

Stereotaktická radioterapie CyberKnife: účinná a bezpečná modalita v léčbě relabujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku

Tomáš Blažek¹, Jana Jackaninová¹, Zuzana Čermáková¹, Lukáš Knybel¹, Jan Štembírek², Jakub Cvek¹

¹Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a LF OU, Ostrava

²Klinika ústní a čelistní chirurgie, Fakultní nemocnice Ostrava a LF OU, Ostrava

Management léčby lokoregionálních relapsů skvamózního karcinomu hlavy a krku představuje výzvy v klinické praxi vyžadující pokročilé léčebné přístupy a multidisciplinární spolupráci. Optimální strategie léčby zásadně ovlivňuje prognózu přežití pacientů. Lokální léčebné modalita mohou při správné indikaci dosahovat kurativních výsledků. Zásadní je přitom pečlivý výběr pacientů a zhodnocení klíčových faktorů, jako jsou velikost a lokalizace relapsu, charakteristiky primární léčby a časového intervalu do relapsu. Moderní techniky zevní radioterapie, jako je stereotaktická radioterapie pomocí přístroje CyberKnife, přináší nové terapeutické možnosti. Především u pacientů s menšími relapsy, pro které není vhodná záchranná chirurgická léčba.

Klíčová slova: stereotaktická radioterapie, reiradiace, skvamózní karcinom hlavy a krku, recidiva/relaps.

Stereotactic radiotherapy with the CyberKnife System: An Effective and safe modality in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Treatment of locoregional recurrences of squamous cell carcinoma of the head and neck represents a challenge in clinical practice requiring advanced therapeutic approaches and multidisciplinary collaboration. The optimal treatment strategy has a significant impact on the prognosis of patient survival. Choosing the appropriate local treatment modality can lead to excellent results with curative effect. However, careful patient selection and evaluation of key factors such as size and location of recurrence, primary treatment characteristics and time to recurrence are important. Modern external beam radiotherapy techniques, such as stereotactic radiotherapy on CyberKnife system, offer new therapeutic options. Particularly for patients with low-volume recurrences for whom salvage surgery is not appropriate.

Key words: stereotactic radiotherapy, reirradiation, head and neck squamous cell carcinoma, recurrence/relapse.

Úvod

Navzdory pokrokům v multimodální léčbě skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) zůstávají dlouhodobé výsledky kurativní terapie neuspokojivé. Vyšší výskyt lokoregionálních recidiv a sekundárních nádorů, které jsou hlavní příčinou úmrtí pacientů, svědčí o nedostatečné účinnosti léčebných postupů. Abúzus alkoholu a nikotinu, spolu s absencí funkční-

ho screeningového programu, jsou jednou z hlavních příčin vzrůstající incidence a diagnostiky pokročilých stadií (1). Samostatnou skupinu tvoří pacienti s orofaryngeálními karcinomy, u kterých dochází k nárůstu incidence v souvislosti s pandemií infekce lidským papilomavirem (HPV) (2, 3). Podobně jako u HPV negativních karcinomů, ani u této varianty není k dispozici účinný screeningový

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

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*. 2025;19(4):237-242

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.044>

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 6. 5. 2025

MUDr. Tomáš Blažek, Ph.D.

tomas.blazek@fno.cz

program, což opět vede k častější diagnostice pokročilých stadií onemocnění. Právě pokročilé stadium onemocnění představuje silný negativní prognostický faktor, ovlivňující úspěšnost léčby u obou histologických variant. Riziko relapsu u HPV negativních HNSCC ve stadiu III a IV dosahuje během prvních dvou let po ukončení kurativní léčby 40–70 % (4). HPV asociované karcinomy vykazují příznivější výsledky, nicméně riziko selhání léčby u pokročilých stadií je jen o polovinu nižší ve srovnání s HPV negativními karcinomy (5). Léčba lokoregionálních relapsů onemocnění je tak častým klinickým scénářem a představuje terapeutické výzvy. Zejména v případech menších, solitárních, dobře ohraničených relapsů, kde má sekundární, tj. záchranná léčba kurativní potenciál. Ve srovnání s primární léčbou je však spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, který vyplývá z kumulativního efektu toxicity primární a záchranné léčby. Proto je při plánování strategie léčby klíčové posouzení únosnosti léčby, tzn. balancování její agresivity a míry nežádoucích účinků v kontextu fyzických rezerv pacienta a očekávané délky přežití. V posledních letech stále přibývá publikovaných studií, které potvrzují účinnost speciálních technik radioterapie (RT), jako je stereotaktická radioterapie (SBRT), v léčbě recidivujících nádorů napříč spektrem jednotlivých diagnóz (6, 7, 8). V kontextu těchto výsledků lze proto zvážit zařazení SBRT do léčebných algoritmů u pacientů s lokoregionálními relapsy HNSCC. Především u pacientů, kteří nemohou postoupit chirurgickou resekci z důvodu komorbidit, celkového stavu nebo lokalizace relapsu a rizika nedosažení radikální resekce. Indikace však podléhá specifickým požadavkům a vyžaduje odborné a technické zázemí. Těmto požadavkům vyhovuje ozáření pomocí přístroje CyberKnife, který byl navržen pro pokročilé techniky SBRT. Právě technika SBRT – CyberKnife otevírá nové možnosti v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC.

Specifika a požadavky pro radioterapii lokoregionálních relapsů HNSCC

Léčba lokoregionálních relapsů HNSCC s využitím RT (reiradiace) je výrazně ovlivněna charakterem předchozí terapie. Až v 85 % případů je RT součástí primárního léčebného

protokolu v kurativní nebo adjuvantní indikaci (7). Recidiva onemocnění je nejčastěji lokalizována v oblasti ozáření během primární RT. V kombinaci s intimním vztahem k rizikovým orgánům (mícha, mandibula, konstriktory faryngu etc.) reiradiace (reRT) zvyšuje riziko komplikací a orgánové dysfunkce. Současně nesmí být reRT indikována v intervalu kratším než 6 měsíců od primární RT z důvodů rizika vysoké toxicity a poškození tkání. Výběr techniky reRT proto hraje klíčovou roli pro dosažení terapeutického účinku a minimalizaci nežádoucích účinků. Konvenční techniky, jako je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), lze sice využít, jejich aplikace však naráží na technické limity vyplývající z jejich použití v rámci primární léčby. Opětovné použití identické techniky obvykle nepřináší výhody v optimalizaci dávkové distribuce, tzn. eskalaci dávky v oblasti tumoru a minimalizaci ozáření rizikových orgánů. Preferovány jsou proto alternativní, tzv. nekoplanární techniky zevní radioterapie, využívající doručení dávky záření z více rovin. Tyto specifické požadavky splňují techniky stereotaktické radioterapie, zejména SBRT na přístroji CyberKnife (9, 10, 11). Koncept SBRT cílí na ozáření nádorů složitých tvarů, lokalizovaných v těsné blízkosti rizikových struktur a orgánů. Hlavními výhodami této techniky je rychlost a přesnost neinvazivního doručení radiobiologicky efektivní dávky záření. Celková doba léčby zpravidla nepřesahuje 2 týdny, přičemž dávka záření je aplikována ve 3–10 frakcích. Tento způsob hypofrakcionace, společně s nekoplanárním uspořádáním ozářovacích polí, umožňuje vytvářet strmé dávkové gradienty, cíleně eskalovat dávku záření v oblasti nádoru a zároveň šetřit zdravé tkáně a rizikové orgány. Díky neinvazivní povaze techniky ji lze použít i u pacientů s horším výkonostním stavem, kteří nemohou podstoupit invazivní zákroky v anestezii.

Stereotaktická radioterapie na přístroji CyberKnife

Přístroj CyberKnife je robotický systém, navržený speciálně pro provádění pokročilých technik SBRT. Konstrukce lineárního urychlovače umístěného na robotickém rameni umožňuje otáčení ramene kolem pacienta a ozářování jeho objemu v širokém rozsahu stupňů volnosti, optimalizaci geometrie svazku a generování

strmých gradientů dávky. Díky tomu lze velmi přesně eskalovat dávku v oblasti nádoru, aniž by se neadekvátně zvýšila toxicita léčby. Zároveň dokáže přístroj monitorovat pohyby ozářované oblasti a na jejich základě upravovat geometrii svazku, čímž zajišťuje maximální přesnost při doručení dávky záření.

Zkušenosti z Centra stereotaktické radioterapie FNO Poruba

Onkologická klinika FNO a Centrum stereotaktické radioterapie má dlouholeté zkušenosti v oblasti stereotaktické radioterapie s využitím přístroje CyberKnife (SBRT-CK). V rámci výzkumných projektů byla v klinické studii hodnocena možnost využití SBRT-CK v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC (9).

Materiál a metody

Monocentrická kohortová studie, schválená etickou komisí, byla zahájena 5. března 2011 ve FNO Poruba. Studie probíhala na Onkologické klinice ve spolupráci s Klinikou ústní a čelistní chirurgie a Klinikou otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Časné výsledky studie byly publikovány v dubnu 2015. Aktualizované dlouhodobé výsledky byly prezentovány na 16. pražském mezioborovém kolokviu PragueONCO 30. ledna 2025.

Pacienti

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 18 až 80 let, ve výkonostním stavu ECOG 0–2 s histologicky verifikovaným, lokálním nebo regionálním relapsem HNSCC po předchozí kurativní léčbě zahrnující radioterapii a chirurgii. Dále byli zařazováni také pacienti, dříve léčení pro relaps onemocnění systémovou chemoterapií (cis-platina + 5-fluorouracil) s efektem stabilizace nebo parciální regrese. Mezi vyřazující kritéria ze studie patřila technická operabilita relapsu, interval mezi primární RT a reiradiací < 6 měsíců, proveditelnost ozáření relapsu pomocí intersticiální brachyterapie a odlišný histologický typ, než je skvamózní karcinom hlavy a krku, tzn. maligní melanom, lymfom nebo metastázy nádorů jiných lokalit.

Léčebný protokol

Pacienti absolvovali plánovací CT a MR vyšetření. Ozářovaná poloha byla vleže na

zádech s imobilizací hlavy a krku pomocí termoplastické fixační masky. Cílový ozařovaný objem zahrnoval lokální nebo regionální relaps, definovaný na základě CT a MR nálezu jako GTV (gross tumor volume) s přidaným izometrickým lemem 3 mm, vytvářejícím PTV (planning target volume). Léčba probíhala na přístroji CyberKnife brzdovým fotonovým zářením o energii 6 MV. Ozařovací plány byly neizocentrické a nekoplanární, optimalizované pro splnění parametru 95% pokrytí PTV předepsanou dávkou. Dávkový režim zahrnoval 42–54 Gy ve 14–18 frakcích, aplikovaných dvakrát denně s dávkou 3 Gy/frakci v odstupu minimálně 6 hodin. Výše dávky byla volena v závislosti na lokalizaci a velikosti relapsu. Celková délka léčby trvala 7–9 dnů.

Ke kontrole přesnosti doručení dávky záření bylo použito online navádění podle kostních struktur (báze lební nebo krční páteře) dvojicí ortogonálních rentgenových snímků, opakovaných v průběhu ozařování.

Dispenzarizace

Po dokončení léčby byli pacienti dispenzarizováni na Onkologické klinice FNO ve spolupráci s odbornými ambulancemi v pravidelných tříměsíčních intervalech. Dispenzární kontroly zahrnovaly fyzikální a endoskopické vyšetření, zobrazovací vyšetření (CT) a základní laboratorní vyšetření. Součástí kontrol bylo také hodnocení akutní a pozdní toxicity léčby. Akutní toxicita byla charakterizována nežádoucími účinky, které se objevily během ozařování a trvaly nejpozději do 90 dnů po jeho ukončení.

Cíle studie

Primárním cílem studie byla lokální kontrola (LC), definovaná obdobím od zahájení reRT do data první dokumentované progresse onemocnění na základě zobrazovacího nebo fyzikálního vyšetření. Mezi sekundární hodnocené veličiny se řadily celkové přežití (OS) a bezpečnost léčby. Parametr OS byl počítán od data stanovení diagnózy až do data úmrtí z jakýchkoliv příčin. Bezpečnost se hodnotila podle škály RTOG/EORTC pro akutní i pozdní toxicitu.

Výsledky

V období od 5. března 2011 do 3. prosince 2018 bylo do klinické studie zařazeno cel-

kem 74 pacientů s lokoregionálně relabujícími HNSCC po předchozí primární kurativní léčbě. Zastoupení mužů ve studii bylo 56 (75,6%) v porovnání s 18 (24,4%) ženami. Kohorta zahrnovala výhradně pacienty s iniciálně pokročilým stadiem onemocnění, konkrétně stadiem IV u 56 (75,7%) pacientů a stadiem III u 18 (24,3%) pacientů. V případě relapsů převažovaly lokální relapsy nad regionálními či lokoregionálními, konkrétně v 55 (77%) oproti 17 (23%) případům. Primární RT byla indikována s kurativním záměrem u 61 (82,4%) pacientů a s adjuvantním záměrem jako součást multimodální léčby u 13 (17,6%) pacientů. Systémovou chemoterapii (cis-platina + 5-fluorouracil) podstoupilo před zahájením SBRT 18 (24,3%) pacientů. Efekt chemoterapie v podobě parciální regrese byl dosažen u 10 (55,5%) pacientů, zatímco u 8 (44,4%) pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Objem ozařovaného relapsu se pohyboval v rozmezí 12,9 cm³ až 192,7 cm³,

s mediánem 52 cm³. Všichni pacienti dokončili léčebný protokol podle plánu a absolvovali předepsané frakce SBRT.

Medián délky trvání jedné frakce byl 28 min. (rozmezí 17–52 min.). Detailní popis klinicko-patologických charakteristik souboru je uveden v Tabulce 1.

Lokální kontrola (LC)

Ozaření lokoregionálních relapsů technikou SBRT na přístroji CyberKnife vedlo k 53% úspěšnosti dosažení lokální kontroly během prvních 6 měsíců po léčbě. V následujících 12 a 24 měsících došlo k poklesu hodnoty na 28% a 18,5%. Čtyři roky po léčbě zůstalo 10% pacientů bez progresse nádoru v ozařované oblasti. Kombinace faktorů stadia III, objemu nádoru menšího než 40 cm³ a operace jako součást primární kurativní léčby byla spojena s příznivými výsledky, tj. dosažením nejlepší lokální kontroly.

Tab. 1. Klinicko-patologické charakteristiky kohorty pacientů

Charakteristika		Počet pacientů (%)
Pohlaví	Muži	56 (75,6)
	Ženy	18 (24,4)
Věk	< 62 let	31 (42)
	≥ 62 let	43 (58)
PS	< 1	15 (20)
	≥ 1	59 (80)
Stadium onemocnění	III	18 (24,3)
	IV	56 (75,7)
Primární lokalita nádor	Dutina ústní	28 (37,8)
	Orofarynx	22 (29,7)
	Larynx	20 (27)
	Hypofarynx	4 (5,5)
Status HPV	Negativita	67 (90,5)
	Pozitivita	7 (9,5)
Indikace primární RT	Kurativní*	61 (82,4)
	Adjuvantní**	13 (17,6)
Typ relapsu	Lokální	57 (77)
	Regionální/lokoregionální	17 (23)
Objem relapsu	< 20 cm ³	6 (8,1)
	> 20 ≤ 40 cm ³	20 (27,1)
	> 40 ≤ 80 cm ³	26 (35,1)
	> 80 cm ³	22 (29,7)
Dávka SBRT-CK	42 Gy/14 frakcí á 3 Gy BID	8 (11)
	48 – 54 Gy/16–18 frakcí á 3 Gy BID	66 (89)
Interval mezi reiradiací	< 24 měsíců	24 (32,4)
	≥ 24 měsíců	50 (67,6)
Přechozí léčba CHT (4–6 cyklů cDDP + 5FU)	Ano	18 (24,3)
	Ne	56 (75,7)

PS – výkonnostní stav, perforance status; HPV – lidský papilomavirus; RT – radioterapie; M – medián, objem relapsu – 53 cm³; SBRT – stereotaktická radioterapie na CyberKnife; Gy – jednotka absorbované dávky záření; BID – bis in die, 2x denně; CHT – chemoterapie; cDDP – cis-platina; 5FU – 5-fluorouracil; * – dávka z kurativní RT – 70 Gy/35 frakcí nebo 72,5 Gy/50 frakcí; ** – dávka z adjuvantní RT – 60 – 66 Gy/30–32 frakcí

Celkové přežití (OS)

Během mediánu doby sledování 36 měsíců došlo ve studii k 37 úmrtím pacientů. Míra přežití v jednotlivých letech dosahovala: 2 roky OS – 68,5 %, 3 roky OS – 50 % a 5 let OS – 30 %. Multivariační analýza identifikovala následující prognostické faktory příznivého přežití s jejich příslušnými upravenými poměry rizika: objem nádoru < 40 cm³; aHR = 0,85 (95% CI: 0,28–0,94), výkonnostní stav PS ≤ 1; aHR = 0,46 (95% CI: 0,13–0,83). Naopak nebyl pozorován efekt lokality primárního nádoru, statusu HPV, typu relapsu (lokální vs. regionální) ani použití systémové chemoterapie před SBRT na celkové přežití pacientů.

Toxicita léčby

Všichni pacienti dokončili úspěšně léčbu dle protokolu bez přerušení. Z pohledu akutní (časné) radiační toxicity byla tolerance léčby dobrá, žádný pacient nezemřel na následky časné toxicity. Nejčastěji se akutní toxicita manifestovala ve formě radiační mukozitidy a dermatitidy. Mukozitida 3. stupně podle klasifikace RTOG/EORTC se vyskytla u 35 (37 %) pacientů s maximální délkou trvání 4 týdnů. Dvanáct (16 %) z těchto pacientů vyžadovalo hospitalizaci s parenterální aplikací krystaloidů, antibiotik a antimykotik. Dermatitida se manifestovala maximálně druhým stupněm dle klasifikace RTOG/EORTC u 41 (55,4 %) pacientů.

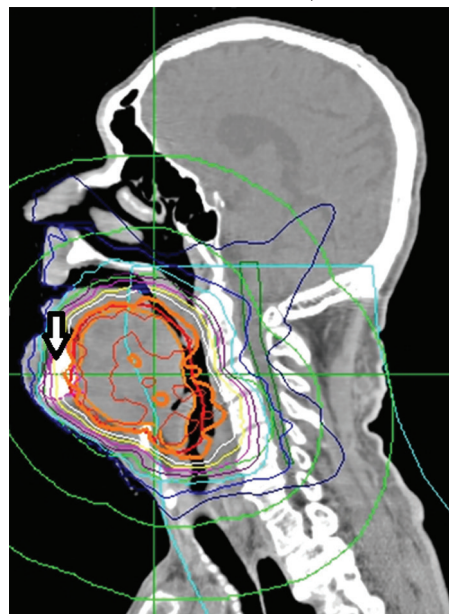
Pozdní toxicita léčby, hodnocená s odstupem více než 90 dnů po ukončení SBRT, se vyznačovala charakteristickými klinickými projevy. Podrobněji jsou její projevy uvedeny v tabulce 2. Dysfagický syndrom byl nejčastější komplikací spojenou s léčbou. Intolerance nebo limitace perorálního příjmu stravy a tekutin s nutností alimentace pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie se vyskytovala u 18 (24,3 %) pacientů.

Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem byla kontraktura čelisti, konkrétně trismus, který se objevil u 9 (12 %) pacientů. Obě toxicity byly vyjádřeny u pacientů s objemnými tumory (78,5–192,7 cm³), které infiltrovaly laryngo-faryngeální přechod, konstriktory faryngu a mastikatorní svaly (Obr. 1). Závažným nežádoucím účinkem léčby, zaznamenaným ve studii, bylo terminální vykrvácení. Tento

Tab. 2. Pozdní toxicita léčby dle klasifikace RTOG/EORTC

Orgán	Stupně toxicity	Počet pacientů (%)
Kůže	≤ 3	72 (97,3)
	> 3	2 (2,7)
Podkoží	1–2	66 (89,2)
	3	6 (8,1)
	4	2 (2,7)
Larynx (tracheostoma)	3	2 (2,7)
Jícen (tracheoezofageální píštěl)	4	1 (1,3)
ACI (terminální vykrvácení)	4	4 (5)
Mandibula	4	1 (1,3)

Obr. 1. Reprezentativní plán pro stereotaktickou radioterapii na přístroji CyberKnife. Na sagitálním snímku je červenou linií zobrazen lokální relaps skvamózního karcinomu dutiny ústní masivně infiltrující svaly spodiny dutiny ústní, žvýkácké svaly, epiglottis a konstriktory faryngu. Dávková distribuce zohledňuje pokrytí nádoru (oranžová linie – 78 % izodózy) při současné minimalizaci dávky do oblasti míchy (tmavě zelená struktura v páteřním kanálu) a dolní čelisti (označená šipkou)

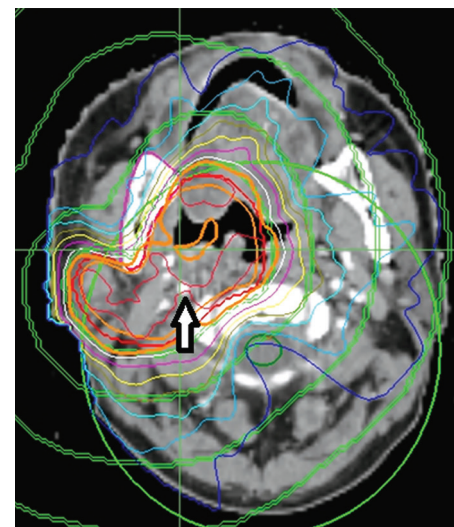


typ toxicity se manifestoval u 4 (5 %) pacientů. Ve všech případech šlo o pokročilý, objemný nádorový relaps (88,7–145,8 cm³), povrchově ulcerovaný a infiltrující karotický cévní svazek se zavzetím > 180° obvodu vnitřní karotidy (ACI) (Obr. 2).

Diskuze

Výsledky klinické studie provedené na Onkologické klinice FNO potvrdily účinnost stereotaktické radioterapie na přístroji CyberKnife v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC a rozšiřují tak současné terapeutické možnosti. Lokální kontrola dosažená ve studii byla uspokojivá navzdory nepříznivým klinicko-patologickým charakteristikám ko-

Obr. 2. Reprezentativní plán pro stereotaktickou radioterapii na přístroji CyberKnife. Na axiálním snímku je červenou linií zobrazen lokální relaps skvamózního karcinomu orofaryngu infiltrující konstriktory faryngu a cévní svazek s pravostrannou krkavicí. Dávková distribuce zohledňuje pokrytí nádoru (oranžová linie – 77 % izodózy). Součástí ozařovaného objemu je krční cévní svazek s infiltrací ACI nádorem > 180° svého obvodu (označená šipkou). V rámci optimalizace dávkové distribuce jsou šetřeny rizikové orgány: mícha (tmavě zelená struktura v páteřním kanálu) a dolní čelisti (ohraňovaná světle fialovou čarou)



horty pacientů. Jedna třetina pacientů ve studii zůstala bez lokální progresy po dobu jednoho roku od ukončení SBRT-CK. Mezi faktory, asociované s příznivou lokální kontrolou, byly identifikovány objem relapsu menší než 40 cm³ a operace jako součást primární multimodální léčby. Právě kombinace těchto faktorů při indikaci léčby se jeví jako klíčová pro předpoklad dosažení optimální kontroly onemocnění.

Výsledky celkového přežití ve studii byly negativně ovlivněny zastoupením převážně pokročilých stadií onemocnění (III a IV), výkonnostním stavem pacientů a velikostí objemu relapsů. Navíc byly tyto tři faktory potvrzeny jako statisticky významné predik-

tory kratšího přežití. V kombinaci s faktory ovlivňujícími lokální kontrolu je lze efektivně využít k personalizovanému přístupu při definování cílové skupiny pacientů, u nichž lze očekávat dosažení nejvyššího efektu léčby.

Léčba byla pacienty všeobecně dobře tolerována. Zkrácený režim RT umožnil rychlý nástup účinku a úlevu od příznaků bez nadměrného zvýšení toxicity. Z pohledu časné radiační toxicity si 63 % pacientů vystačilo s běžnou podpůrnou léčbou a nebyla nutná intenzivní intervence. Četnost pozdních nežádoucích účinků SBRT-CK byla relativně nízká. Závažné, život ohrožující komplikace, jako jsou terminální krvácení z karotidy, píštěle a nekrózy, se manifestovaly maximálně u 1,3–5 % pacientů. Ve všech těchto případech byly identifikovány společné rizikové faktory: objem nádorové infiltrace, povrchová ulcerace nádoru a poškození více než 180° obvodu vnitřní karotidy.

Nejčastější komplikací byl dysfagický syndrom, ovšem v případě tohoto typu toxicity je obtížné prokázat přímou souvislost s účinky léčby (SBRT-CK). Vzhledem k tomu, že se jednalo o objemné relapsy onemocnění, infiltrující mastikatorní svaly a konstriktory faryngu, byla dysfagie z velké části způsobena samotnou nádorovou infiltrací.

Účinnost SBRT-CK v léčbě relabujících HNSCC byla hodnocena v dalších klinických studiích, které stejně jako studie ve FNO potvrdily její bezpečného použití v této indikaci. V roce 2011 Rwigema a spol. publikovali výsledky studie u 96 pacientů, kteří podstoupili léčbu SBRT-CK pro relaps HNSCC po předchozí kurativní radioterapii. Lokální kontroly onemocnění bylo dosaženo v 51,9–69,4 % případů během prvního roku po léčbě. Pozdní toxicita stupně ≥ 3 se objevila u 3,1 % pacientů. Tyto výsledky byly potvrzeny pro velikost ozařovaného objemu $\leq 25 \text{ cm}^3$ (12). Autoři, stejně jako v naší studii, potvrdili prognostický vliv objemu ozařovaného relapsu. Cengiz a spol. hodnotil bezpečnost SBRT-CK u 46 pacientů s relabujícím HNSCC. Do studie byli zařazeni kromě pacientů se skvamózním karcinomem také pacienti s nazofaryngeálními karcinomy (32,6 %). Lokální kontrola onemocnění v prvním roce po reiradiaci dosahovala 41 %, což

je srovnatelné s výsledky naší studie i studií Rwigema. Naopak pozdní toxicita, konkrétně krvácení z karotidy, byla výrazně vyšší, dosahující hodnoty 15,2 %. Dozimetrická analýza u těchto případů odhalila dva rizikové faktory: obkroužení ACI nádorem $> 180^\circ$ a ozáření tepny plnou předepsanou dávkou 30 Gy v 5 frakcích (13).

Kromě technik SBRT jsou v léčbě lokoregionálních relapsů HNSCC využívány další modalita jako brachyterapie (BRT) a záchranná chirurgie. Brachyterapie je blízká konceptu SBRT ve svých fyzikálních aspektech, zejména v přesném dodání vysoké dávky záření do oblasti nádoru při minimálním ozáření okolních tkání pomocí strmých dávkových gradientů. Výsledky klinických studií potvrdily účinnost BRT u pacientů s relapsy v oblasti kořene jazyka, bukalní sliznice nebo izolovaných uzlinových relapsů. Zařazení pacientů do studií bylo podmíněno technickou náročností výkonu, jeho invazivitou a celkovým stavem pacientů, umožňujícím podstoupit léčbu. Ve srovnání se SBRT dosáhla BRT lepší lokální kontrola v prvních dvou letech (58–69 %). Současně však byla léčba doprovázena vyšším výskytem pozdních komplikací. Až u 30 % pacientů byly pozorovány ulcerace, těžká fibróza, osteonekróza, dysfagie $\text{gr.} \geq 3$. Riziko krvácení z karotidy bylo 1,8–7 % (14, 15).

V protikladu k neinvazivním a semiinvazivním technikám radioterapie se nachází záchranná chirurgie jako invazivní léčebná modalita. V současnosti je považována za zlatý standard v léčbě lokoregionálních relapsů.

Metaanalýza Elberse et al. prokázala jednoznačný efekt této modality na celkové přežití u pacientů s recidivujícím HNSCC, které v 5 letech dosahovalo 37 % (16). Podobné výsledky publikovali i další autoři (17, 18). Ačkoli chirurgická léčba dosahuje ve srovnání se SBRT a BRT lepších výsledků v parametru celkového přežití, její použití je limitováno technickou náročností, přičemž pouze 20–40 % relapsů lze považovat za resekabilní. Kromě toho invazivní charakter léčby vyžaduje dobrý celkový stav pacienta a schopnost podstoupit výkon v anestezii. Spektrum nežádoucích účinků se nepatrně

odlišuje od obou radioterapeutických technik. Nejčastěji po léčbě dochází k tvorbě fistul (33 %), raných infekcí a dehiscencí (24 %), nekrotizací lalokových plastik (3 %). Pooperační mortalita dosahuje 1 % (16).

Předmětem dalšího výzkumu zůstává hodnocení efektu kombinace SBRT se systémovou terapií. V naší studii nebyl potvrzen přínos sekvenčního podání systémové chemoterapie (cis-platiny a 5-fluorouracilu) následovaného léčbou relapsů pomocí SBRT-CK. V minulosti jedna retrospektivní studie zaznamenala přínos kombinace SBRT a cetuximabu, který vedl ke zlepšení celkového přežití o 9,7 měsíce (10). Současný standard systémové léčby HNSCC však vychází ze studie KEYNOTE-048 s inhibitory kontrolních bodů (19). Právě ovlivnění imunitních interakcí v nádorovém prostředí pomocí SBRT-CK v kombinaci s efektem inhibitorů kontrolních bodů by mohlo přispět k zlepšení výsledků léčby. V současnosti zůstává tato hypotéza nejednoznačně podložená, přičemž klinické studie přinášejí rozporuplné výsledky (20).

Mezi hlavní limitace naší studie patří její retrospektivní charakter, velikost souboru pacientů a zkrácení při výběru pacientů dle kritérií pro jejich zařazení. Do studie byli zařazeni převážně pacienti s pokročilými stadii onemocnění a většími objemy relapsů, pacienti v horším výkonnostním stavu, kteří byli léčeni multimodálními postupy. Užší výběrová kritéria by mohla vést k vyšší relevantnosti výsledků.

Závěr

Stereotaktická radioterapie na přístroji CyberKnife představuje účinnou modalitu pro léčbu lokoregionálních relapsů HNSCC, u nichž nelze provést záchrannou chirurgickou resekci. Díky krátké době léčby je dosaženo rychlého efektu a ústupu obtíží. Přesto zůstává prognóza vzhledem k biologické povaze onemocnění nepříznivá. Při indikaci je nezbytné posouzení klíčových parametrů pro dosažení optimálních výsledků a minimalizaci pozdní toxicity. Ideálním kandidátem je pacient ve výkonnostním stavu PS 0–1 s objemem recidivy do 40 cm^3 po primární chirurgické léčbě.

LITERATURA

1. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, et al. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Medical Sciences*. 2023;11:42. <https://doi.org/10.3390/medsci11020042>.
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus – Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JCO*. 2015;33:3235-3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>.
3. Hobbs CGL, Sterne JAC, Bailey M, et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2006;31:259-266. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01246.x>.
4. Abrahão R, Perdomo S, Pinto LFR N, et al. Predictors of Survival After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in South America: The InterCHANGE Study. *JCO Global Oncology*. 2020;486-499. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00014>.
5. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human Papillomavirus and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Recent Evidence and Clinical Implications. *J Dent Res*. 2009;88:300-306. <https://doi.org/10.1177/0022034509333371>.
6. Franzese C, Louie AV, Kotecha R, et al. Stereotactic Body Radiation therapy for Liver Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis With International Stereotactic Radio-surgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Practical Radiation Oncology*. 2025;15:e172-188. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2024.09.011>.
7. Gordon K, Smyk D, Gulidov I, et al. An Overview of Head and Neck Tumor Reirradiation: What Has Been Achieved So Far? *Cancers*. 2023;15:4409. <https://doi.org/10.3390/cancers15174409>.
8. De La Pinta C. SBRT in non-spine bone metastases: a literature review. *Med Oncol*. 2020;37:119. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01442-1>.
9. Cvek J, Kubes J, Skacelikova E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy with concomitant integrated boost of 70–75 Gy in 5 weeks for advanced head and neck cancer: A phase I dose escalation study. *Strahlenther Onkol*. 2012;188:666-670. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0128-x>.
10. Heron DE, Rwigema J-CM, Gibson MK, et al. Concurrent Cetuximab With Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Single Institution Matched Case-Control Study. *American Journal of Clinical Oncology*. 2011;34:165-172. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181dbb73e>.
11. 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2021;110:137-146. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.044>.
12. Rwigema J-CM, Heron DE, Ferris RL, et al. The Impact of Tumor Volume and Radiotherapy Dose on Outcome in Previously Irradiated Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *American Journal of Clinical Oncology*. 2011;34:372-379. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181e84dc0>.
13. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, et al. Salvage Reirradiation With Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Recurrent Head-and-Neck Tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;81:104-109. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.027>.
14. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001;51:354-362. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01637-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01637-6).
15. Breen W, Kelly J, Park HS, et al. Permanent Interstitial Brachytherapy for Previously Irradiated Head and Neck Cancer. *Cureus*. 2018. <https://doi.org/10.7759/cureus.2517>.
16. Elbers JBW, Al-Mamgani A, Van Den Brekel MWM, et al. Salvage Surgery for Recurrence after Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol--Head Neck Surg*. 2019;160:1023-1033. <https://doi.org/10.1177/0194599818818443>.
17. Bachar GY, Goh C, Goldstein DP, et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:295-301. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1070-0>.
18. Maruo T, Zenda S, Shinozaki T, M, et al. Comparison of salvage surgery for recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50:288-295. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz176>.
19. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *JCO*. 2023;41:790-802. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
20. Spaas M, Sundahl N, Kruse V, et al. Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023;9:1205. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2132>.