

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ ORL OBLASTI. VÝSLEDKY ÚRO 2002-2005

CONCOMITANT CHEMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

PÁLA, M.¹, HOLEČKOVÁ, P.¹, VESELÝ, J.², VÍTEK, P.¹, SVOBODNÍK, A.³

¹ ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA A ILF UK PRAHA (ÚRO)

² ORL ODDĚLENÍ FN BULOVKA PRAHA

³ CENTRUM BIostatistiky A ANALÝZ UOC BRNO

Souhrn

Východiska: Zhodnocení toxicity a efektivity chemoradioterapie s týdenním podáním cisplatiny u loco(regionálně) pokročilých karcinomů ORL oblasti. **Typ studie a soubor:** Od 1/02 do 11/05 bylo léčeno v ÚRO 103 pacientů (pac.). Nejčastěji se jednalo o karcinom orofaryngu, převládaly nádory IV. stádia (85%). Radioterapie proběhla režimem 70 Gy/7 týdnů/35 frakcí resp. 72 Gy/6 týdnů/konkomitantní boost v případě samostatné léčby nebo po R1/2 resekci, nebo 60 Gy/6 týdnů/30 frakcí po R0 resekci. Všem pacientům byla podána konkomitantně cisplatina 40 mg/m² týdně. **Metody a výsledky:** 87% pac. dosáhlo předepsané dávky záření. Medián dosažené dávky byl 70 Gy, medián počtu sérií chemoterapie byl 5. Mukozitida 3/4 stupně se vyskytla v 34%, neutropenie 3/4 stupně pak ve 30% a byla nejčastější příčinou ukončení chemoterapie. Pozdní toxicita byla akceptovatelná zahrnující většinou podkožní fibrózu a xerostomii 1/2 stupně. U 87 hodnotitelných pacientů bylo dosaženo 84% kompletních remisí. 1 a 2 letá předpokládaná lokoregionální kontrola byla 79% a 60%, 1 a 2 leté celkové přežití 64% a 52%, 1 a 2 leté bezpříznakové přežití 59% a 46%. **Závěry:** Konkomitantní chemoradioterapie s týdenním režimem cisplatiny je toxická, ale tolerovatelná a vysoce efektivní v dosažení iniciační odpovědi. I přesto zůstává celkové přežití nízké. Ke stanovení definitivních závěrů je nutný delší follow-up.

Klíčová slova: karcinom hlavy a krku, konkomitantní chemoradioterapie, cisplatina.

Summary:

Backgrounds: Evaluation of the toxicity and efficacy of chemoradiotherapy with weekly cisplatin in loco(regional) advanced head and neck cancer. **Design and Subjects:** Between 1/02 and 11/05, 103 consecutive patients (pts.) were treated. Tumors of the oropharynx were the most frequent and stage IV was predominant (85%). Radiotherapy consisted of 70 Gy/7 weeks/35 fractions, or 72 Gy/6 weeks/concomitant boost in pts. with or without R1/2 resection, or 60 Gy/6 weeks/30 fraction after R0 resection. All patients received concurrent chemotherapy with cisplatin 40 mg/m² weekly. **Methods and Results:** 87% pts. received the full planned dose of radiation therapy. Median total tumor dose was 70 Gy, median number of chemotherapy courses was 5. Grade 3/4 mucosal toxicity developed in 34%, and grade 3/4 neutropenia in 30%, representing the most frequent reason for the termination of chemotherapy. The late toxicities were acceptable, comprising predominantly subcutaneous fibrosis and 1/2 grade xerostomia in most cases. Out of the 87 pts. in whom the response could be evaluated, 84% reached complete remission. 1- and 2-year estimated loco-regional control was reached in 79% and 60%, 1- and 2-year overall survival in 64% and 52%, 1- and 2-year symptom free survival in 59% and 46% of cases, respectively. **Conclusions:** Concomitant chemoradiotherapy with weekly cisplatin is toxic, but tolerable and highly active in terms of initial response. Despite these facts, the overall survival of patients remains poor. For definitive conclusions long term follow-up is necessary.

Key words: head and neck neoplasms, chemotherapy, radiotherapy, cisplatin.

Úvod:

Roční incidence karcinomu ORL oblasti dosahuje ve světě kolem 500,000. Pacienti s lokoregionálně pokročilými nádory byli tradičně léčeni chirurgicky s následnou adjuvantní radioterapií. Celkové přežití takto léčených pacientů bylo nízké zatímco funkční a psychologické důsledky takového postupu vysoce zatěžující. V případě neresekalibilních nádorů pak byla metodou volby samostatná kurativní radioterapie s limitovanou efektivitou.

S cílem zlepšit léčebné výsledky za současného zlepšení kvality života bylo provedeno klinické testování kombinovaných postupů, jejichž součástí se stala chemoterapie. Che-

moterapie může překlenout vrozenou radiorezistenci nádorových buněk, eradikovat případné mikrometastázy, zasáhnout různé subpopulace buněk v nádoru, indukovat apoptózu, selektivně radiosenzibilizovat buňky hypoxické, inhibovat reparaci ze subletálního a potencionálně letálního poškození DNA indukovaného zářením. Redukcí nádorové hmoty může zlepšit krevní zásobení a tím zvýšit účinnost radioterapie.

Zpočátku byla sledována efektivita chemoterapie v neoadjuvantním podání. Ačkoli byla zaznamenána zřejmě protinádorová aktivita a celková odpověď nádorů na léčbu překračovala 80%, nebyl demonstrován dopad na celkové

přežití. Později se stává předmětem intenzivního klinického výzkumu současné podání chemoterapie a radioterapie - konkomitantní chemoradioterapie. Provedené metaanalýzy randomizovaných studií porovnávající konkomitantní chemoradioterapii se samostatnou radioterapií ozřejmily dopad kombinované léčby na celkové přežití 1-4). Poslední publikovaná aktualizace metaanalýzy randomizovaných studií skupiny MACH-NC Collaborative Group (87 studií, 16640 pacientů) referovala zlepšení 5 letého celkového přežití o 8% u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií oproti radioterapii samotné. Toto zlepšení bylo nejvýraznější v klinických studiích s konkomitantní cisplatinou podávanou v monoterapii, kde dosahovalo 11% 5).

Konkomitantní chemoradioterapie se tak stává metodou volby u lokálně a lokoregionálně pokročilých neresekabilních nádorů ORL oblastí, případně u nádorů hraničně operabilních,

u nichž by byla případná resekce spojena s neúnosnou mutilací a výrazným snížením kvality života. Přínos konkomitantní chemoradioterapie byl demonstrován rovněž v případech jejího adjuvantního podání po předchozím chirurgickém výkonu. Randomizované studie EORTC a RTOG demonstrovaly benefit konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou v adjuvantním podání u pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory oproti samotné adjuvantní radioterapii 6,7). U pokročilých karcinomů laryngu se konkomitantní chemoradioterapie stává léčebným postupem, který dokáže ušetřit vysoké procento pacientů od totální laryngektomie bez signifikantního snížení celkového přežití 8).

Konkomitantní chemoradioterapie je v současné době standardním postupem. Pozornost je upřena především na podání chemoterapie ve zkrácených intervalech mezi cykly (týdenní, denní aplikace), kdy lze předpokládat dopad na větší množství buněk v senzitivních fázích buněčného cyklu a snížení rizika vzniku radiorezistentních klonů. Optimální režim konkomitantní chemoterapie, stejně jako optimální režim radioterapie v kombinované léčbě není znám.

Materiál a metody:

Od ledna 2002 do listopadu 2005 podstoupilo v ÚRO kuraativní konkomitantní chemoradioterapii s týdenním režimem cisplatinou 103 pacientů se 104 karcinomy ORL oblastí. Ve většině případů se jednalo o lokálně či lokoregionálně pokročilé nádory (94% klinické stádium III a IV), více než polovina nádorů byla lokalizována v oblasti orofaryngu a dutiny ústní. Všichni pacienti měli vstupní výkonnostní stav WHO ≤ 2 .

Charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1 a 2.

Resekce primárního nádoru různého stupně radikality předcházela u 30 pacientů, pouze u 11 pacientů však bylo chirurgické odstranění hodnoceno jako radikální. Samostatná konkomitantní chemoradioterapie pak byla aplikována u 73 pacientů. Pacienti byli ozařováni na lineárním urychlovači o energii 5-6 MeV technikou 3 polí se zadním míšním blokem a předním polem nadklíčkovým do FDmin 50 Gy, s následnou postupnou redukcí ozařovaného objemu do FDmin 70 Gy v případech samostatné léčby a v případech předchozí neradikální resekce resp. 60 Gy v případech resekce radikálních. Konkomitantní chemoterapie byla podávána režimem CDDP 40 mg/m² týdně v hydratačním režimu za

Tabulka 1: Charakteristika souboru

Celkem pacientů	103	100%
Pohlaví		
muži	90	87%
ženy	13	13%
Věk	19-70	
Medián 56		
Anatomická lokalizace		
dutina ústní	7	7%
orofarynx	49	47%
larynx	16	15%
hypofarynx	13	12%
nazofarynx	8	8%
příušní žlázy	1	1%
paranasální dutiny	6	6%
neznámý primární zdroj	4	4%
Klinické stádium		
I	2	2%
II	4	4%
III	10	9%
IV	88	85%
Histologická klasifikace		
epidermoidní ca	92	88%
ca Schneiderovy membrány	1	1%
mukoeptidermoidní ca	1	1%
sarkomatoidní ca	1	1%
adenoskvamozní ca	1	1%
neuroendokrinní ca	1	1%
nediferencovaný ca	7	7%
G		
1	11	11%
2	36	34%
3/4	46	44%
neurčeno	11	11%

Tabulka 2: Rozsah nádorů (TNM 1997)

	T0	T1	T2	T3	T4
N0		2	3	5	12
N1		2	1	2	8
N2a		1	1		3
N2b		2	7	3	12
N2c		1	4	5	15
N3	5	1	2	1	6

premedikace setronovými antiemetiky. Pacientům bylo v průběhu léčby podáváno radioprotektivum amifostin v dávce 500mg s.c. 30 minut před každou frakcí radioterapie. U 25 pacientů byla léčba kombinována s hypertermií. Charakteristiku léčby ukazuje tabulka 3.

Radiační toxicita byla hodnocena podle RTOG/EORTC kritérií, ostatní toxicita podle CTC NCI kritérií v průběhu léčby 1x týdně a dále v rámci pravidelného follow-up. Inicijální odpověď na léčbu byla hodnocena podle WHO kritérií, lokoregionální kontrola, celkové a bezpříznakové přežití pak byly určeny z křivek Kaplan-Meierové.

Výsledky:

Tolerance léčby:

Předepsanou dávku záření dosáhlo 90 pacientů (87%). U 2 pacientů nebyla aplikována poslední frakce záření (1 odmítl,

Tabulka 4: Charakteristika léčby

Chirurgický výkon	30	29%
R0	11	11%
R1	14	13%
R2	5	5%
Chemoterapie		
Neoadjuvantní	8	8%
Konkomitantní	103	100%
Adjuvantní	3	3%
Radioterapie		
3 pole se zadním blokem	99	96%
Ostatní techniky	4	4%
Konvenční frakcionace	92	89%
Akcelerovaná frakcionace	11	11%
Hypertermie	25	24%
Radioprotekce amifostinem	100	97%
Nutriční podpora		
PEG	87	84%
Nazogastrická sonda	1	1%
Gastrostomie	3	3%

1 radiační toxicita), 1 pacient odmítl pokračovat po dosažení dávky 26 Gy, 10 pacientů zemřelo v průběhu léčby (4 bronchopneumonie, 3 plicní embolie, 1 maligní arytmie, 1 cévní mozková příhoda, 1 sterkorální peritonitida). Medián dosažené dávky záření byl 70 Gy (26-74). Celkem bylo podáno 485 sérií konkomitantní chemoterapie, s mediánem 5 sérií na pacienta (1-8). Medián celkové doby ozařování byl 51 dnů (18-68). Hematologická toxicita vedla k prodloužení celkové doby ozařování u 6 pacientů, radiační toxicita u 4 pacientů, kombinace hematologické a radiační toxicity u 3 pacientů, zhoršení celkového stavu u 3 pacientů, u 1 pacienta byla léčba přerušena pro sufokaci a nutnost provedení tracheotomie, u 1 pacienta pak pro komplikace po zavedení PEG. Ve všech ostatních případech byly příčinou prodloužení celkové doby ozařování technické výpadky v chodu ozařovačů (36 pacientů).

Toxicita léčby:

Časná toxicita: Maximální časná toxicita byla hodnocena u všech pacientů sledovaného souboru. Mukozitida 3.stupně se vyskytla u 33% pacientů, u 1 pacienta dosáhla 4.stupně. Z hematologické toxicity dominovala leukopenie - u více než třetiny případů 3. a 4. stupně, u 7 pacientů proběhla febrilní neutropenie, ve všech případech léčebně zvládnutelná. Hematologická toxicita byla hlavní příčinou předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie. Renální toxicita cisplatiny byla nízká. Průměrný hmotnostního úbytek během léčby byl 8,1 kg, což odpovídá 11% vstupní tělesné hmotnosti.

Podrobný přehled akutní toxicity podává tabulka 4.

Pozdní toxicita: Maximální pozdní toxicita byla hodnocena u 59 pacientů. Dominovala poradiační fibroza podkoží, ve většině případů bez funkčních důsledků a pozdní xerostomie středně závažné intenzity, u 1 pacienta se vyvinula poradiační osteonekroza mandibuly, u 1 pacienta bylo nutné provést tracheotomii pro pozdní poradiační edém laryngu. Schopnost polykat tuhou resp.měkkou stravu zůstala zachována u 39 pacientů (66%) resp.15 (25%). Pouze 1 pacient zůstal odkázán na výživu cestou nutriční sondy. Podrobný přehled pozdní toxicity podává tabulka 5.

Tabulka 3: Časná toxicita léčby

n=103	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.3+4 (%)
Sliznice	0	4	64	34	1	34%
Kůže	2	30	52	14	5	18%
Slinné žlázy	1	36	66	-	0	0%
Oči	81	20	2	0	0	0%
Uši	56	37	10	0	0	0%
Hrtan	58	39	4	1	1	2%
Hltan	3	18	34	48	0	47%
GIT	0	11	62	30	0	29%
Leukocyty	16	11	34	32	10	41%
Neutrofily	33	19	20	24	7	30%
Erytrocyty	12	37	44	9	1	10%
Trombocyty	90	5	2	5	1	6%
Kreatinin	51	37	14	1	0	1%

Tabulka 5: Pozdní toxicita léčby

n=59	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.3+4 (%)
Sliznice	18	39	1	0	1	2%
Kůže	8	48	3	0	0	0%
Podkoží	6	26	24	3	0	5%
Slinné žlázy	8	30	16	5	0	8%
Oči	58	1	0	0	0	0%
Hrtan	39	16	3	0	1	2%
Mozek	49	10	0	0	0	0%
Mícha	43	16	0	0	0	0%

Tabulka 6: Porovnání s experimentálními rameny randomizovaných studií

	Režim chemoradioterapie	n pac.	%KS IV	2yOS
Brizel 1998 9)	CF / CDDP+FU x 2 + 2	56	NR	47%
Wendt 1998 10)	AFX-S / CDDP+FU x 3	130	NR	57%
Calais 1999 11)	CF / CBDCA+FU x 3	109	67%	47%
Jeremic 2000 12)	HFX / CDDP qd	65	80%	68%
Adelstein 2000 13)	CF / CDDP+FU x 2	50	72%	75%
Staar 2001 14)	AFX / CBDCA+FU x 2	113	96%	48%
Corvó 2001 15)	AFX-S / CDDP+FU x 4	70	80%	52%
Fountzillas 2004 16)	CF / CDDP x 3	45	84%	53%
ÚRO 2006	CF >AFX-C / CDDP qw	103	85%	52%

(CF = konvenční frakcionace, HFX = hyperfrakcionace, AFX = akcelerovaná frakcionace,

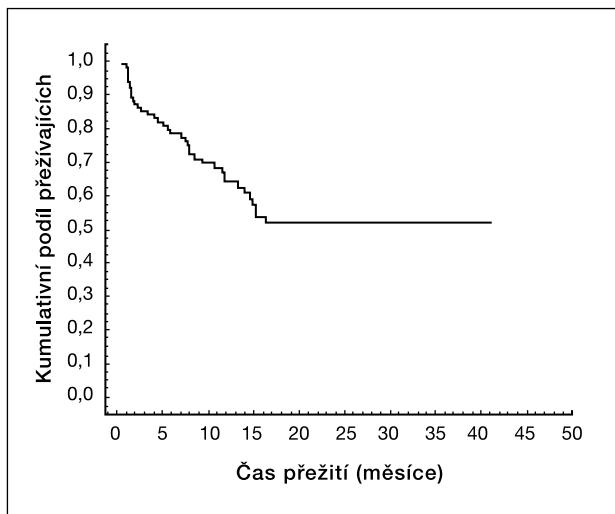
AFX-S = akcelerovaná frakcionace se splitem, AFX-C = akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem)

Výsledky léčby:

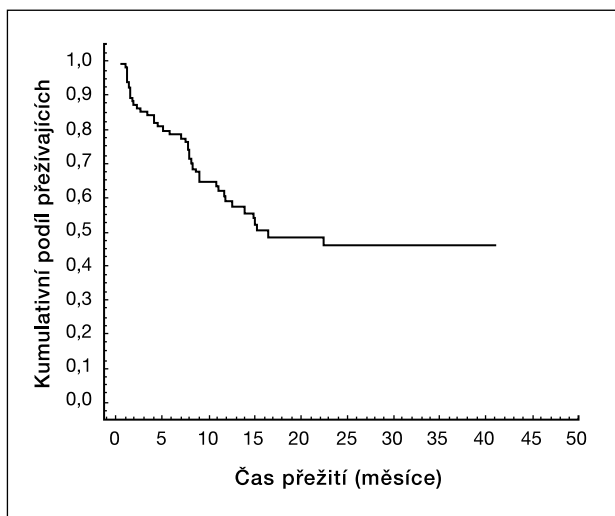
Časnou odpověď bylo možné zhodnotit u 87 z 93 přeživších pacientů. Bylo dosaženo 73 kompletních remisí (84%), 8 partiálních remisí (9%), u 6 pacientů (7%) nebyla zaznamenána signifikantní léčebná odpověď. U podskupiny pacientů, kteří podstoupili samostatnou chemoradioterapii bez předchozího chirurgického výkonu bylo dosaženo kompletní remise v 72% případů.

Předpokládaná 1 resp. 2 letá lokoregionální kontrola pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, je 79% resp. 60%, 1 resp. 2 leté celkové přežití 64% resp. 52%, 1 resp. 2 leté bezpříznakové přežití pak 59% resp. 46%. (Graf 1., 2.)

Věk, pohlaví, anatomická lokalizace, T staging, klinické stádium, grading, anamnéza chronického nikotinu, konzumpce alkoholu, předchozí chirurgický výkon, celková doba léčby, frakcionace, počet sérií chemoterapie, úbytek



Graf 1: Celkové přežití



Graf 2: Bezpříznakové přežití

hmotnosti v průběhu léčby, podání erythropoetinu neprokázaly statistickou významnost ve vztahu k celkovému a bezpříznakovému přežití. N staging a iniciální odpověď na léčbu pak statistické významnosti dosáhly.

Diskuse:

Práce hodnotí výsledky léčby všech pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií s týdenním podáním cisplatiny v ÚRO od roku 2002. Ze souboru byli vyřazeni pouze pacienti, kteří podstoupili odlišný režim konkomitantní chemoradioterapie a dále pacienti, kteří podstoupili shodný léčebný režim pro recidivující onemocnění. Délka follow-up je dosud příliš krátká ke stanovení jednoznačných závěrů. Soubor je rovněž zatížen určitou mírou nehomogenity (zařazení pacienti s i bez předchozího chirurgického zákroku, pacienti léčení konvenční i akcelerovanou frakcionací).

Výsledky ozřejmují vysokou iniciální odpověď na léčbu, což vzhledem k pokročilosti léčených nádorů (85% klinické stádium IV), podtrhuje její efektivitu. Časná toxicita léčby je vysoká, nevybočuje však z řady výsledků publikova-

ných klinických studií, vyšší je hematologická toxicita (30% neutropenie Gr.≥3), která byla nejčastější limitací pokračování konkomitantní chemoterapie. Možné překročení těchto limitací naznačuje kombinace konkomitantní chemoterapie s radioterapií akcelerovanou frakcionací technikou konkomitantního boostu. Pozdní toxicita léčby je i při omezeném počtu hodnocených pacientů akceptovatelná vyúsťující v uspokojivou následnou kvalitu života takto léčených.

I přes vysokou časnou odpověď na léčbu zůstává celkové přežití pacientů nízké. Porovnáme-li naše výsledky s výsledky randomizovaných studií, které referovaly 2 letá data, vidíme že u konsektivního neselektovaného souboru dosahujeme obdobných výsledků jako jsou výsledky experimentálních ramen klinických studií s konkomitantní chemoradioterapií, kde lze určitou selektivitu předpokládat samou existencí vstupních a vylučovacích kritérií těchto studií (Tab.6). Z tohoto pohledu se pak jedná rovněž o režim s vysokou efektivitou. Vzhledem k nehomogenitě našeho souboru je takovéto porovnávání pouze orientační. Celkové přežití je určováno nejen vlastním nádorovým onemocněním a jeho léčbou, ale rovněž pacientem samotným. Většina pacientů souboru byla totiž handicapována důsledky svého autodestrukčního stylu života (91% chronický nikotinismus, 64% denní konzumace alkoholu) a to nejen před léčbou, ale nezdá se i po jejím úspěšném ukončení. U 103 pacientů bylo zaznamenáno 116 komorbidit s možným negativním dopadem na přežívání. Nakolik je ovlivněna exacerbace souběžných onemocnění vlastní protinádorovou léčbou zůstává otázná. I přesto že existují možnosti dalšího zlepšení léčebných výsledků jak na poli radioterapie tak v užití efektivnějších radisenzibilizátorů, celkový stav a funkční rezervy pacienta představují limitaci jen obtížně překonatelnou. Možnosti prevence pak u takového souboru selhávají zcela.

Závěr:

Konkomitantní chemoradioterapie s týdenním režimem cisplatiny prokazuje vysokou efektivitu s akceptovatelnou mírou toxicity, za cenu vysokých ekonomických nákladů. Vzhledem k limitacím daným celkovým stavem a komorbiditami pacienta nelze očekávat výrazný zvrat v dosažených výsledcích další intenzifikací léčby.

Je třeba zdůraznit, že základním pilířem léčby nádorů ORL oblasti nadále zůstává precizně prováděná radioterapie případně v kombinaci s chirurgickým výkonem. Konkomitantní chemoterapie by měla tyto postupy doplňovat a nikoli nahrazovat jejich neadekvátní provedení. Jedná se o léčbu vysoce toxickou, balancující často až na hranici tolerance organismu. Limitující pro její podání je tedy především výkonnostní stav organismu a přítomnost závažnějších interkurentních onemocnění. Nezbytností je vhodná a dostatečná podpůrná léčba. Z těchto důvodů by měli být pacienti podstupující konkomitantní chemoradioterapii soustředěni v onkologických centrech, která jsou schopna poskytnout léčbu v celé její komplexnosti a která v ní disponují širokými zkušenostmi.

Poděkování:

Finanční prostředky na tento projekt byly shromážděny na Bězích Terryho Foxe v České republice v roce 2004 organizovaných Českou obcí sokolskou.

Literatura:

1. Munro, A., J.: An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71, 1995, 83-91.
2. El-Sayed, S., Nelson, N.: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14, 1996, 838-47.
3. Browman, G., P., Hodson, D., I., Mackenzie, R., J., et al.: Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head and Neck* 23, 2001, 7, 579-589.
4. Huncharek, M., Kupelnick, B.: Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 25, 2002, 219-23.
5. Pignon, J., Bourhis, J., Domenge, C., et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*, 355, 2000, 949-955. Update: *J Clin Oncol* 2004.
6. Bernier, J., van Glabbeke, M., Domenge, C., et al.: Concurrent chemo-radiotherapy with high dose cisplatin, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free (DFS) and overall survival (OS) in high risk head and neck carcinoma (SCC) patients undergoing surgery with curative intent: Results of phase III trial 22931 conducted by Head and Neck Radiotherapy Groups of the EORTC. *ASCO's 2001 Annual Meeting*, May 12-15, San Francisco.
7. Cooper J., Pajak, T., et al.: Postoperative Concurrent Radiochemotherapy In High-Risk SCCA of The Head And Neck: Initial Report Of RTOG 95-01/Intergroup Phase III Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, *J Clin Oncol*, 21, 226a.
8. Forastiere, A., Berkey, B., Maor, M., et al.: Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, 2001, 2a.
9. Brizel, D., M., Albers, M., E., Fisher, S., R., et al.: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New Engl J Med* 338, 1998, 25, 1798-1804.
10. Wendt, T., G., Grabenbauer, G., G., Rodel, C., M., et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16, 1998, 4, 1318-24.
11. Calais, G., Alfonsi, M., Bardet, E., et al.: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91, 1999, 2081-86.
12. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Milicic, B., et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18, 2000, 7, 1458-1464.
13. Adelstein, D., J., Adams, G., L., Li, Y., et al.: A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An Intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, 2000, A 1624.
14. Staar, J., Rudat, V., Stuetzer, H., et al.: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy - results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 50, 2001, 5, 1161-71.
15. Corvó, R., Benasso, M., Sanguineti, G., et al.: Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from a phase III randomized trial. *Cancer* 92, 2001, 11, 2856-67.
16. Fountzilas, G., Ciuleanu, E., Dafni, U., et al.: Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group phase III study. *Med Oncol* 21, 2004, 2, 95-108.

Korespondenční adresa:

MUDr. Miloslav Pála

Ústav radiační onkologie FN Bulovka a I.LF UK

Budínova 2, 18081, Praha 8

palamila@tiscali.cz

Došlo: 21. 2. 2006

Přijato: 15. 2. 2007