř výhradně na izolované recidivy v krčních LU nízká efektivita u recidiv velkého objemu zajištění radiační ochrany personálu prodloužení doby hospitalizace	prolongované hojení operační rány riziko závažné infekce: 9 % riziko CABS: 1,6 %

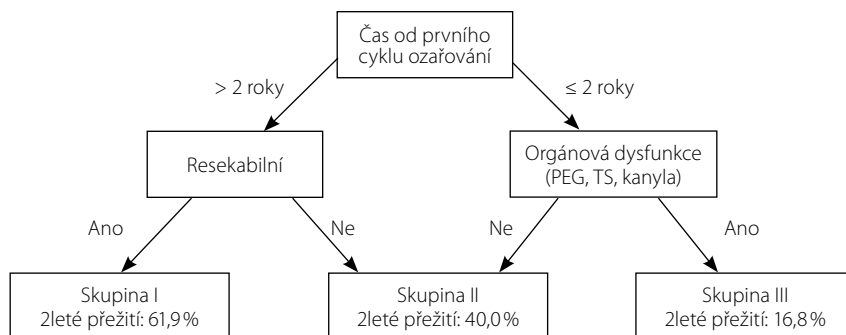
RT – radioterapie; IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku; SBRT – stereotaktická ablativní radioterapie; IORT – intraoperační radioterapie; BT – brachyterapie; ERT – externí radioterapie; Gy – Gray; fr – frakce; CGE – Cobalt Gray Equivalent; GyE – Gray Equivalent; LDR – nízký dávkový příkon; PDR – pulzní dávkový příkon; HDR – vysoký dávkový příkon; LET – lineární přenos energie; RBE – relativní biologická efektivita; CABS – syndrom ruptury karotidy

nění přítomnosti rizikových faktorů (R1, ECE), dávky předchozí RT, dávkově-objemových histogramů jednotlivých rizikových orgánů a časového intervalu od předchozí RT, je možné dávku do oblasti lůžka tumoru navýšit na 60 Gy, ideálně v režimu normofrakcionace a bez profylaktického ozařování přilehlých nepostížených lymfatických uzlin (LU) krku (24). Postoperační reiradiace lůžka tumoru technikou IMRT po kompletním odstranění recidivy bez přítomnosti významného rizika vzniku další recidivy je nedostatečně odůvodněnou intervencí a nelze ji doporučit jako standardní léčebný postup vzhledem k čtyřnásobně vyššímu riziku závažné toxicity ve srovnání s pacienty, u kterých by v této klinické situaci byla indikována pouze observace (22).

Relativně vysoké procento rHNC představují inoperabilní nálezy s velkým rozsahem

hem a objemem tumoru a častým výskytem multifokality. V současnosti neexistuje žádný důkaz o tom, že v této klinické situaci poskytuje reiradiace výhodu v přežívání ve srovnání s podáváním systémové chemoterapie. Normofrakcionovaná reiradiace IMRT do oblasti makroskopicky zjevného tumoru (gross tumor volume, GTV) a postižených LU s lemem 5–10 mm (v závislosti na přesnosti denního nastavení a používání obrazem řízené RT, tzv. image guided-RT, IGRT) v dávce ≥ 66 Gy bez elektivního ozařování nepostížených krčních LU je při nemožnosti chirurgické intervence alternativním léčebným postupem s teoretickou možností dosažení dlouhodobého přežití (24). Při samotné tvorbě ozařovacího plánu je doporučeno precizní klinické vyšetření krční oblasti se stanovením slizničního rozsahu postižení a fúze s diagnostickým CT nebo PET/CT

vyšetřením, případně magnetickou rezonancí (magnetic resonance, MR) u recidiv lokalizovaných v oblasti nosohltanu nebo lebeční báze (21). Od léčby reiradiací IMRT u inoperabilních rHNC lze očekávat zlepšení LC i ústup příznaků spojených s útlakem krčních struktur, což vede ke zlepšení kvality života mnoha pacientů; tato léčba ale nezlepší celkové přežití, ani nesníží riziko vzniku vzdálených metastáz (24). Odhadované riziko závažné toxicity při této léčebné intervenci je 3,7–57 %, nejčastěji v podobě dysfagie, trizmu, závislosti na PEG nebo osteoradionekrózy mandibuly (25). Frekvence obávané ruptury arterie carotis (carotid artery blowout syndrome, CABS) představuje při použití IMRT v této klinické situaci přibližně 2,6 % a její riziko nezvyšuje ani podstoupení záchranné operace, ani aplikace souběžně systémové léčby; jediným faktorem asocio-

Obr. 1. Rekurzivní rozdělovací analýza pacientů s recidivujícími nádory hlavy a krku pro celkové přežití (16)

vaným s významným zvýšením rizika CABS je akcelerovaná hyperfrakcionace, nicméně bez možnosti jednoznačné asociace rizika CABS s tímto typem frakcionace (akcelerovaná hyperfrakcionace byla často doplňována manipulací s časovým faktorem ve smyslu paradoxní protraktace a/nebo zpoždění) (26). Dosud neexistuje důkaz o tom, že IMRT poskytuje výhodu v celkovém přežití ve srovnání se starší technikou 3-D CRT.

SBRT

Stereotaktická ablativní radioterapie je atraktivní formou moderní vysoce precizní externí fotonové radioterapie a poskytuje několik zásadních radiobiologických výhod. Aplikovat ji lze pomocí lineárních urychlovačů (tzv. linac-based), nebo pomocí specializovaných přístrojů Cyberknife™ nebo Gammaknife™ (s anatomickou limitací pro horní část krku, tedy se smysluplným využitím pravděpodobně pouze pro recidivující nádory nosohltanu). Principem SBRT je doručení ablativní dávky do oblasti klinicky zjevného tumoru v několika, typicky ≤ 5 frakcích, což umožňuje zkrácení celkové doby léčby ve srovnání s technikami, které využívají normofrakcionaci (27). Mezi cílovým objemem (planning target volume, PTV) a okolními tkáněmi a orgány vzniká strmý dávkový spád, což snižuje radiační zátěž kritických orgánů v těsné blízkosti PTV. Mechanismus účinku SBRT nebyl dosud zcela objasněn. Kromě přímého účinku na nádorové buňky dochází pravděpodobně k ovlivnění nádorového mikroprostředí poradičními změnami na úrovni nádorových cév (28). Abskopální efekt a obecně ovlivnění imunitní odpovědi organismu na SBRT je dalším často zmiňovaným efektem cíleného ozařování vysokými ablativními dávkami (29). Zmenšení velikosti tumoru po ablativních dávkách RT do velké míry závisí i na T-lymfocytární buněčné odpovědi. Aktivace T-lymfocytů v regionálních LU je po ablativních dávkách extrémně hypofrakcionované RT dramaticky zvýšena, což může vést k eradikaci tumorózní tkáně způsobem závislým na CD8 + T lymfocytech (29, 30).

Přesné postavení SBRT v léčbě rHNC není v současnosti jednoduché definovat. Anatomicky se jedná o velmi komplexní oblast s množstvím kritických orgánů, u nichž dosud nebyl stanoven toleranční limit pro vysokou dávku v jednotlivé frakci. Navíc používání levnějších techniky IMRT přineslo důkaz o dobré efektivitě v léčbě rHNC s akceptovatelným profilem toxicity (7, 8, 16, 17, 23, 24, 26).

Optimální dávka a frakcionační režim v léčbě rHNC s využitím SBRT jsou zatím předmětem klinického výzkumu. Dávka 35–45 Gy v 5 frakcích je asociována se signifikantním zlepšením LC i OS ve srovnání s dávkou < 30 Gy v 5 frakcích, při ideálním objemu tumoru < 25 cm³ (31). Při samotném procesu konturování je opět doporučena koregistrace s PET/CT za účelem precizní delineace GTV. Plánovací cílový objem je možné vytvořit přidáním koncentrického lemu velikosti 3–5 mm ke GTV, v závislosti na přesnosti denního nastavení používaného na jednotlivých pracovištích (21). V postoperační indikaci se SBRT nepoužívá; podmínkou její indikace je klinická přítomnost nemoci.

Výskyt závažné toxicity je při využití SBRT v léčbě rHNC velmi variabilní (0–30%), což zdůrazňuje potřebu pečlivé selekce pacientů (25). Riziko CABS představuje až 14–17% a je nejvyšší v případech kompletního zahrnutí arterie carotis do tumoru (5). Jednoduchou strategií pro snížení incidence CABS je v takových případech aplikace SBRT v dávce 35 Gy

v 4–6 frakcích ob den (32). Kromě vyššího rizika CABS je toxický profil SBRT v léčbě rHNC podobný jako při technice IMRT, s nejčastějším výskytem dysfagie, trizmu nebo závislosti na PEG (9, 10).

Stereotaktická ablativní radioterapie v léčbě rHNC v dávce 35–45 Gy v 5 frakcích nelepšuje celkové přežití ve srovnání s normofrakcionovanou IMRT, poskytuje podobné výsledky LC jako IMRT s velkou výhodou zkrácení celkové doby léčby (10), proto je v terapeutickém procesu a rozhodování o indikaci konkrétní techniky nezbytné zohlednit také preference a celkový stav pacienta, včetně jeho očekávané prognózy a délky života.

Reiradiace těžkými částicemi může usnadnit eskalaci dávky do oblasti tumoru za současného významného šetření OAR, ale jakékoliv doporučení pro rutinní využití v klinické praxi jsou velmi limitovány krátkým sledováním pacientů. Závažnou toxicitu při reiradiaci rHNC protony lze očekávat v 9–30% případů při mediánu sledování 13 měsíců v dostupných publikovaných jednoramenných studiích

Reiradiace s využitím těžkých částic

Ve srovnání s externími technikami ozařování na bázi fotonů je pro RT těžkými částicemi charakteristická specifická dávková distribuce, vyšší přenos lineární energie (linear energy transfer, LET) a vyšší relativní biologická efektivita (relative biological effectiveness, RBE). Hodnota RBE, běžně uváděna pro protonové záření, je $\sim 1,1$ (33), ale v praxi bývá aplikována dávka biologicky izoeffektivní s fotonovou léčbou, proto je jakákoliv definitivní radiobiologická výhoda protonů v této indikaci sporná. Obecně akceptovaná hodnota RBE pro uhlíkové ionty používané k léčebným účelům je odhadována přibližně na $\sim 2,5$ –3 (34). Komplexní poškození nádorové deoxyribonukleové kyseliny (deoxyribonucleic acid, DNA) je charakteristické pro hustě ionizující částice s vysokým LET a typicky vede k vytvoření shluků více typů lézí DNA v těsné blízkosti, což znemožňuje reparaci poškozené nádorové DNA (35). Vzhledem k ojedinělému mechanismu účinku tak lze očekávat i zlepšení terapeutických výsledků u radiorezistentních rHNC; především při terapii uhlíkovými ionty, jejichž RBE je vyšší.

Reiradiace těžkými částicemi může usnadnit eskalaci dávky do oblasti tumoru za současného významného šetření OAR, ale jakékoliv doporučení pro rutinní využití v klinické praxi jsou velmi limitovány krátkým sledováním pacientů. Závažnou toxicitu při reiradiaci rHNC protony lze očekávat v 9–30% případů při mediánu sledování 13 měsíců v dostupných publikovaných jednoramenných studiích

(25). Profil toxicity je podobný jako v případě technik fotonové RT s nejčastějším výskytem dysfagie, trizmu, závislosti na PEG nebo obrny hlavových nervů.

Předběžné výsledky reiradiace těžkými částicemi se zdají být příznivé z hlediska efektivity i toxického profilu (25), ale zatím nezdopovězená otázka pozdní toxicity, extrémně vysoká cena a nedostupnost této léčby v mnoha zemích znemožňují širší implementaci těchto technik do standardní klinické praxe.

Brachyterapie

Specifické fyzikální a dozimetrické charakteristiky BT s využitím fotonů umožňují aplikaci velmi vysoké dávky do oblasti tumoru nebo jeho lůžka při minimalizaci radiační zátěže okolním orgánům. Současné možnosti zahrnují podání BT samostatným intersticiálním (multikátetrová BT, permanentní implantace radioaktivních zrn) nebo intrakavitárním přístupem, nebo jako tzv. boost (dosycení dávky) po předchozí reiradiaci s využitím externího svazku (IMRT nebo SBRT).

V léčbě recidivujících malignit hlavy a krku může být pro vysoké riziko vzniku další recidivy BT indikována pooperačně, a to v případě pozitivních resekcí okrajů nebo přítomnosti minimálně jednoho z uvedených RF: vzdálenosti resekcí okraje < 5 mm, lymfangoinvaze, hloubky infiltrace > 5 mm nebo G3 (36). Při nemožnosti chirurgické léčby lze BT indikovat s kurativním záměrem u recidiv malého rozsahu (≤ 30–40 mm), které neinfiltrovají přilehlou kost, preferenčně jako BT s nízkým (low dose-rate, LDR BT) nebo pulzním dávkovým příkonem (pulsed dose-rate, PDR BT). Relativní kontraindikací BT představuje infiltrace gingivální sliznice pro těsnou blízkost přilehlé maxily nebo mandibuly (36).

Využití intersticiální BT u rekurentních nádorů hlavy a krku je velmi omezené a týká se především dutiny ústní, kde je dobrá dostupnost zavedení aplikátorů (rekurentní karcinomy spodiny ústní, těla a okraje jazyka, horního a dolního rtu, bukální sliznice) a velmi okrajově i karcinomů orofaryngu, konkrétně kořene jazyka (36). Dávka v postoperační indikaci nebo v případě indikace BT jako boostu pro předchozí zevní reiradiaci je typicky 16–24 Gy, v případě radikální BT je doporučena dávka 25–30 Gy při aplikaci LDR nebo PDR

BT. Doporučená dávka brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose-rate, HDR BT) bývá v případě neoperované recidivy 30–40 Gy (17).

Speciální pozornost musí být věnována brachyterapii rekurentního karcinomu nosohltanu, z důvodu zvláštních charakteristik tohoto onemocnění, odlišné etiologie a lepší prognózy. Existují data o vysoké efektivitě intersticiální BT ve formě permanentní implantace zlatých (198Au) nebo jodových zrn (125I) s příznivým profilem toxicity; léčba je ale vysoce specializovaná a omezena pouze na několik komplexních onkologických center ve světě (37, 38). Intrakavitární HDR BT s využitím speciálního balónkového aplikátoru, který se zavádí transnazálně do oblasti nosohltanu, je stále velmi doporučenou metodou léčby u povrchových, časně recidivujících, jakož i perzistujících karcinomů nosohltanu, které neinfiltrovají přilehlou kost (21). Standardní dávka s využitím tohoto způsobu HDR BT je 24 Gy ve 3 frakcích (39). Pozorované výsledky LC i OS po této léčbě významně převyšují všechny ostatní techniky, které lze v této indikaci zvážit (39, 40). Závažná toxicita intersticiální a intrakavitární brachyterapie při reiradiaci rekurentního karcinomu nosohltanu se vyskytuje přibližně v 26–29%, a její nejčastější formou je nekróza sliznice nosohltanu, recidivující epistaxe, bolesti hlavy a endokrinní abnormality vyplývající z poradiační hypofunkce hypofýzy (39, 40, 40).

Akceptovatelná morbidita a téměř nulová mortalita technik brachyterapie společně s nízkými ekonomickými náklady na léčbu (např. ve srovnání s protonovou RT nebo SBRT) by v budoucnu mohly vést k rozšíření těchto technik do klinické praxe i v centrech, kde dosud nejsou zaužívané.

Intraoperační reiradiace

Vzhledem k multifokální a infiltrativní povaze rHNC nemusí být záchranná chirurgická resekce dostatečnou intervencí a odstranění maligního tumoru, infiltrujiícího nervově-cévní krční struktury, je často nekompletní s přítomným makroskopickým reziduem, které je dobře vizualizovatelné přímo během operace. Ideální je doplňková léčebná metoda, která by zajistila prodloužení paliativního účinku chirurgického zákroku a zlepšila LC onemocnění. V této klinic-

ké situaci může být použita IORT, pokud je na daném pracovišti dostupná. Vyžaduje speciální přístrojové vybavení (například přenosný lineární urychlovač Mobetron™ v případě IORT elektrony, přítomnost radioaktivního zdroje na sále pro IORT HDR BT s adekvátním stíněním pro obě techniky) a přítomnost radiačního onkologa a klinického fyzika na operačním sále přímo během léčebné procedury.

Principem IORT je doručení jednorázové vysoké dávky RT (typicky 10–20 Gy), která svým odlišným radiobiologickým mechanismem může pomoci překonat radiorezistenci selektovaných nádorových buněk.

Nejčastější indikací IORT s využitím elektronů nebo HDR BT je izolovaná rekurence do oblasti krčních LU v perijugální nebo pretracheální oblasti, velmi omezeně ji lze indikovat u karcinomu laryngu (poškození přední komisy) nebo ústní spodiny (13, 14); krční struktury uložené ve větší hloubce jsou vzhledem k přítomné fibróze po předchozí RT obtížně přístupné, především pro aplikaci IORT elektrony pomocí rigidních tubusů. Závažné komplikace IORT se vyskytují přibližně v 33%, a to nejčastěji v podobě sekundárního hojení, tvorby píštělí a vzniku závažných infekcí v operačním poli, které mohou vést k významnému prodloužení celkové doby hospitalizace. Vzhledem k zanedbatelnému riziku mortality této léčebné intervence a její aplikaci v podobě jednorázové dávky je IORT velmi dobrou léčebnou metodou.

Závěr

Terapeutický poměr reiradiace recidivujících maligních nádorů hlavy a krku je dlouhodobě nepříznivý. Vzhledem k vysokému riziku závažné toxicity a nejistým léčebným výsledkům je nutné pečlivě zvážit každou indikaci reiradiace, ideálně v rámci multidisciplinárního týmu. S pacientem je nutné otevřeně komunikovat o všech potenciálních komplikacích této léčebné intervence. Speciální informovaný souhlas s jmenováním nejběžnějších nežádoucích účinků reiradiace a jejich očekávané pravděpodobnosti výskytu by měl být standardní součástí zdravotní dokumentace pacienta.

Tato práce byla vypracována s grantovou podporou Národního onkologického institutu (NOI) Slovenské republiky (20191111/SVKNOI/3) a Ministerstva zdravotnictví České republiky (RVO MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007; 19: 188–194.
2. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120: 1507–1513.
3. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 1292–1298.
4. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3556–3562.
5. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008; 30: 281–288.
6. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of radiation therapy oncology group protocol 9911. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4800–4805.
7. Curtis KK, Ross HJ, Garrett AL, et al. Outcomes of patients with locoregionally recurrent or new primary squamous cell carcinomas of the head and neck treated with curative intent reirradiation at Mayo Clinic. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 55.
8. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 399–409.
9. Cengiz M, Ozyigit G, Yazici G, et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 104–109.
10. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100: 595–605.
11. Seidensaal K, Harrabi SB, Uhl M, Debus J. Re-irradiation with protons or heavy ions with focus on head and neck, skull base and brain malignancies. *Br J Radiol.* 2020; 93(1107): 20190516.
12. Bhalavat R, Pareek V, Chandra M, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy in recurrent head and neck cancer: an effective salvage option. *J Contemp Brachytherapy.* 2018; 10(5): 425–430.
13. Schleicher UM, Phonias C, Spaeth J, et al. Intraoperative radiotherapy for pre-irradiated head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2001; 58(1): 77–81.
14. Lloyd S, Alektiar KM, Nag S, et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy: An American Brachytherapy Society consensus report. *Brachytherapy* 2017; 16(3): 446–465.
15. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96–10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 1299–1304.
16. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100: 586–594.
17. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 1211–1219.
18. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(30): 3365–3373.
19. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck* 2014; 36(9): 1349–1355.
20. Lee JY, Suresh K, Nguyen R, et al. Predictors of severe long-term toxicity after re-irradiation for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2016; 60: 32–40.
21. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology [online]. Head and Neck Cancers (Version 1.2021). Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
22. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5518–5523.
23. Merlotti A, Mazzola R, Alterio D, et al. What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of head and neck? A literature review according to PICO criteria. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 111: 20–30.
24. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100: 606–617.
25. Svajdova M, Dubinsky P, Kazda T. Radical external beam re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer: Critical review. *Head Neck* 2021; 43(1): 354–366.
26. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(3): 1083–1089.
27. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2847–2854.
28. Kim MS, Kim W, Park IH, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J.* 2015 Dec; 33(4): 265–275.
29. Macià I Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017; 22(2): 86–95.
30. Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114: 589–595.
31. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, et al. Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose-Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; S0360–3016(18)30107-X.
32. Yazici G, Sanli TY, Cengiz M, et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 242.
33. Paganetti H. Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2003; 2: 413–426.
34. Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin. Oncol.* 2003; 15: S23–S28.
35. Asaithamby A, Hu B, Chen DJ. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 8293–8298.
36. Strnad V. Treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer. Indications, technical aspects, and results of interstitial brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 2004; 180(11): 710–717.
37. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, et al. Long-term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2001; 91(6): 1105–1113.
38. Shen X, Li Y, Zhang Y, et al. An analysis of brachytherapy with computed tomography-guided permanent implantation of Iodine-125 seeds for recurrent nonkeratin nasopharyngeal carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 991–997.
39. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. Nasopharyngeal intracavitary brachytherapy: the controversy of T2b disease. *Cancer.* 2005; 104(8): 1648–1655.
40. Svajdova M, Sicak M, Dubinsky P, et al. Recurrent Nasopharyngeal Cancer: Critical Review of Local Treatment Options Including Recommendations during the COVID-19 Pandemic. *Cancers (Basel)* 2020; 12(12): E3510.