

Reiradiace nádorů ORL oblasti. Má smysl?

– Zkušenosti a výsledky léčby z ÚRO 1. LF UK a FNB od r. 2003 do r. 2023

Antonín Vrána¹, Tereza Drbohlavová¹, Jana Vránová², Miloslav Pála¹

¹Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka, Tele-radioterapeutické oddělení, Praha

²Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Reiradiace nádorů hlavy a krku představuje obtížnou kapitolu v léčbě těchto nádorů. Největší výzvou je vejít se do úzkého terapeutického poměru, abychom pacientům prospívali a nezatěžovali je další, někdy i život ohrožující toxicitou onkologické léčby. Často se však jedná o jedinou léčebnou modalitu, kterou jsme schopni dosáhnout nebo se pokusit o dlouhodobější kontrolu navrátilivšího se nádorového onemocnění ORL oblasti. Zejména tam, kde se nelze uchýlit k záchrannému chirurgickému výkonu. U pacientů s recidivou nádoru v oblasti hlavy a krku po primární radikální nebo po pooperační radioterapii ve výborném klinickém stavu se můžeme pokusit o souběžné opakované ozařování se systémovou léčbou (chemoterapií či v odůvodněných případech nejlépe imunoterapií), a tím ještě zlepšit kontrolu onemocnění.

Ve vybraných případech, kde vyhovuje velikost nádoru či lokalizace recidivy, lze zvážit aplikaci cílené stereotaktické radioterapie či brachyradioterapie. Naopak minimálně v případech, kdy nejsme konvenční fotonovou radioterapií schopni bezpečně dodat opakovanou smysluplnou dávku záření do cílové oblasti, přichází ke slovu částicová radioterapie těžkými ionty (protony, uhlíkové ionty) díky svým odlišným fyzikálním vlastnostem. Tato se v retrospektivních analýzách jeví jako nejúčinnější a nejbezpečnější metoda reiradiace u rozsáhlejších recidiv nádorů hlavy a krku.

V této práci přinášíme retrospektivní analýzu re-radioterapií léčených pacientů s rekurentními nádory hlavy a krku na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a FNB v letech 2003–2023. Zhodnotili jsme 1leté a 2leté celkové přežívání našich pacientů od ukončení re-RT (35,5 %, respektive 23 %), 1leté a 2leté OS od diagnózy relapsu (50 %, resp. 27 %). Medián přežívání byl od ukončení re-RT 7,32 měsíce a od dg. relapsu 12 měsíců. Četnost odpovědi (response rate) byla 60,8 %. Zaměřili jsme se i na četnost výskytu závažné $\geq$ Gr. 3 toxicity reiradiace dle RTOG a její souvislost s délkou přežívání.

Klíčová slova: reiradiace, nádory hlavy a krku, metody reiradiace, toxicita re-radioterapie, záchranná chirurgická resekce.

Head and Neck carcinoma reirradiation. Does it make sense?

– Experience and results of the treatment between years 2003 and 2023 from Radiation oncology dep., University Hospital Bulovka, Prague

Head and neck cancer reirradiation represents difficult chapter in treatment of these malignancies. The biggest challenge is to reach narrow therapeutic window and to help our patients and not to harm them. But often it is the only therapeutic modality which we can use to achieve long term control of oncological disease. Especially in cases where we cannot use salvage surgical resection. Patients with recurrent head and neck cancer in very good performance status can be also treated by systemic therapy (chemotherapy and in reasonable cases by immunotherapy).

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):198-203

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.037>

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2025

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2025

MUDr. Antonín Vrána

antonin.vrana@bulovka.cz

In certain cases where the volume and localization of recurrence allow Stereotactic body radiotherapy or Brachyradiotherapy can be used. There are also clinical situations where we are not able to achieve safe reasonable radiotherapy dose. In these cases we should apply particle radiotherapy. Due to results of retrospective analysis it could be the best method how to treat larger recurrences. This work shows the retrospective analysis of reirradiation on Radiation oncology department of University Hospital Bulovka between years 2003 and 2023. We evaluated 1-year overall survival and 2-year OS from the reirradiation end (35,5 % and 23 % respectively), 1-year OS and 2-year OS from the relapse diagnosis (50 % and 27 % respectively). Median survival was 7,32 months from re-radiotherapy and approximately 12 months from relapse. Response rate was 60,8 %. We aimed also for $\geq$ Gr. 3 re-radiotherapy toxicity rate and its influence on survival rate of our patients.

Key words: reirradiation, head and neck carcinoma, reirradiation methods, toxicity of reirradiation, salvage surgical resection.

Úvod

Dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (HNSCC = Head and neck spinocellular carcinoma) tvoří zhruba 3 % všech nově diagnostikovaných malignit na světě za 1 rok. I přes pokroky v současné léčbě relabuje cca 50 % případů do 2 let po iniciální, často komplexní léčbě (radioterapie, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, chirurgie...) (1). Radioterapie je stále jednou z vedoucích léčebných modalit v této oblasti. Není proto překvapením, že se k ní uchylujeme i při léčbě navrátilých se nádorů či metachronních loko-regionálních duplicit (dalších, později se objevivších primárních nádorů). Reirradiací (= re-radioterapií) v této práci myslíme opakované ozařování v oblasti, kde už k radioterapii v minulosti došlo a dochází při ní k překryvu nových polí s původními poli radioterapie a kumulování absorbované dávky záření.

Četnost recidiv ORL nádorů po primární léčbě dosahuje dle výsledků různých světových prací cca 50–70 % (2). Navíc většina případů mívá špatnou prognózu. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů s nádory hlavy a krku je právě progresse lokoregionální recidivy či duplicity (dle různých prací 15–50 % případů) (1, 2). Léčebné možnosti rekurujících/duplicitních nádorů závisí zejména na způsobu primární léčby (RT radikální definitivní či adjuvantní po chirurgického výkonu, samostatná či souběžná s chemoterapií) a na lokalizaci recidivy/duplicity. Reiradiace může být účinná u většiny recidiv HNSCC, proto bývá zahrnuta do většiny doporučených léčebných postupů při zvažování nejvhodnější léčby. Re-radioterapie (re-RT) ORL nádorů však představuje významnou klinickou výzvu pro vysokou incidenci závažné toxicity při re-RT této oblasti, zejména v případech

radioterapeutické léčby recidiv do 12 měsíců od ukončení primární terapie (2, 3).

Tento článek má následující cíle:

1. Shrnout dosud známé nejdůležitější fakty o léčbě rekurujících HNSCC, zejména reiradiace.
2. Přinést informace o zhodnocení efektu re-radioterapie ORL nádorů na ÚRO FNB za posledních 20 let (2003–2023).
3. Nabídnout další klinickou perspektivu při managementu komplexní péče o pacienty s nádory hlavy a krku.

Metody léčby rekurentních ORL nádorů a jejich kombinace

Chirurgie

Zlatým standardem léčby je tzv. salvage (= záchranná) chirurgická resekce recidiv ORL specialistou či stomatochirurgem. Záchranná operace lokoregionální recidivy je z onkologického hlediska nejúčinnější, často však neproveditelná pro nevhodný stav pacienta (interní komorbidity, anatomická lokalizace recidivy) nebo odmítnutí pacienta (např. z důvodu nutné značné mutilace k dosažení R0 resekce). Data ukazují, že operace s R0 potenciálem (mikroskopicky radikálním výsledkem) je možná pouze u 20 % pacientů s rekurentním HNSCC (3).

Ve světových pracích dosahuje 2leté celkové přežití (= OS) až 83 % pacientů (při R0 resekci a při recidivě nižšího klinického stadia než IV), 49 % (pokud není splněno jedno z výše uvedených kritérií), při R1 výkonu a KS IV je 2leté OS 0 %! Celkové přežití v 5 letech bylo sledováno u cca 37 % při dosažení R0 výkonu a nižším stadiu recidivy než IV (3).

I při provedení záchranné chirurgické resekce/krční disekce často nedojde k R0 resekci nebo se objeví další významný rizikový

faktor např. ECE (= extrakapsulární propagace nádorových struktur přes pouzdro uzliny), perineuroinvasze, lymfangioinvasze a další. Pak je na místě zvážení adjuvantní (= pooperační) re-radioterapie.

Provedené prospektivní i retrospektivní studie ukazují, že adjuvantní re-RT po R0 výkonech bez rizikových faktorů (RF) nepřináší klinický benefit, naopak zlepšení OS i doby do progresse (PFS = Progression Free Survival) je pozorováno po salvage resekci s RF (R+ výkon, ECE apod.). Pozitivní efekt na celkové přežití či PFS nepřináší ani elektivní ozáření spádových krčních lymfatických uzlin (LU) ani přidání konkomitantní (= souběžné) chemoterapie. Elektivní ozáření spádových krčních LU má klinický přínos jen tam, kde nebyly původně ozářeny při primární radioterapii (3, 4).

Systémová léčba

Systémovou léčbou myslíme chemoterapii (CHT), biologickou, přesněji cílenou léčbu a imunoterapii a kombinaci těchto modalit. Nejúčinnějším způsobem systémové léčby u většiny rekurujících HNSCC je podle posledních studií (zejm. Keynote MK 3475-048) imunochemoterapie (pembrolizumab s kombinací cisplatiny a 5-fluorouracilu = cDDP a 5-FU) tam, kde se dá použít. To znamená tam, kde se na nádorových buňkách vyskytují receptory, které může imunoterapie označit, aby byly rozpoznány imunitními buňkami (tzv. receptory buněčné programované smrti = PD-L1, které jsou nádorovými buňkami často inhibovány a tím unikají pozornosti imunitního systému). Dalšími možnostmi jsou kombinace cílené léčby s chemoterapií (cetuximab, a to buď cDDP + 5-FU či cDDP + docetaxel, tzv. režim TPEx) anebo samostatná chemoterapie (4, 5, 6).

Reiradiace lokoregionálních recidiv má stále lepší klinické výsledky než samotná systémová léčba, má lepší PFS a 2leté OS! Naopak riziko vyvinutí nové závažné toxicity grade ≥ 3 je při reiradiaci signifikantně vyšší! Chen a kolektiv v roce 2024 publikovali srovnání systémové léčby a re-RT pacientů s lokoregionální recidivou HNSCC. V kohortě re-RT byli pacienti s IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy = Radioterapie s modulovanou intenzitou) i SBRT (Stereotactic „ablative“ Body Radiation Therapy = Stereotaktická „ablativní“ radioterapie), v kohortě systémové léčby pacienti s CHT, Imuno-CHT i Bio-CHT. 2leté OS bylo 32 % ku 11 % ve prospěch re-RT, kdy nejčastější příčinou úmrtí byla progresse nádoru. Závažná toxicita Gr. ≥ 3 byla 48 % ku 12 % v neprospěch re-RT (nejčastějšími projevy Gr. 3 toxicity byly fibróza podkoží, stenóza jícnu, osteoradionekróza, neuropatie, vředovatění kůže, nekróza laryngu, ruptura karotidy...) (4).

Podání souběžné chemoterapie s re-radioterapií je racionální především tam, kde CHT při původní léčbě podána nebyla. Nejúčinnější se zdá být stále cisplatina, případně v dubletu s docetaxelem. Tato léčba pro extrémní riziko závažné toxicity by ale měla být vyhrazena pro pacienty v excelentním stavu bez přítomnosti orgánové dysfunkce (1). Studie Keynote MK 3475-412 neprokázala benefit souběžné imunoterapie s primární radikální radioterapií či konkomitantní chemoradioterapií (7). Přesto se pro možný benefit nyní zkoumá efekt souběžné re-radioterapie s imunoterapií pembrolizumabem či imunoterapií následující po reiradiaci (8).

Radioterapie

Z výše uvedeného vyplývá, že ač je metodou volby v léčbě rekurentních nádorů ORL oblasti chirurgický výkon, tento lze provést pouze u cca 20 % pacientů. To znamená, že až 80 % relabujících pacientů musíme léčit jinak. Radioterapie je pro svou účinnost při primární léčbě většiny dlaždicobuněčných karcinomů jasnou vhodnou metodou další protinádorové terapie. Důležitou poznámkou v této souvislosti je fakt, že až dávka radioterapie 66 Gy a ekvivalentní je v protinádorové účinnosti srovnatelnou alternativou chirurgické záchranné resekce (1). Další důležitou proměnnou je znalost asociace HNSCC, ze-

jména nádorů orofaryngu, s HPV (= Human Papilloma Virus) infekcí. Víme, že HPV + nádory lépe odpovídají na léčbu, zejména radioterapii a tomuto faktu bychom měli přizpůsobit jak primární léčbu, tak rozhodování o případné re-radioterapii (14). Problémem v ověření efektu re-RT je nedostatek prospektivních dat a většinou vyhodnocování pouze z dat retrospektivních, navíc obtížně srovnatelných! Všichni světoví odborníci se shodují na potřebě dalších kvalitních dat z prospektivních studií.

Benefitem re-radioterapie je možnost dosažení další remise, dlouhodobé lokoregionální kontroly (LRC) a prodloužení celkového přežití po lokoregionální recidivě/syntopické metachronní duplicitě. Je možné docílit zlepšení kvality života (QoL) pacientů po reiradiaci (zmírnění bolestivosti, zlepšení polykání, zlepšení celkové tělesné aktivity apod.) (1). Rizikem re-RT, jak již bylo výše zmíněno, je enormní toxicita, která může vést až k úmrtí pacienta! Nejnebezpečnějšími projevy toxicity jsou například stenózy/ruptury karotid (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome), chondronekróza hrtanu (vedoucí ke „zhroucení“ hrtanu a jeho nefunkčnosti), afagie, osteoradionekróza nejčastěji dolní čelisti a další. Riziko úmrtí na progresi neléčené lokoregionální recidivy nádoru v ORL oblasti je však až 4x vyšší než riziko závažné toxicity (1, 2, 4).

Proto je potřeba pacienty k re-radioterapii správně vybrat a indikovat. Ward a kolektiv již roce 2018 navrhli a doporučili stratifikační selekční systém = Prognostický skórovací systém. Při jeho tvorbě hodnotili 2leté OS a odstup od původní/primární radikální radioterapie, operabilitu onemocnění a závislost pacientů na PEG (= Perkutánní Endoskopická Gastrostomie) či TCHS (=tracheostomie) a výsledky jejich léčby reiradiací. V první skupině byli pacienti > 2 roky od RT s operabilním onemocněním, ve druhé skupině pacienti > 2 roky od RT s inoperabilním onemocněním a pacienti < 2 roky od RT, nezávislí na PEG a TCHS. Ve třetí skupině byli pacienti inoperabilní, < 2 roky od původní RT a závislí na PEG či TCHS. 2leté přežití těchto skupin bylo 61,9 %, 40 % a 16,8 % (9).

Dalším důležitým faktorem pro správný výběr pacienta je anatomická lokalizace reci-

divy, kdy se zdá, že negativním prognostickým faktorem je lokalizace recidivy v dutině ústní a orofaryngu. V neposlední řadě je důležitý výkonnostní stav pacienta dle Karnofského (negativním prognostickým faktorem je hodnota < 70 %). Negativním prognostickým faktorem může být podání CHT v minulosti. Nikoho zřejmě nepřekvapí, že i velikost nádoru hraje významnou roli. Příznivým prognostickým faktorem je velikost PTV (Planned Target Volume) $< 27 \text{ cm}^3$ (1).

Pokud pacient dle výše uvedených faktorů nespadá do příznivých skupin dle očekávaného výsledku léčby, pak by neměla být re-radioterapie aplikována. Existuje ale jen velmi málo relativních a absolutních kontraindikací re-RT. Relativními kontraindikacemi re-RT jsou osteoradionekróza mandibuly, chondronekróza laryngu a hemodynamicky významná stenóza arteria carotis (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome). Absolutními kontraindikacemi jsou předchozí radioterapií navozená myelopatie, nesouhlas pacienta a cílení re-radioterapie do oblastí osteoradionekrózy mandibuly, chondronekrózy laryngu a hemodynamicky významné stenózy arteria carotis (1, 10).

Metody radioterapie

Nejnovější pokroky v radioterapii mohou být vodítkem k úpravě doporučených léčebných postupů. V posledních letech je nejčastěji používaná fotonové radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) nebo její „rotační“ varianta VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy). Lee a kolektiv v r. 2007 publikovali multivariační analýzu, kde bylo 2leté přežití bez lokoregionální progresse 52 % oproti 20 % ve prospěch IMRT ve srovnání s 3D-CRT (3D-konformní radioterapie) (12).

Nejvýhodnější metodou re-RT se jeví použití částicové radioterapie (protonová RT, RT uhlíkovými ionty). Tento způsob dodání dávky radioterapie do určité oblasti může být, zejména u reiradiací, velmi výhodný pro lepší možnosti šetření zdravých, pro další život často nezbytných, tkání. Nota bene v anatomické lokalitě hlavy a krku, kde je těchto tkání mnoho a na malém prostoru (mícha, mozkový kmen, slinné žlázy, polykací cesty, hrtan, arteriae carotides...). Přidanou hodnotou této léčby může být i vyšší relativní biologická

účinnost (RBE) částicové radioterapie, která může v často radiorezistentních recidivách vyvolat více lézí nádorové DNA, a tím vyšší účinek na nádor (13).

Další výhodnou metodou u anatomicky výhodně lokalizovaných recidiv/duplicit např. v oblasti jazyka, rtu či spodiny dutiny ústní je (intersticiální) brachyradioterapie (BRT). BRT přináší výbornou možnost aplikace vysoké dávky RT se strmým spádem do okolí s velmi dobrými léčebnými výsledky v podobě významného protinádorového účinku s minimálním zatížením nepostižených/zdravých tkání (1).

Neměli bychom opomenout stereotaktickou radioterapii (SBRT), která by měla být metodou volby u uzlinových recidiv a nevelkých objemů relapsu (GTV = Gross Tumour Volume < 25 cm³). Výhodou může být i krátká doba RT ≤ 5 frakcí (1).

Ve všech případech je nezbytná pečlivá selekce vhodných pacientů. Pokroky ve výše uvedených modalitách radioterapie v rámci reiradiace nádorů ORL oblasti jsou však stále negativně zastíněny velkou heterogenitou známých dat a absencí velkých prospektivních studií, které by mohly do této problematiky vnést více světla a určit jasnější a závaznější doporučení, kdy a jaký druh léčby použít v dané klinické situaci.

Výsledky a metody re-RT na ÚRO 1. LF UK a FNB

Provedl jsem retrospektivní analýzu všech reiradiovaných ORL pacientů na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023. Data jsem hledal ve zdravotnické dokumentaci, která je i u pacientů z roku 2003 pečlivě zaznamenána v našem nemocničním informačním systému. Analyzoval jsem 79 pacientů, z čehož bylo 67

mužů a 12 žen. Jejich průměrný věk v době reiradiace byl 59 let (43–84 let).

Při hodnocení našich výsledků jsem se zaměřil na medián celkového přežití, procento 1letého OS a 2letého OS, vše z výše uvedeného od diagnózy relapsu i od ukončení re-RT. Hodnotil jsem nejlepší dosaženou léčebnou odpověď, z toho vycházející response rate. Z dat jsem vypočítal podíl závažné ≥ Gr. 3 toxicity re-radioterapie. Tu jsem se pokusil zhodnotit i ve vztahu k při re-RT dříve používané hyperfrakcionaci, kdy se tvrdí, že tato měla největší podíl závažné toxicity. Zaznamenal jsem i použité techniky re-radioterapie, kde je potřeba uvést, že 3 naši pacienti byli znovu ozáření intersticiální brachyradioterapií na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FNHK) a 2 naši pacienti byli reiradiováni v Protonovém centru Praha.

Nejčastěji znovu ozářenými ORL lokalitami na našem pracovišti byly nádory orofaryngu (46 pacientů, tj. 58,2%) a laryngu (21 pacientů, tj. 21,5%) (Tab. 2). Nejčastěji užitými modalitami re-RT byly IMRT (48 pac., tj. > 60%) a 3D-CRT (24 pac., tj. > 30%) (Tab. 1). Celkový medián přežití všech našich reiradiovaných ORL pacientů v daném období byl od ukončení re-RT 7,32 měsíců a od diagnózy relapsu/návratu onemocnění cca 12 měsíců. 1leté a 2leté celkové přežití bylo od ukončení re-RT 35,5% a 23%, od dg. relapsu bylo 1leté a 2leté OS 50% a 27%. Odpovědi na léčbu alespoň SD (= Stable Disease, tj. stabilizace onemocnění) a lepší dosáhlo 60,8% pacientů, tato hodnota tedy odpovídá response rate (= procentu odpovědí) na re-RT na našem pracovišti (Tab. 3, 4).

Toxicita ≥ Gr. 3 vlivem re-RT na ÚRO FNB se objevila u 32,9% pacientů! Průměr (= Mean)

Tab. 1. Použité techniky re-radioterapie

Technika	Počet	%
IMRT	48	60,76
3D-CRT	24	30,38
SBRT	2	2,53
BRT	3	3,80
Protony (IMPT = PBS)	2	2,53

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy, 3D-CRT – 3D-Conformal Radiation Therapy, SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy, BRT – Brachyradiotherapy, IMPT – Intensity Modulated Proton Therapy, PBS – Pencil Beam Scanning

Tab. 2. Ozářené lokality

Ozářené lokality	Počet	%
Neznámý prim. zdroj	1	1,27
Vedlejší dutiny nosní	2	2,53
Nasopharynx	3	3,80
Hypopharynx	6	7,59
Glandula parotis	1	1,27
Dutina ústní	3	3,80
Larynx	17	21,52
Oropharynx	46	58,23

Tab. 3. Nejlepší dosažená odpověď po re-radioterapii

Nejlepší odpověď	Počet	Procento
SD	4	5,06
PD	19	24,05
CR	30	37,97
PR	14	17,72
ukončeno pro toxicitu	1	1,27
neznámá	11	13,92

SD – Stable Disease, PD – Progressive Disease, CR – Complete Response, PR – Partial Response

aplikované dávky RT, u které bylo vyšší riziko Gr. 3 toxicity: > 46,9 Gy! Mean aplikované dávky re-RT byl na ÚRO 1. LF UK a FNB 49 Gy. Nejčastějšími projevy ≥ Gr. 3 toxicity na ÚRO FNB byly: xerostomie, fibrotizace podkoží, dysfagie až afagie a závislost na PEG/enterální výživě, nefunkčnost laryngu (např. vlivem chondronekrózy) a závislost na TCHS, závažné krvácení. Terminální exsanguinaci (= vykrvácení) jsme zaznamenali u dvou pacientů a byla v obou případech způsobena rupturou společné karotidy (CABS = Carotid Artery Blowout Syndrome) a v obou případech se jednalo o re-RT metodou IMRT, což nepotvrzuje ve světových datech udávanou souvislost s hyperfrakcionací (10).

Tab. 5. Gr. 3 toxicita

Toxicita RT Počet (%)	
≥ Gr. 3 dle RTOG	< Gr. 3 dle RTOG
26 (32,90)	53 (67,10)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Tab. 4. Počty, procenta a p-hodnota Pearsonova χ^2 -testu porovnávající počty nejlepší dosažené odpovědi re-radioterapie v závislosti na použité technice

Technika	Nejlepší dosažená odpověď re-radioterapie Počty (%)				p-hodnota
	PD	CR	PR	SD	
IMRT	14 (35,00)	16 (40,00)	8 (20,00)	2 (5,00)	0,761
3D CRT	5 (25,00)	8 (40,00)	5 (25,00)	2 (10,00)	
SBRT	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
BRT	0 (0,00)	2 (66,67)	1 (33,33)	0 (0,00)	
IMPT	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	

Vzhledem k malému počtu pacientů ozářených technikami SBRT, BRT a IMPT jsme také provedli Pearsonův χ^2 -test pouze pro techniky IMRT a 3D-CRT. I v tomto případě **není** rozdíl v nejlepší dosažené odpovědi v závislosti na modalitě re-radioterapie statisticky významný ($p = 0,783$)

Nejčastějším důvodem úmrtí byla na ÚRO FNB v souladu se světovými daty progresse lokálního nádoru/recidivy, konkrétně u 57 pacientů (72,2%). Další závažnou příčinou úmrtí byla právě toxicita re-radioterapie. Ta stála za 9 úmrtími (11,4%) (Tab. 6).

Diskuze

Výsledky naší léčby se blíží všeobecně udávaným světovým výsledkům (Graf 3, 4), kdy se medián přežití bez diferenciací mezi rizikovými skupinami ORL pacientů s recidivou po primární či pooperační radioterapii (podle velikosti recidivy, celkového stavu pacienta, rychlosti návratu onemocnění) udává kolem 6–7 měsíců (2, 11).

Překvapujícím se může zdát, že nám pacienti po 3D-CRT přežívali déle a měli lepší odpověď na léčbu než pacienti ozáření metodou IMRT (Graf 1, Tab. 4). Tento fakt může být dán tím, že náš soubor čítá malou skupinu pacientů. Zároveň možností, kdy byly dříve k reiradiaci na našem pracovišti vybíráni pacienti v lepším stavu a s například menší velikostí recidivy a byli schopni aplikace vyšší dávky re-RT, než v pozdější době, kdy se již běžně používala IMRT (na ÚRO FNB od roku 2007). K tomuto výsledku mohla vést i skutečnost, že jsem hodnotil všechny pacienty dohromady bez „poolování“ do skupin například dle vstupního stavu při zahájení re-RT či dle celkové ložiskové dávky. V každém ohledu rozdíl nebyl statisticky významný (Tab. 4).

Co naše analýza potvrzuje je velmi úzký terapeutický poměr při re-radioterapii recidiv nádorů hlavy a krku. Vyšlo nám, že průměrná dávka (mean), kterou jsme nejčastěji aplikovali, byla cca 49 Gy. Vyšší incidence závažné $\geq$ Gr. 3 toxicity byla pozorována již při aplikaci

Tab. 6. Počty, procenta a p-hodnota Fisherova exaktního testu porovnávajícího počty pacientů s toxicitou RT $\geq$ 3 Gr. a $<$ 3 Gr. dle RTOG v závislosti na hyperfrakcionaci

Hyperfrakcionace	Toxicita RT Počet (%)		p-hodnota
	$\geq$ Gr. 3 dle RTOG	$<$ Gr. 3 dle RTOG	
Ano	3 (37,50)	5 (62,50)	0,526
Ne	23 (32,39)	48 (67,61)	

dávky $>$ 46,9 Gy. Z grafu 2 vyplývá, že pacienti, kteří utrpěli toxicitu re-RT dle RTOG alespoň 3 a vyšší přežívali kratší dobu než pacienti s nižší toxicitou. Dále z naší retrospektivní analýzy vyplynulo, že nejčastějším důvodem úmrtí byla skutečně progresse nádoru/recidivy a na druhém místě $\geq$ Gr. 3 toxicita (Tab. 7).

Posledním výsledkem, na který si dovoluujeme upozornit, je potvrzení lepší účinnosti částečné radioterapie a ablativních cílených metod (BRT, SBRT) ve srovnání s IMRT. V našem souboru se tyto metody týkaly jen 7 pacientů, ale všichni tito pacienti měli lepší léčebné výsledky než ostatní. Důvodem je zejména menší, výhodně lokalizovaná recidiva a tím pádem možnost aplikace vyšší dávky záření s minimálním rizikem závažné toxicity léčby. Zároveň bývají pacienti s menší nádorovou náloží v lepším stavu než ti s objemnými recidivami a jsou spíše schopni případné kombinace léčebných modalit (1).

Shrnutí a závěry

Při reiradiaci HNSCC je třeba mít na paměti její úzký terapeutický poměr (= poměrně dobrá pravděpodobnost léčebné odpovědi za cenu vysokého rizika nežádoucích účinků). Proto bychom měli na prvním místě vždy zvažovat záchrannou chirurgickou operaci (3).

Jako metodu volby nechirurgické léčby re-radioterapií bychom měli volit ve vhodných

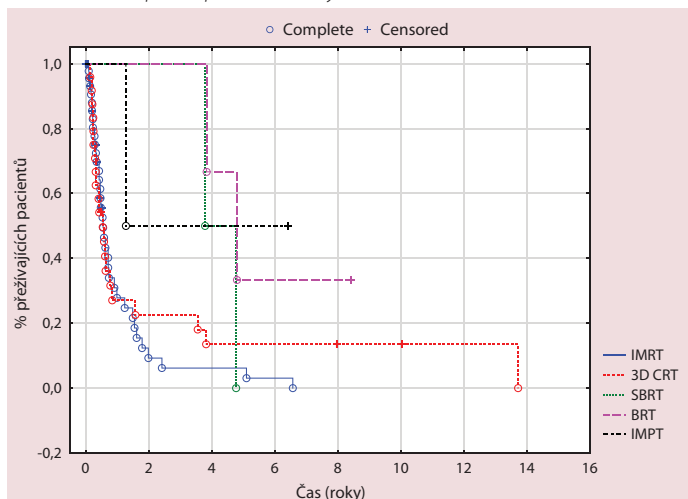
Tab. 7. Důvod úmrtí

Důvod úmrtí	Počet	Procento
Plicní embolie	4	5,06
Progrese nádoru	57	72,15
Pneumonie	2	2,53
Toxicita RT	9	11,39
Progrese duplicity	3	3,80
Ileus = neprůchodnost střev	1	1,27
Progrese metastázy	1	1,27
Žijí	2	2,53

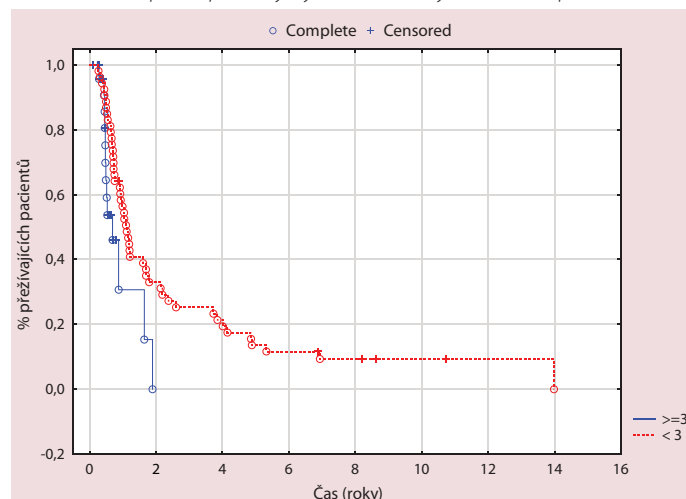
případech SBRT, BRT či RT těžkými ionty. Při nevhodnosti těchto modalit je na místě IMRT (1). Potenciace re-RT imunoterapií by mohla přinést zlepšené výsledky léčby. Ablativní režim, například SBRT, v rámci re-RT, by mohl nabudit imunitní odpověď organismu a zlepšit následnou odpověď nádoru na imunoterapii (8). Dále je nutno brát v úvahu HPV (14) a PD-L1 status ORL nádoru a zohlednit je i při primární léčbě (aplikovat nižší dávku záření pro vyšší citlivost HPV pozitivních nádorů k RT, přidat k re-RT imunoterapii apod.) (8).

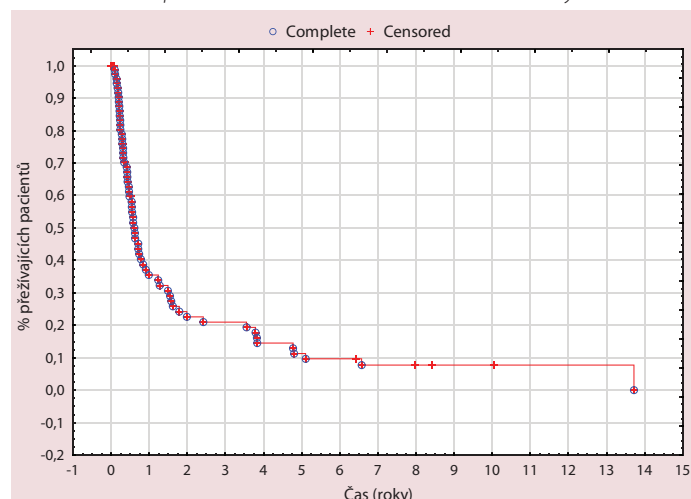
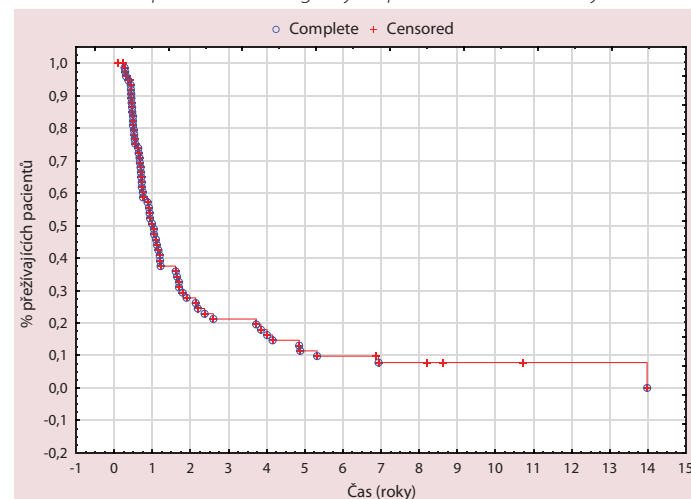
Závěrem se tedy dá říci, že reiradiace má smysl, a to zejména v pečlivě vybraných a indikovaných případech. Spousta otázek je však stále nevyřešena a je součástí dalšího výzkumu. Proto je nutné designování dalších, zejména prospektivních klinických studií, k přesnějšímu stanovení pozice reiradiace a k její přesnější a bezpečnější indikaci v rámci managementu rekurujících/duplicitních HNSCC.

Graf 1. Délka přežití podle techniky RT



Graf 2. Délka přežití podle výskytu Gr. 3 toxicity re-radioterapie



Graf 3. Medián přežití od ukončení re-RT na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023**Graf 4.** Medián přežití od data diagnózy relapsu na ÚRO FNB mezi lety 2003 a 2023

LITERATURA

1. Švajdová M, Kazda T, Dubinský P, et al. Radikální reiradiace rekurentních nádorů hlavy a krku s využitím zevní radioterapie. *Klin Onkol.* 2021;34(2):103-112.
2. Gordon K, Smyk D, Gulidov I, et al. An Overview of Head and Neck Tumor Reirradiation: What Has Been Achieved So Far? *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4409. doi: 10.3390/cancers15174409. PMID: 37686685; PMCID: PMC10486419.
3. Mastronicola R, Le Roux P, Casse A, et al. Current Approaches to Salvage Surgery for Head and Neck Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2625. doi: 10.3390/cancers15092625. PMID: 37174091; PMCID: PMC10177213.
4. Chen AM, Harris JP, Nabar R, et al. Re-irradiation versus systemic therapy for the management of local-regionally recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2024;196:110278. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110278. Epub 2024 Apr 16. PMID: 3863.
5. Guigay J, Aupérin A, Fayette J. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase

- 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-475. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684370.
6. Merck Sharp & Dohme LLC. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). *ClinicalTrials.gov*, Last up-date: 2024-09-20.
7. Merck Sharp & Dohme LLC. Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). *ClinicalTrials.gov*, Last up-date: 2024-09-19.
8. Chen AM, Harris JP, Nabar R, et al. Re-irradiation with concurrent pembrolizumab for local-regionally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *ScienceDirect, Elsevier, Oral Oncology Reports.* March 2025;13.
9. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern reirradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2019;90:80-86. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.022. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30846182.
10. 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.029. Epub 2011 May 5. PMID: 21549520.
11. Lee HI, Kim JH, Ahn SH, et al. Re-irradiation for recurrent or second primary head and neck cancer. *Radiat Oncol J.* 2021;39(4):279-287. doi: 10.3857/roj.2021.00640. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34986549; PMCID: PMC8743457.
12. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):731-740. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17379449.
13. Eekers DBP, Roelofs E, Jelen U, et al. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. *Radiother Oncol.* 2016;121(3):387-394. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.020. Epub 2016 Sep 14. PMID: 2763.
14. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, et al. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180047. doi: 10.1259/bjr.20180047. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29493265; PMCID: PMC6435089.