

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 modalita 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 dané kritérii 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.