

Súčasná možnosť lokálnej liečby rekurentného karcinómu nosohltana

MUDr. Michaela Švajdová^{1,2}, doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD., MHA,^{3,4} MUDr. Marián Sičák⁵, prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.⁶, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.⁷, doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.⁷

¹Klinika radiačnej a klinickej onkológie Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok

²Klinika radiačnej onkológie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

⁴Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita, Ružomberok

⁵Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok

⁶Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole

⁷Klinika radiačnej onkológie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Lokálne recidivujúci karcinóm nosohltana (recurrent nasopharyngeal carcinoma, rNPC) v klinickej praxi predstavuje náročnú terapeutickú výzvu. Vzhľadom na zraniteľnosť predliečených kritických neurologických štruktúr, ktoré sú anatomicky v tesnom kontakte s nosohltanom, každá potenciálne kuratívna možnosť (chirurgická liečba, reiradiácia) so sebou prináša nezanedbateľné riziko závažných komplikácií, ktoré môžu viesť k vysokej morbidite spojenej s liečbou a k zhoršeniu kvality života pacienta. Pri pozornej selekcii je však možné dosiahnuť dlhodobé prežívanie v podskupine pacientov s rNPC. Včasná detekcia recidívy je kľúčom k terapeutickému úspechu a v prípade skorého záchytu ochorenia tak možno pacientovi ponúknuť niekoľko terapeutických možností s kuratívnym zámerom; i keď s minimálnou oporou prospektívnych klinických dát. Cieľom tohto prehľadového článku je sumarizácia aktuálne dostupných dôkazov o modernej chirurgickej liečbe a reiradiácii rNPC. Oba prístupy boli vedecky skúmané, zatiaľ však neexistuje konsenzus o jednoznačnej preferencii konkrétneho typu záchranej liečby. Definitívne rozhodnutie o liečebnom postupe je tak do značnej miery závislé od dostupnosti špecifických operačných techník alebo techník rádioterapie v rámci jednotlivých pracovísk.

Kľúčové slová: karcinóm nosohltana, recidíva, nazofaryngektómia, reiradiácia, externá rádioterapia, brachyterapia

Current local treatment options of recurrent nasopharyngeal carcinoma

Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma (rNPC) represents a challenging therapeutic scenario in the clinical practice. Due to the vulnerability of the heavily pretreated neurological structures anatomically surrounding the nasopharynx, any potentially curative treatment option (surgery, reirradiation) bears a significant risk of severe complications that may lead to a high treatment-related morbidity and quality of life deterioration. Yet with careful patient selection, long-term survival can be achieved in a subset of patients with rNPC. Early detection of the recurrence is crucial for the therapeutic success and in the case of early detection of the disease, the patient can be offered several treatment options with a curative intention; albeit with minimal support in prospective clinical data. The aim of this review is to summarize the currently available evidence on modern surgical treatment and reirradiation of rNPC. Both approaches have been scientifically explored, yet there is no consensus on a definitive preference of a particular type of salvage treatment. The final decision-making on the treatment approach is largely dependent on the availability of the particular surgical or reirradiation techniques across the institutions.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, recurrence, nasopharyngectomy, reirradiation, external beam radiotherapy, brachytherapy

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(3):XX-XX

Úvod

Nazofaryngeálny karcinóm (nasopharyngeal carcinoma, NPC) je epiteliálny karcinóm sliznice nosohltana vyrastajúci najčastejšie z jeho posterolaterálnej steny (recessus pharyngeus, fossa Rosenmülleri). Od ostatných nádorov hlavy a krku (head and neck cancer, HNC) sa NPC líši svojou etiológiou, biologickými charakteristikami aj prognózou. V Európe patrí NPC medzi zriedkavé nádory s incidenciou približne 1 na 100 000 obyvateľov; endemicky sa vyskytuje v krajinách juhovýchodnej Ázie, predovšetkým v Číne, kde je pozorovaná signifikantná

asociácia medzi vznikom NPC a infekciou Epsteinovej-Barrovej vírusom (EBV) (1). Výsledky celosvetovej incidencie z roku 2020 (133 000 prípadov, 80 000 úmrtí) potvrdzujú dlhodobý postupný pokles výskytu tohto ochorenia aj jeho mortality (2). Klinický význam analýzy deoxyribonukleovej kyseliny (deoxyribonucleic acid, DNA) EBV ako náhradného biomarkera pre NPC postupne získava na význame zavedením rutinného hodnotenia cirkulujúcej EBV DNA použitého pre populačný skrining ochorenia a jeho sledovanie (3).

Aj keď nie je jasné, či asociácia s infekciou EBV podmieňuje vysokú ci-

tlivosť tohto ochorenia k onkostatycznej liečbe, NPC predstavuje vysoko chemo- a rádiosenzitívne ochorenie a úvodná liečba lokoregionálneho ochorenia zvyčajne pozostáva z primárnej rádioterapie (RT) s využitím techniky rádioterapie s modulovanou intenzitou zväzku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) v kombinácii s chemoterapiou (CHT) na báze cisplatiny (4). Po primárnej chemorádioterapii (chemoradiotherapy, CRT) boli pozorované excelentné výsledky 5-ročnej lokálnej kontroly (local control, LC) v 85 % prípadov; napriek tomu u 10 – 20 % pacientov vznikne lokálna

alebo regionálna recidíva (4). Vzhľadom na množstvo kritických neurologických štruktúr, ktoré sa nachádzajú v tesnej anatomickej blízkosti nosohltana, je po ich predliečení kuratívnu dávkou RT akákoľvek ďalšia lokálna liečba rekurentného NPC (rNPC) terapeutickou výzvou pre celý multidisciplinárny tím. Chirurgická liečba a reiradiácia (re-irradiation, reRT) ako jediné terapeutické možnosti s kuratívnym potenciálom sú zaťažené nezanedbateľným rizikom závažných komplikácií a toxicity, pričom výber pacienta pre konkrétnu liečebnú modalitu je podmienený presným rozsahom recidívy, dostupnosťou technicky náročnej operačnej liečby a v neposlednom rade aj preferenciou pacienta.

Diagnostika rekurentného karcinómu nazofaryngu

Včasná detekcia recidívy je kritickejšia dôležitá pre prognózu pacienta, pretože lokalizované ochorenie je považované za vyliečiteľné s možnosťou dosiahnutia dlhodobého prežívania (5). Výsledky nedávnej metaanalýzy priniesli definitívny dôkaz o tom, že hladina cirkulujúcej EBV DNA ako biomarkeru pre NPC s vysokou senzitivitou a špecificitou má nespornú diagnostickú hodnotu pri detekcii rNPC; monitoring plazmatickej EBV DNA v sére pacientov s NPC sa preto rutinne odporúča v rámci sledovania (6). Flexibilná aj rigidná nazofaryngeálna endoskopia poskytujú veľmi precíznu vizualizáciu sliznice nosohltana a sú superiornymi metódami včasnej detekcie lokálnych recidív v porovnaní s vyšetrením počítačovou tomografiou (computed tomography, CT) (7). Pomocou vyšetrenia magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging, MRI) je možné okrem lepšieho zobrazenia mäkkých tkanív zistiť aj presný rozsah tumoru a jeho prípadné šírenie do oblasti lebečnej bázy alebo intrakraniálne.

Po histologickej verifikácii rNPC je pred akýmkoľvek optimálnym rozhodnutím o liečbe nevyhnutné doplniť celotelové CT vyšetrenie, ideálne v podobe pozitronovej emisnej tomografie (PET/CT); až u 56 % pacientov s diagnostikovanou lokálnou alebo regionálnou recidívou NPC je prítomné synchronne metastatické ochorenie (8).

Selekcia pacientov k liečbe s kuratívnym zámerom

Pri pozornej selekcii pacientov s rNPC k chirurgickej liečbe alebo reiradiácii je možné dosiahnutie dlhodobého prežívania (5). Blízkosť životne dôležitých neurologických štruktúr (optická chiazma, optické nervy, temporálne laloky, mozgový kmeň), predchádzajúcou RT navodená slizničná a podslizničná fibróza a rádierezistencia predstavujú terapeutickú výzvu aj v ére širokej implementácie IMRT do klinickej praxe. Exaktná definícia prognostických faktorov je kľúčová pri poskytovaní individualizovanej zdravotnej starostlivosti a zvyšuje pravdepodobnosť úspešnej záchrannej liečby.

Historicky prvý validovaný prognostický index stratifikácie rizika u pacientov s rNPC s izolovanou lokálnou recidívou po predchádzajúcej primárnej RT vytvorili v roku 2018 dve ázijské akademické centrá na základe retrospektívnej analýzy 558 pacientov, ktorí podstúpili reiradiáciu technikou IMRT (re-IMRT) (9). Klinické faktory, ktoré mali signifikantne negatívny vplyv na celkové prežitie (overall survival, OS) a výskyt toxicity stupňa 5, boli, vo vzostupnom poradí štatistickej významnosti: ekvivalentná dávka re-IMRT v 2 Gy frakcionácii (EQD2) ≥ 68 Gy ($p = 0,03$), veľký objem tumoru (gross tumor volume, GTV) ($p = 0,001$), predchádzajúca závažná toxicita \geq stupňa 3 ($p = 0,001$), T3-T4 klasifikácia rekurentného ochorenia na stupnici tumor-node-metastases (TNM) ($p = 0,005$) a vyšší vek v čase detekcie recidívy ($p = 0,008$). Prognostický index dichotomizoval skupinu pacientov do skupiny s nízkym a vysokým rizikom. Pacienti v skupine s nízkym rizikom majú pravdepodobnosť 3-ročného OS v 69 – 74 % a sú ideálnymi kandidátmi pre radikálnu re-IMRT; v porovnaní s pacientmi v skupine s vysokým rizikom, ktorí majú 3-ročné OS signifikantne nižšie (15 – 31 %) a odporúča sa ich zaradenie do klinických štúdií (9). Prognostický index je použiteľný vo forme praktickej kalkulačky, ktorá je dostupná na webovej stránke <http://prancis.medlever.com> (10).

Ďalšími faktormi, ktoré zásadným spôsobom ovplyvnili OS v rekurzívnej rozdeľovacej analýze (recursive partitioning analysis, RPA) 412 pacientov,

ktorú publikovali Ward et al. v roku 2018 (10 % pacientov s rNPC), boli: operabilita recidívy (inoperabilná vs operabilná, hazard ratio (HR) 1,8, 95 % confidence interval (CI) 1,3 – 2,5, $p = 0,0001$), prítomnosť orgánovej dysfunkcie (áno vs nie, HR 1,6, 95 % CI 1,2 – 2,1, $p = 0,0003$), čas od predchádzajúcej RT (< 2 roky vs ≥ 2 roky, HR 0,9, $p = 0,028$) a skóre Karnofského výkonnostného stavu (< 70 vs ≥ 70 , HR 0,6, 95 % CI 0,4 – 0,9, $p = 0,025$) (5).

Významným faktorom ovplyvňujúcim celkové prežitie je aj objem tumoru. Pri objeme GTV > 38 cm³ signifikantne klesá 5-ročné OS (≤ 38 vs > 38 cm³, 56 vs 30 %, $p < 0,001$) (11). World Health Organization (WHO) histologický typ taktiež zásadným spôsobom interferuje s prognózou pacienta; pacienti s WHO III (nerohovatejúcim nediferencovaným karcinómom) rNPC majú signifikantne lepšie 5-ročné OS ako pacienti s WHO II a WHO I rNPC (68 vs 29 vs 0 %, $p = 0,0001$) (12).

Niekoľko štúdií prinieslo dôkaz o tom, že **nedetegovateľná** hladina EBV DNA po primárnej CRT je asociovaná s výbornou prognózou, naopak, pri perzistujúcej zvýšenej hladine EBV DNA po liečbe signifikantne stúpa riziko úmrtia (13). Špecificky v prípade rNPC sa zatiaľ nepodarilo dokázať podobnú zákonitosť a tento fenomén je predmetom klinického výskumu.

Chirurgická liečba

Záchraná chirurgická liečba predstavuje terapeutickú možnosť pre starostlivo vybraných pacientov s lokálnym relapsom alebo izolovanou regionálnou recidívou v oblasti krku (14). Operačná liečba lokálnej recidívy karcinómu nazofaryngu si vyžaduje značnú skúsenosť operátora v tejto problematike, a preto zvyčajne prebieha iba v špecializovaných centrách. V roku 2015 bol do klinickej praxe uvedený samostatný model „chirurgickej“ TNM klasifikácie recidív, pomocou ktorého je možné vopred predpokladať terapeutický výsledok pri operabilných rNPC (15). Tento systém chirurgického stagingu klasifikuje recidívy ako minimálne (štádium I), limitované (štádium II), extenzívne (štádium III) a diseminované (štádium IV) s hodnotami 5-ročného OS v 72, 55, 21 a 10 % pre štádium I, II, III a IV ($p < 0,001$).

Hodnoty 3-ročného OS u pacientov po záchranej operácii pre rNPC predstavujú približne 60 % s najvýznamnejším klinickým benefitom pre štádia T1 a T2 (16). Lokálne pokročilé rekurentné ochorenia s infiltráciou lebečnej bázy, dura mater, hlavových nervov alebo mozgu, pozitívny resekcčný okraj a prítomnosť synchronných uzlinových metastáz sú asociované s nepriaznivou prognózou.

Chirurgická liečba (endoskopická nazofaryngektómia, ENP) môže byť superiornou liečebnou metódou v porovnaní s re-IMRT u pacientov s rNPC štádií T1-T3 (17). V prípadovej skupinovej štúdii 144 pacientov s rNPC bol preukázaný signifikantný benefit v prospech ENP v porovnaní s re-IMRT pre 5-ročné OS (71 vs 56 %, $p = .003$), globálne skóre kvality života (58 vs 30, $p < .001$), výskyt závažných komplikácií (12 vs 65 %, $p = .001$) aj výšku liečebných nákladov (2 372 vs 11 848 €, $p < .001$) (17). Doposiaľ neexistuje žiadny medzinárodný konsenzus o indikácii alebo definitívnej preferencii konkrétnej liečebnej metódy.

Preferovanými metódami resekcie včasných lokálnych recidív NPC (T1-T2, selektívne T3) sú pri dostatočnej expertíze minimálne invazívne endoskopické techniky s prístupom transnazálne, transorálne alebo transpalatálne, prípadne ich kombinácia (18). Pri lokálne pokročilých recidívach (T3-T4) je metódou voľby otvorená resekcia prístupom cez dočasné odklopenie maxily (maxillary swing nasopharyngectomy, MSNP). V odbornej literatúre existujú limitované údaje aj o použití iných otvorených prístupov (transoropalatálny, transcervikálny, transcervikomandibulopalatálny, kombinovaný subfrontálny rozšírený prístup, faciálna translokácia, kraniofaciálna resekcia, laterálna rinotómia) (18). Voľba typu chirurgickej resekcie úzko súvisí s anatomickým uložením konkrétneho nádoru a je veľmi individuálna, závislá od zručnosti operátora a prístrojovej dostupnosti pre jednotlivé techniky.

Endoskopická nazofaryngektómia

V chirurgickej liečbe recidivujúceho karcinómu nosohltana je pozorovaný celosvetový trend k preferencii minimálne invazívnych endos-

Tabuľka 1. Záchranná chirurgická liečba rekurentného karcinómu nosohltana s využitím endoskopickej nazofaryngektómie

Štúdia, rok	Počet pacientov	Liečebná odpoveď, %	Závažné komplikácie, %	Úmrtia spojené s liečbou, %
You ⁽¹⁷⁾ 2015	72	5-ročné OS: 77	12	6
Chan ⁽²¹⁾ 2018	30	CM: 73	0	0
Ko ⁽²³⁾ 2009	28	CM: 89 2-ročné OS: 59	14	0
Liu ⁽²⁴⁾ 2017	91	CM: 81 2-ročné OS: 65 5-ročné OS: 38	N/A	0
Chen ⁽²⁵⁾ 2009	37	CM: 96 2-ročné OS: 84	0	0
Sun ⁽²⁶⁾ 2015	71	2-ročné OS: 74 5-ročné OS: 39	0	0
Tsang ⁽²⁷⁾ 2015	12	CM: 75 2-ročná LC: 86 2-ročné OS: 83	25	0
Wong ⁽²⁸⁾ 2020	12	5-ročné OS: 50	0	0

OS – celkové prežívanie; CM – negatívny resekcčný okraj; LC – lokálna kontrola; N/A – údaj je nedostupný

kopických metód pre ich nízku peri-aj postoperačnú morbiditu, takmer nulovú mortalitu a kratší celkový čas hojenia aj hospitalizácie (18, 19). Endoskopická nazofaryngektómia nadobudla na význam a postupne sa začala rozširovať po prvej správe o úspešnej ENP pri rNPC štádia T2, o ktorej publikovali Yoshizaki et al. v roku 2005 (20).

Súčasnú indikáciu ENP transnazálnym prístupom zahŕňajú predovšetkým recidívy malého objemu charakteru T1-T2, ktoré sú lokalizované na strope nazofaryngu s minimálnym šírením do parafaryngeálneho priestoru. Hlavným cieľom chirurgického zákroku je dosiahnutie mikroskopicky negatívneho resekcčného okraja pri prezervácii okolitých zraniteľných neurologických a cievnych štruktúr (18). Pomocou trojrozmerného (3-dimenzional, 3-D) endoskopického navigačného systému je významne uľahčená aj resekcia pokročilých recidív v oblasti lebečnej bázy s lepším prístupom k príľahlej fossa pterygopalatina vrátane bezpečnej izolácie petróznej a parakliválnej časti arteria carotis interna (ACI) (21).

Transorálna robotická (transoral robotic surgery, TORS) nazofaryngektómia používa kamery s vysokým rozlíšením, prípadne v 3-D zobrazení, prístup je transpalatálny; v prípade infiltrácie lebečnej bázy je možné kombinovať

transorálny prístup s transnazálnym za účelom radikality výkonu (22). Napriek mnohým výhodám znemožňuje TORS veľmi dôležitú možnosť priamej palpácie ciev počas operácie, čím stúpa riziko iatrogénneho poškodenia ACI (18, 22).

Pri využití ENP v resekcii rNPC boli pozorované mikroskopicky negatívne chirurgické okraje v 73 – 96 % a 2-ročná LC u 86 % pacientov (17, 21, 23 – 28, tabuľka 1). Závažné akútne komplikácie chirurgickej liečby sa vyskytli v 0 – 25 % prípadov, najčastejšie v podobe nekrózy nazofaryngu, dysfunkcie hlavových nervov alebo otitis media. Úmrtia spojené s liečbou boli zaznamenané u 0 – 6 % pacientov. Pridanie lasera k ENP neprineslo očakávanú výhodu v podobe zlepšenia LC alebo poklesu výskytu komplikácií; v prípade rNPC štádia T2 bola pozorovaná 2-ročná LC iba v 42 % (23). Nedávna metaanalýza 792 pacientov s rNPC liečených ENP preukázala 1-, 2- a 5-ročné OS v 97, 92 a 73 % (29). Najvýznamnejším faktorom asociovaným s prognózou v tejto štúdii bola T-klasifikácia rekurentného ochorenia, s výsledkami 2-ročného OS v 100, 87, 78 a 38 % pre štádium T1, T2, T3 a T4 (29).

Postavenie adjuvantnej reiradiácie v prípade pozitívneho resekcčného okraja alebo lokálne pokročilej recidívy (T3-T4) je nejasné s veľmi limitovaným množstvom údajov. Môže priniesť vý-

hodu v podobe zlepšenia LC, ale zároveň významne zvyšuje pravdepodobnosť závažných poradiačných komplikácií a veľmi pravdepodobne nezlepší OS (23).

Nazofaryngektómia z vonkajšieho prístupu odklopením maxily (maxillary swing)

Princípom operačného prístupu pri využití MSNP sú osteotómie prednej a mediálnej steny antra maxily a dolnej časti zygomatického oblúka a separácia pterygoidných platničiek od maxilárnej tuberozity (18). Počas zákroku sa odklopí maxilárna osteokutánna jednotka, pričom jej cievny prívod je zabezpečený z vetiev arteria carotis externa (ACE). Výhodou MSNP je komplexná expozícia oro-, nazo- a parafaryngeálneho priestoru, čím je možné potenciálne zvýšiť dosiahnutie negatívnych resekcčných okrajov. V priebehu MSNP je veľkou výhodou možnosť manuálnej palpácie ACI. Pri nutnosti preparácie ACI je vhodné následne cievu prekryť mikrovaskulárnym lalokom, čo zníži riziko jej ruptúry. V prípade infiltrácie ACI je alternatívou aj využitie extrakraniálneho - intrakraniálneho bypassu, čím sa rozširuje indikačné spektrum MSNP (18).

Po operačnej liečbe technikou MSNP sú pozorované hodnoty 5-ročnej LC a OS 74 a 62 %, s výskytom závažných komplikácií (znenitlivenie tvárovej oblasti, otitis media, trizmus) v 16 - 38 %. Výskyt mortality spojenej s liečbou je minimálny; v dostupných publikovaných údajoch predstavuje toto riziko 0 % (19). Nazofaryngektómiu technikou odklopenia maxily tak možno bezpečne ponúknuť starostlivo vybranej podskupine pacientov s lokálne pokročilým rNPC štádií T3 a T4.

Reiradiácia

K terapeutickému intervencii v podobe reiradiácie (prekrývania nových ožarovaných polí s predchádzajúcimi, ktoré boli v minulosti liečené radikálnou RT) treba pristupovať veľmi opatrne pre vysoké riziko iatrogénnej morbidity aj mortality spojenej s liečbou. V prípade rNPC existuje množstvo techník reRT, ktoré možno zväziť: IMRT, stereotaktická rádioterapia (stereotactic radiotherapy, SRS), stereotaktická ablatívna rádioterapia (stereotactic body radiotherapy, SBRT), protónová RT (proton beam therapy, PBT), rádioterapia uhlíkovými iónmi (carbon-ion radiotherapy, CIRT) a intrakavitárna alebo intersticiálna brachyterapia (BT).

Je nutné poznamenať, že akékoľvek štúdie, ktoré popisujú využitie reRT v liečbe rNPC, sú retrospektívne s malým množstvom pacientov a heterogénnymi histologickými nálezmi aj štádiami ochorenia, preto závery z týchto štúdií môžu byť významne skreslené (19). Efektivita jednotlivých techník reRT nebola nikdy porovnávaná v žiadnej prospektívnej klinickej štúdií. V rámci rozhodovania o liečbe je preto definitívna voľba techniky závislá od dostupnosti, lokálnej expertízy, lokality a rozsahu rekurentného ochorenia, celkovom stavu pacienta a jeho odhadovanej prognózy.

IMRT

Rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku je so svojou superiornou dávkovou distribúciou a šetrením rizikových orgánov (organs at risk, OAR) v porovnaní so staršou konvenčnou 3-D konformnou RT najčastejšie indikovanou technikou reiradiácie v liečbe rNPC.

Medián preskribovanej dávky v publikovaných štúdiách je 60 - 70 Gy v 30 - 35 frakciách do oblasti GTV s hodnotami 2- a 5-ročnej LC v 46 - 82 % a 81 % a 2-, 3- a 5-ročného OS v 49 - 79 %, 15 - 74 % a 8 - 64 % (9, 11, 30 - 34, tabuľka 2). Závažná toxicita sa vyskytuje variabilne v 0 - 70 % prípadov, najčastejšie v podobe nekrózy sliznice nosohltana, obrny hlavových nervov, nekrózy temporálnych lalokov, straty sluchu, trizmu a dysfágie, v zoskupenom poradí. Riziko úmrtia spojeného s liečbou predstavuje približne 0 - 65 %, tieto čísla sa však zásadne líšia pre štúdie pochádzajúce z Číny (9, 11, 30 - 32) a z ostatných krajín sveta (33, 34). V štúdiách z endemických oblastí je najčastejšou príčinou úmrtia masívne vykrvácanie z ulcerovanej sliznice nosohltana, temporálna nekróza a obrny hlavových nervov (9, 11, 30 - 32). V metaanalýze 1 768 pacientov publikovanej v roku 2018 bol výskyt mortality spojenej s re-IMRT pri rNPC až 33 % (35). Pri starostlivom výbere pacientov a dôslednom plánovaní RT, čo je

nevyhnutným predpokladom k bezpečnej reiradiácii pri rNPC, však možno dosiahnuť nízku mieru mortality spojenej s liečbou (30, 33, 34, tabuľka 2).

Riziko masívneho vykrvácania po re-IMRT je možné do značnej miery znížiť využitím hyperfrakcionácie (dávka 1,2 Gy 2-krát denne) v porovnaní so štandardnou frakcionáciou (2 Gy 1-krát denne) (0 vs 30 %, $p < 0,06$), ale medián prežívania nie je štatisticky významne odlišný (34 vs 35 mesiacov, $p = 0,6$) (36). Čínski autori dokonca vytvorili model predikcie rizika letálnej nekrózy nosohltana po re-IMRT (37). Dospeli v ňom k záveru, že akumulovaná celková preskribovaná dávka do oblasti GTV ≥ 145 Gy ($p = 0,043$), ženské pohlavie ($p = 0,008$), nekróza nosohltana v minulosti ($p = 0,008$) a objem recidivujúceho nádoru > 25 cm³ ($p = 0,009$) sú nezávislými rizikovými faktormi vzniku tejto závažnej komplikácie. Výber pacienta by tak mal byť striktné individuálny za pomoci dostupných publikovaných údajov predovšetkým z endemických krajín.

SRS

Cieľom stereotactickej rádioterapie je doručenie terapeutickému dávky pomocou precízne fokusovaných gamma lúčov, ktoré sa zbierajú priamo v mieste tumorózneho ložiska, v jednej frakcii.

O SRS ako jedinej liečebnej modalite v liečbe rNPC pomocou lineárneho urýchľovača (linac-based) (38) alebo s využitím GammaKnife (39) existujú veľmi limitované údaje. Pri aplikácii jednorazovej terapeutickému dávky 12,5 Gy bolo pozorované 1-, 3- a 5-ročné OS v 98, 66 a 47 % (38, 39, tabuľka 2). Chua et al. vytvorili prognostický skórovací systém terapeutického efektu pri liečbe rNPC s využitím SRS, kde najvýznamnejšími prediktívnymi faktormi LC aj OS pri tomto spôsobe liečby boli: časový interval od predchádzajúcej RT, T-kód rekurentného ochorenia a objem tumoru (40). Hodnoty 5-ročnej LC a OS u pacientov s vysokým, stredným a nízkym prognostickým skóre predstavovali 100, 42 a 10 % a 100, 51 a 0 % (38). Závažná toxicita sa vyskytla u 27 - 33 % pacientov, a to najčastejšie v podobe nekrózy temporálnych lalokov, poradiačnej hypofunkcie hypofýzy a obrny hlavových nervov; s nulovou zaznamenanou mortalitou (38, 39).

Tabuľka 2. Reiradiácia rekurentného karcinómu nosohltana s využitím rozličných techník rádioterapie

Štúdia, rok	Počet pacientov	Technika	Dávka, Gy	Liečebná odpoveď, %	Toxicita \geq stupňa 3, %	Toxicita stupňa 5, %
Li ⁽⁹⁾ 2018	558	IMRT	60-70	3-ročné OS: 15-74	N/A	36-65
Han ⁽¹¹⁾ 2012	239	IMRT	60-70	5-ročné OS: 45	70	35
Hua ⁽³⁰⁾ 2012	151	IMRT	60-70	5-ročná LC: 81 5-ročné OS: 38	34	0
Tian ⁽³¹⁾ 2014	251	IMRT	60-70	5-ročné OS: 8-64	65	48
Tian ⁽³²⁾ 2017	245	IMRT	60-79	5-ročné OS: 27	27	29
Puebla ⁽³³⁾ 2015	17	IMRT	50-70	2-ročná LC: 82 2-ročné OS: 79	0	0
Karam ⁽³⁴⁾ 2016	27	IMRT	40-60	2-ročná LC: 46 2-ročné OS: 49	37	0
Chua ⁽³⁸⁾ 2006	48	SRS	12,5	CR: 77 5-ročné OS: 47	27	0
Chua ⁽³⁹⁾ 2009	43	SRS	12,5	1-ročné OS: 98 3-ročné OS: 66	33	0
Xiao ⁽⁴¹⁾ 2001	50	SBRT	24/6-8fr	CR: 76 1-ročné OS: 84 2-ročné OS: 65 3-ročné OS: 60	18	16
Wu ⁽⁴²⁾ 2007	90	SBRT	18/3fr 48/6fr	CR: 66	19	2
Chua ⁽³⁹⁾ 2009	43	SBRT	34/2-6fr	1-ročné OS: 78 3-ročné OS: 61	21	7
Lin ⁽⁴⁶⁾ 1999	16	PBT	59-70 (GyE)	2-ročné OS: 50 2-ročná LC: 50	31	0
Dionisi ⁽⁴⁷⁾ 2019	17	PBT	60 (GyE)	1,5-ročná LC: 66 1,5-ročné OS: 54	23	0
Hu ⁽⁴⁸⁾ 2018	75	CIRT	50-60 (GyE)	1-ročné OS: 98	12	1
Kwong ⁽⁴⁹⁾ 2001	106	intersticiálna BT ¹⁹⁸ Au	60	5-ročná LC: 63 5-ročné OS: 54	28	N/A
Shen ⁽⁵⁰⁾ 2015	30	intersticiálna BT ¹²⁵ I	130	CR: 81 2-ročná LC: 26 2-ročné OS: 30	N/A	N/A
Yan ⁽⁵¹⁾ 2017	39	intersticiálna BT ¹²⁵ I	120	2-ročná LC: 41 2-ročné OS: 51	26	0
Leung ⁽⁵²⁾ 2005	34	intrakavitárna HDR BT	24/3fr	5-ročná LC: 97 5-ročné OS: 78	29	N/A

IMRT – rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku; SRS – stereotaktická rádiochirurgia; SBRT – stereotaktická ablatívna rádioterapia; PBT – protónová rádioterapia; CIRT – rádioterapia uhlíkovými iónmi; BT – brachyterapia; HDR BT – brachyterapia s vysokým dávkovým príkonom; Gy – Gray; GyE – Gray Equivalent; CR – kompletná odpoveď; LC – lokálna kontrola; OS – celkové prežítie, N/A – údaj je nedostupný

Stereotaktická rádiochirurgia v liečbe rNPC tak predstavuje bezpečnú a efektívnu liečebnú intervenciu, a ak je na pracovisku dostupná, poskytuje aj veľkú časovú výhodu v porovnaní s normofrakcionovanou IMRT. Riziko vzniku masívneho krvácania po SRS v jedinej frakcii je však vyššie v porovnaní so SBRT aplikovanou vo viacerých frakciách; bez pozorovaného rozdielu v celkovom prežívaní (3-ročné OS 66 vs 61 %, $p = 0,31$) (39).

SBRT

Frakcionovaná stereotaktická ablatívna rádioterapia je modifikáciou

SRS, ktorá umožňuje doručenie terapeutickú dávku vo viacerých frakciách (typicky 24 – 48 Gy/6 fr pre rNPC) bez straty výhody mechanickej presnosti, presnosti a dávkovej distribúcie charakteristickej pre SRS (39). V porovnaní so SRS, ktorá využíva jedinou frakciu vysokej dávky RT, by frakcionovaná SBRT mohla byť lepšia z pohľadu 3-ročnej LC (51 vs. 83 %, $p = 0,003$); výhodu v prežívaní však neposkytuje (39). Výskyt závažnej neskorej toxicity v publikovaných retrospektívnych štúdiách je zaznamenaný v 18 – 21 %, obvykle v podobe nekrózy nosohltana, temporálnych lalokov

a mozgového kmeňa; úmrtia spojené s liečbou sa vyskytujú v 2 – 16 % prípadov a ich najčastejšou príčinou je masívne krvácanie z ulcerovanej sliznice nosohltana (39, 41, 42, tabuľka 2). Recidivujúce nádory infiltrujúce fossa Rosenmülleri a zasahujúce hlboko do oblasti foramen lacerum sú predispozičnými faktormi smrteľného vykrvácania v tejto klinickej situácii (41).

Napriek významne zlepšenej miere závažnej toxicity a poklesu počtu úmrtí súvisiacich s liečbou pri využití SBRT v porovnaní s re-IMRT v liečbe rNPC nie je možné konštatovať, že jedna technika je superiorna v porovnaní s druhou; dostupné dôkazy o bezpečnosti a efektivite SBRT sú silne skreslené malým počtom pacientov a krátkym časom ich sledovania. Preferencia SBRT oproti re-IMRT je odporúčaná v skupine III Wardovej RPA (< 2 roky po predchádzajúcej RT s prítomnou orgánovou dysfunkciou) (5). Toto odporúčanie je založené na pozorovanom 8-mesačnom mediáne prežívania v tejto skupine pacientov s cieľom skrátenia celkového času liečby v porovnaní so 7-týždňovou IMRT; pri použití SBRT však nie je možné očakávať zlepšenie prežívania (43).

Rádioterapia ťažkými časticami

Korpuskulárny charakter ťažkých častíc (protónov, uhlíkových iónov) v porovnaní s fotónmi spôsobuje, že maximálnu terapeutickú dávku odovzdajú tkanivám tesne pred koncom doletu v oblasti tzv. Braggovho vrcholu, ktorého hĺbku možno regulovať v závislosti od presného anatomického uloženia tumoru. Ťažké častice s vysokým lineárnym prenosom energie (linear energy transfer, LET) sú považované za biologicky efektívnejšie ako fotóny, pretože spôsobujú viac priamych dvojlomových poškodení DNA, ktoré sú refraktérne k oprave, pretože sa vyskytujú v tesnej vzájomnej blízkosti (44). Vyšší LET zároveň vedie k vyššej relatívnej biologickej efektivite (RBE). V súčasnosti je predpokladaná RBE pre protóny využívané pre terapeutické ciele 1,1; v prípade uhlíkových častíc je toto číslo 2,5 – 5 (45). Vzhľadom na jedinečné fyzikálne vlastnosti uhlíkových iónov má predovšetkým CIRT potenciál

zlepšiť lokálnu kontrolu v prípade hlboko uložených a tradične rádiorezistentných recidív, kde liečba fotónmi dosahuje dlhodobu nepriaznivé výsledky.

Doposiaľ existuje iba niekoľko prác o bezpečnosti a efektívnosti reRT s využitím PBT (46, 47) a CIRT (48) špecificky pri rNPC. Hodnoty 2-ročnej LC a OS pri liečbe rNPC pomocou PBT predstavovali zhodne 50 %, závažná neskorá toxicita sa vyskytla v 23 – 31 % prípadov a neboli zaznamenané žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou (46, 47, tabuľka 2). Pri využití CIRT v tejto indikácii bola hodnota 1-ročného OS a 1-ročného prežívania bez lokálneho relapsu 98 a 87 %, riziko závažnej toxicity bolo približne 12 % a riziko úmrtia spojeného s liečbou bolo < 1 % (48, tabuľka 2).

K optimalizácii dávky a frakcionácie pri PBT aj CIRT sú nepochybne nutné väčšie súbory pacientov a ich dlhodobé sledovanie. V prípade indikácie reiradiácie ťažkými časticami sú významne limitujúcimi faktormi aj ich nedostupnosť a veľmi vysoká cena liečby.

Brachyterapia

Špecifické fyzikálne a dozimetrické charakteristiky BT s využitím fotónov umožňujú doručenie veľmi vysokej dávky do oblasti tumoru alebo jeho lôžka pri minimalizácii radiačnej záťaže priľahlých zdravých tkanív. Súčasne terapeutické možnosti zahŕňajú samotnú BT intersticiálnym (49 – 51) alebo intrakavitárnym prístupom (52) alebo kombináciu BT s externou rádioterapiou v podobe IMRT (53), SRS (54) alebo SBRT (55).

Pri použití permanentnej intersticiálnej implantácie ¹⁹⁸Au (49) alebo ¹²⁵I (50, 51) predstavovali hodnoty 2- a 3-ročnej LC 26–41% a 5–23% a hodnoty 1-, 3- a 5-ročného OS 84, 6 – 30 a 54 % (49 – 51, tabuľka 2). Výsledky LC boli významne lepšie pri recidívach obmedzených výhradne na oblasť nazofaryngu v porovnaní s recidívami zasahujúcimi parafaryngeálne (49). Závažná neskorá toxicita sa vyskytla v 26 % prípadov, najčastejšie v podobe nekrózy nosohltana a recidivujúcej epistaxy, pričom nebolo zaznamenané žiadne úmrtie spojené s liečbou (51). Intrakavitárna BT s vysokým dávkovým

príkonom s využitím špeciálneho balónikového aplikátora viedla k 5-ročnej LC a OS v 97 a 78 % so závažnou neskorou toxicitou pozorovanou v 29 % vo forme poradiačnej hypofunkcie hypofýzy a obrny hlavových nervov (52, tabuľka 2). Tento spôsob liečby je stále veľmi odporúčaný pri povrchových, včasných recidívach alebo perzistujúcich NPC, ktoré neinfiltujú priľahlú kosť (56); pozorované výsledky LC aj OS významne prevyšujú všetky ostatné techniky, ktoré možno v tejto indikácii zvážiť.

Akceptovateľná morbidita a takmer nulová mortalita techník BT spolu s nízkymi ekonomickými nákladmi na liečbu (napr. v porovnaní s PBT, SRS alebo SBRT) by v budúcnosti mohli viesť k rozšíreniu týchto techník do klinickej praxe aj v centrách, kde doposiaľ nie sú zaužívané.

Záver

Chirurgická liečba alebo rádioterapia sú jedinými kuratívnymi terapeutickými možnosťami pri recidivujúcom nemetastatickom NPC. Liečba pacientov s rNPC je technicky veľmi náročná a precízne technológie SRS, SBRT alebo BT je možné efektívne použiť iba v prípade včasných, unifokálnych recidív s malým objemom. Najčastejším spôsobom liečby lokálnej recidívy NPC je preto konvenčne frakcionovaná IMRT, ktorú možno indikovať aj pri lokálne pokročilých multifokálnych rekurenciách; za cenu vyššej toxicity. Ak je dostupná vysoko špecializovaná chirurgická liečba (ENP), mala by sa vždy zvážiť na prvom mieste pri rNPC štádiách T1, T2 a limitovane aj T3 pri zohľadnení veľmi nízkej morbidity aj mortality spojenej s touto liečbou. Obe spomínané techniky chirurgickej liečby (endoskopická nazofaryngektómia aj nazofaryngektómia z vonkajšieho prístupu odklopením maxily) sú dostupné na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku Ústrednej vojenskej nemocnice Ružomberok.

Táto práca bola vypracovaná s grantovou podporou Národného onkologického inštitútu (NOI) Slovenskej republiky (20191111/SVKNOI/3) a Ministerstva zdravotníctva Českej republiky (RVO MOÚ, 00209805).

Vyhlasenie ku konfliktu záujmov:
Autori vyhlasujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):421-429.
2. International Agency for Research in Cancer [online]. Cancer Incidence in Five Continents. 2020. Dostupné z: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf>>.
3. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(6):513-522.
4. Lee AW, Ma BB, Ng WT, et al. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3356-3364.
5. 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(3):586-594.
6. Peng H, Li Z, Long Y, et al. Clinical value of a plasma Epstein-Barr virus DNA assay in the diagnosis of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(9):BSR20190691.
7. Ragab SM, Erfan FA, Khalifa MA, et al. Detection of local failures after management of nasopharyngeal carcinoma: a prospective, controlled trial. *J Laryngol Otol.* 2008;122(11):1230-1234.
8. Li AC, Xiao WW, Shen GZ, et al. Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: long-term results and benefits of chemotherapy. *Oncotarget.* 2015;6(27):24511-24521.
9. Li YQ, Tian YM, Tan SH, et al. Prognostic Model for Stratification of Radioresistant Nasopharynx Carcinoma to Curative Salvage Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):891-899.
10. MedLever. Predicting Radioresistant Nasopharynx Carcinoma Survival. 2020. Dostupné z: <<http://prancis.med-lever.com>>.
11. Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(8):569-576.
12. Hwang JM, Fu KK, Phillips TL. Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(5):1099-1111.
13. Liu TB, Zheng ZH, Pan J, et al. Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Invest Med.* 2017;40(1):E1-E12.
14. Chan JY. Surgical salvage of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(3):433.
15. You R, Zou X, Wang SL, et al. New surgical staging system for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma based on the AJCC/UICC rTNM classification system. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1771-1779.
16. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(4):473-481.
17. You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2015;115(3):399-406.
18. Chow VLY, Chan JYW, Wong STS, et al. Recommendations for surgical management of recurrent nasopharyngeal carcinoma during COVID-19 pandemic. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(3):468-472.
19. 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):3510.
20. Yoshizaki T, Wakisaka N, Muroso S, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1517-1519.
21. Chan JYW, Wei WI. Three-dimensional endoscopy for endoscopic salvage nasopharyngectomy: Preliminary report of experience. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1386-1391.
22. Yin Tsang RK, Ho WK, Wei WI. Combined transnasal endoscopic and transoral robotic resection of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(8):1190-1193.
23. Ko JY, Wang CP, Ting LL, et al. Endoscopic nasopharyngectomy with potassium-titananyl-phosphate (KTP) laser for early locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2009;31(10):1309-1315.
24. Liu J, Yu H, Sun X, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy for local recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(5):834-842.
25. Chen MY, Wen WP, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119(3):516-522.
26. Sun X, Liu J, Wang H, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a review of 71 patients and analysis of the prognostic factors. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;50(11):890-5.
27. Tsang RK, To VS, Ho AC, et al. Early results of robotic assisted nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(6):788-793.
28. Wong EHC, Liew YT, Loong SP, et al. Five-year Survival Data on the Role of Endoscopic Endonasal Nasopharyngectomy in Advanced Recurrent rT3 and rT4 Nasopharyngeal Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(3):287-293.
29. Yang J, Song X, Sun X, et al. Outcomes of recurrent nasopharyngeal carcinoma patients treated with endoscopic nasopharyngectomy: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):1001-1011.
30. Hua YJ, Han F, Lu LX, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3422-3428.
31. Tian YM, Tian YH, Zeng L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Br J Cancer*. 2014;110(2):297-303.
32. Tian YM, Huang WZ, Yuan X, et al. The challenge in treating locally recurrent T3-4 nasopharyngeal carcinoma: the survival benefit and severe late toxicities of re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43450-43457.
33. Puebla F, Lopez Guerra JL, Garcia Ramirez JM, et al. Effectiveness and toxicity of helical tomotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(11):925-931.
34. Karam I, Huang SH, McNiven A, et al. Outcomes after re-irradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: North American experience. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1102-1109.
35. Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis. *Head*. 2018 Mar;40(3):622-631.
36. Lee VH, Kwong DL, Leung TW, et al. Hyperfractionation compared to standard fractionation in intensity-modulated radiation therapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):1067-1078.
37. Yu YH, Xia WX, Shi JL, et al. A model to predict the risk of lethal nasopharyngeal necrosis after re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):59.
38. Chua DT, Sham JS, Hung KN, et al. Predictive factors of tumor control and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(5):1415-1421.
39. Chua DT, Wu SX, Lee V, et al. Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis. *Head Neck Oncol*. 2009;1:13.
40. Chua DT, Hung KN, Lee V, et al. Validation of a prognostic scoring system for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated by stereotactic radiosurgery. *BMC Cancer*. 2009;9:131.
41. Xiao J, Xu G, Miao Y. Fractionated stereotactic radiosurgery for 50 patients with recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):164-170.
42. Wu SX, Chua DT, Deng ML, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy for 90 patients with locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):761-769.
43. 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(3):595-605.
44. Asaithamby A, Hu B, Chen DJ. Unrepaired clustered DNA lesions induce chromosome breakage in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(20):8293-8298.
45. Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(1):S23-28.
46. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy-dose-volume histogram analysis. *Radiology*. 1999;213(2):489-494.
47. Dionisi F, Croci S, Giacomelli I, et al. Clinical results of proton therapy reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol*. 2019;58(9):1238-1245.
48. Hu J, Bao C, Gao J, et al. Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Initial results. *Cancer*. 2018;124(11):2427-2437.
49. 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.
50. Shen X, Li Y, Zhang Y, Kong J, 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.
51. Yan H, Mo Z, Xiang Z, et al. CT-guided ¹²⁵I brachytherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*. 2017;8(11):2104-2113.
52. Leung TW, Tung SY, Wong VY, et al. Nasopharyngeal intracavitary brachytherapy: the controversy of T2b disease. *Cancer*. 2005;104(8):1648-1655.
53. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):130-137.
54. Low JS, Chua ET, Gao F, et al. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(4):321-329.
55. Yau TK, Sze WM, Lee WM, et al. Effectiveness of brachytherapy and fractionated stereotactic radiotherapy boost for persistent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2004;26(12):1024-1030.
56. 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>.

MUDr. Michaela Švajdová

Klinika radiačnej a klinickej onkológie
Ústredná vojenská nemocnica SNP – FN
Generála Miloša Vesela 21, 034 26 Ružomberok
svajdovam@uvn.sk