

**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatiny v léčbě karcinomu  
hlavy a krku**

**Miloslav Pála**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Klinická onkologie a radioterapie**

**Hradec Králové**

**2012**

**0**

## Obsah

Souhrn	2
Summary	3
Úvod	4
Cíl	4
Metodika a soubor pacientů	5
Výsledky	6
Pooperační radiochemoterapie	6
Definitivní radiochemoterapie	6
Diskuse	8
Pooperační radiochemoterapie	8
Definitivní radiochemoterapie	9
Závěr	11
Literatura	14
Přehled publikační činnosti	26

## Souhrn

### Radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatin v léčbě karcinomu hlavy a krku.

**Cíl:** Cílem studie bylo zhodnocení proveditelnosti, toxicity a efektivity pooperační a definitivní radiochemoterapie s týdenní cisplatinou u lokoregionálně pokročilého nebo rizikového karcinomu hlavy a krku.

**Metodika a soubor pacientů:** Do studie pooperační radiochemoterapie byli zařazeni pacienti s karcinomem hlavy a krku klinického stádia III-IVB nebo s nedostatečnými resekčními okraji po iniciálním chirurgickém výkonu. Plánovaná dávka radioterapie byla 70 Gy/ 7 týdnů/ 35 frakcí po R1/2 resekci nebo 60-64 Gy/ 6-6,5 týdnů/ 30-32 frakcí po R0 resekci. Do studie definitivní radiochemoterapie byli zařazeni pacienti s karcinomem hlavy a krku klinického stádia II-IVB bez iniciální resekce. Plánovaná dávka radioterapie byla 70 Gy / 7 týdnů / 35 frakcí. Všem pacientům byla podána konkomitantní cisplatina v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> týdně.

**Výsledky: Pooperační radiochemoterapie:** V období 6/2002 až 12/2008 bylo léčeno 100 následných pacientů [WHO ≤ 2, poměr muži/ženy 84/16, medián věku 54 let]. Nejčastěji se vyskytovaly nádory orofaryngu (49%), převažovaly nádory klinického stádia IV (86%). 96% pacientů absolvovalo plánovanou dávku radioterapie. Medián celkové dávky byl 66 Gy. Compliance týdenní cisplatin byla limitována, nejčastější příčinou předčasného ukončení chemoterapie byla hematologická toxicita. 32% léčených dosáhlo slizniční toxicity 3/4 stupně. V průběhu léčby nezemřel žádný pacient. Pozdní toxicita byla nízká, převažovala podkožní toxicita a pozdní xerostomie. U 6 pacientů byla diagnostikována osteoradionekróza. 2 a půl leté celkové přežití, lokoregionální kontrola, doba do progresu a přežití bez nemoci byly 64%, 88%, 79% a 59%. Multivariační analýza určila status centra, kde byl proveden chirurgický výkon jako nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití.

**Definitivní radiochemoterapie:** V období 2/2002 až 8/2009 bylo léčeno 148 následných pacientů [WHO ≤ 2, poměr muži/ženy 6/1, medián věku 56 let]. Nejčastěji se vyskytovaly nádory orofaryngu (46%), převažovaly nádory klinického stádia IV (80%). 89% pacientů absolvovalo plánovanou dávku radioterapie. Medián celkové dávky byl 70 Gy. Compliance týdenní cisplatin byla limitována, nejčastější příčinou předčasného ukončení chemoterapie byla hematologická toxicita. 32% léčených dosáhlo slizniční toxicity 3/4 stupně. V průběhu léčby zemřelo 12 pacientů. Pozdní toxicita byla nízká, převažovala podkožní toxicita a pozdní xerostomie. U 5 pacientů byla diagnostikována osteoradionekróza. 3 leté celkové přežití, lokoregionální kontrola, doba do progresu a přežití bez nemoci byly 34%, 60%, 52% a 29%. Multivariační analýza určila, že rozsah N ≥ 2a, anamnéza chronického nikotinizmu, denní konzumace alkoholu, celková dávka radioterapie < 70 Gy, počet cyklů chemoterapie ≤ 4 jako nezávislé prognostické faktory.

**Závěr:** Pooperační a definitivní radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatin je zatížena vysokým stupněm toxicity, která je ale léčebně zvládnutelná. Nízká renální a gastrointestinální toxicita favorizují týdenní aplikaci před standardním režimem. Léčba vykazuje dlouhodobou efektivitu při hodnocení lokoregionální kontroly a přežití. Přesnou odpověď na otázku, zda týdenní aplikace cisplatin přináší vyšší benefity než aplikace třítýdenní může dát až přímé randomizované porovnání.

## Summary

### Radiochemotherapy with weekly cisplatin in the treatment of head and neck cancer.

**Purpose:** The objective of this study was to evaluate the feasibility, toxicity and efficacy of postoperative and definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin in locoregionally advanced or high risk head and neck cancer.

**Material and methods:** Patients with head and neck cancer of stage III-IVb or patients with insufficient margins of resection after initial surgery were included in the study of postoperative radiotherapy. Radiotherapy consisted of 70 Gy/ 7 weeks/ 35 fraction after R1/2 resection and 60-64 Gy/ 6-6,5 weeks/ 30-32 fraction after R0 resection, respectively. Patients with head and neck cancer of stage II-IVb without initial resection were included in the study of definitive radiochemotherapy. Radiotherapy consisted of 70 Gy / 7 weeks / 35 fraction. All patients received concurrent cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> weekly.

**Results:** *Postoperative radiochemotherapy:* Between 6/2002 and 12/2008, 100 consecutive patients [WHO ≤ 2, male to female ratio 84/16, median age 54 years] were treated. Tumours of the oropharynx were the most frequent (49%) and stage IV was predominant (86%). 96% patients received the full radiation treatment as planned. Median total tumor dose was 66 Gy. Omission of weekly cisplatin had been occurring frequently, the most frequent reason for its early cessation were hematological toxicities. Grade 3/4 mucosal toxicity developed in 32%. No death was observed during the treatment. The late toxicities were acceptable, predominantly subcutaneous fibrosis and xerostomia in most of the cases. We recorded six cases of osteonecrosis. Two and half year overall survival, locoregional control, time to progression and disease free survival were 64%, 88%, 79% and 59%, respectively. Multivariate analysis revealed that the only prognostic factor for survival was primary surgery at the University centre.

*Definitive radiochemotherapy:* Between 2/2002 and 8/2009, 148 consecutive patients [WHO ≤ 2, male to female ratio 6/1, median age 56 years] were treated. Tumours of the oropharynx were the most frequent (46%) and stage IV was predominant (80%). 89% patients received the full radiation treatment as planned. Median total tumor dose was 70 Gy. Omission of weekly cisplatin had been occurring frequently, the most frequent reason for its early cessation were hematological toxicities. Grade 3/4 mucosal toxicity developed in 32%. 12 deaths were observed during the treatment. The late toxicities were acceptable, predominantly subcutaneous fibrosis and xerostomia in most of the cases. We recorded five cases of osteonecrosis. Three-year overall survival, locoregional control, time to progression and disease free survival were 34%, 60%, 52% and 29%, respectively. Multivariate analysis revealed that negative prognostic factors were N > 2a, smoking status, daily consumption of alcohol, total dose of radiotherapy < 70 Gy, number of chemotherapy cycles ≤ 4.

**Conclusion:** Postoperative and definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin is toxic, but tolerable and highly effective in terms of locoregional control and survival. Low renal and gastrointestinal toxicity favor the weekly application over the standard high-dose regimen. A randomized trial is warranted to finally answer the question whether weekly cisplatin adds more substantial benefit to radiotherapy than a three-weekly regimen.

## Úvod

Randomizované klinické studie a jejich metaanalýzy prokázaly benefit definitivní a pooperační radiochemoterapie oproti radioterapii samotné ve zlepšení lokoregionální kontroly a prodloužení přežití u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Konkomitantní chemoterapie zvyšuje účinnost jak konvenčně frakcionované radioterapie tak radioterapie s alterovanou frakcionací. Optimální režim konkomitantní chemoterapie stejně jako optimální frakcionační režim radioterapie není znám a jeho bližší určení je předmětem dalšího klinického zkoumání. Metaanalýza individuálních dat randomizovaných klinických studií poukázala na nejlepší výsledky při užití radiochemoterapie s platinovými deriváty, přičemž nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi jejich podáním v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky. Důkazy prokazující vyšší účinnost radiochemoterapie s alterovanou frakcionací oproti normofrakcionované radiochemoterapii podány nebyly.

Nejčastěji aplikovaným režimem radiochemoterapie, jak v klinickém testování, tak ve vlastní klinické praxi, je podání 3 sérií cisplatiny  $100 \text{ mg/m}^2$  v třítydenním intervalu v průběhu normofrakcionované radioterapie. Tato dávková intenzita, na jedné straně prokazatelně efektivní, vykazuje nezanedbatelnou míru toxicity (nefrotoxicity, gastrointestinální toxicity, ototoxicity, neurotoxicity) na straně druhé. S cílem snížení nežádoucích účinků vysokodávkované třítydenní cisplatiny při zachování efektivity jsou do léčby zaváděny režimy podávání nižších dávek cisplatiny v kratších časových intervalech = zkrácené režimy podávání. Kromě předpokládané nižší toxicity se od zkrácených režimů podávání očekává možnost zásahu většího počtu buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu. Publikovaná prospektivní hodnocení definitivní radiochemoterapie s týdním režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$  v průběhu konvenčně frakcionované radioterapie se dosud týkala pouze omezeného spektra pacientů, výsledky prospektivního hodnocení pooperační radiochemoterapie s týdním režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$  u pacientů po iniciálním chirurgickém výkonu dosud publikováno nebylo.

## Cíl práce

Cílem práce je zhodnocení tolerance, toxicity a efektivity kurativní radiochemoterapie s týdním režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$  u pacientů s lokálně / regionálně pokročilým nebo rizikovým karcinomem hlavy a krku. Jedná se o prospektivní klinické hodnocení souborů pacientů léčených ve zvoleném časovém období v rámci jednoho onkologického centra. Hodnoceny jsou dva soubory pacientů:

- soubor pacientů s lokálně / regionálně pokročilým nebo rizikovým karcinomem hlavy a krku léčený pooperační radiochemoterapií.
- soubor pacientů s lokálně / regionálně pokročilým karcinomem hlavy a krku, léčený definitivní radiochemoterapií.

Výsledky hodnocení jsou porovnány s výsledky studií publikovanými v odborné literatuře. S pomocí univariační a multivariační analýzy je zhodnocen dopad zvolených prognostických faktorů na výsledky léčby. U podskupiny pacientů je hodnocena kvalita života prostřednictvím standardizovaných dotazníků.

## Metodika a soubor pacientů

**POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERAPIE:** Do hodnocení byli zařazeni pacienti s histologicky ověřeným karcinomem hlavy a krku (s výjimkou karcinomu nazofaryngu a karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin) klinického stádia III / IV nebo klinického stádia nižšího s pozitivními nebo úzkými ( $\leq 5\text{mm}$ ) okraji resekce, bez vzdálených metastáz.

**DEFINITIVNÍ RADIOCHEMOTERAPIE:** Do hodnocení byli zařazeni pacienti s histologicky ověřeným karcinomem hlavy a krku (s výjimkou karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin) klinického stádia II - IV, bez vzdálených metastáz.

Podmínkou zařazení byl dobrý celkový výkonnostní stav ( $\text{KPS} \geq 70\%$ ) a uspokojivé hematologické a renální parametry. Před zahájením byl vyžadován písemný informovaný souhlas.

### Vstupní vyšetření

- Anamnéza.
- Fyzikální celkové vyšetření.
- ORL vyšetření včetně endoskopie.
- Histopatologické vyšetření.
- CT nebo NMR krku.
- RTG nebo CT hrudníku.
- Hematologické a renální parametry.
- Výška / hmotnost, Karnofsky performance status.
- Kvalita života před zahájením léčby u podskupiny pacientů.

### Léčba

**Chirurgie:** U pooperační radiochemoterapie iniciální chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění primárního nádoru a metastaticky postižených krčních uzlin. Umožněno bylo zařazení pacientů po R0, R1 a R2 resekci. U definitivní radiochemoterapie byl chirurgický výkon omezen na bioptickou verifikaci primárního nádoru případně postižených uzlin. Umožněno bylo rovněž zařazení pacientů, u kterých byla provedená krční disekce bez resekce primárního nádoru.

**Radioterapie:** U pooperační radiochemoterapie zevní radioterapie do celkové dávky 60 – 64 Gy v případě R0 resekce a 70 Gy v případě R+ resekce nebo v případě resekce s otaznou radikalitou. U definitivní radiochemoterapie zevní radioterapie do celkové dávky 70 Gy. Radioterapie byla provedena na lineárním urychlovači s energií fotonového svazku 5-6 MeV v dávce 2 Gy v 1 denní frakci 5 x týdně. V průběhu ozařování byli pacienti obligatorně imobilizováni termoplastickými maskami v supinační poloze. Cílové objemy byly definovány pomocí plánovacího CT. Iniciální cílový objem zahrnoval všechny oblasti rizika subklinického šíření a uzlinové oblasti k elektivnímu ozáření podle institucionálního protokolu pro různé primární lokalizace (ve většině případů uzlinové oblasti Ib – V + retrofaryngeální oboustranně).

**Chemoterapie:** Intravenózní systémová cytostatická chemoterapie byla podávána režimem cisplatinu v monochemoterapii  $40\text{ mg/m}^2$  1 x týdně v průběhu radioterapie v hydratačním režimu s antiemetickou profylaxí. Před každým podáním byly hodnoceny hematologické a renální parametry. Plánovaný počet sérií chemoterapie byl 6 nebo 7 podle celkové plánované dávky radioterapie. U pacientů s karcinomem nazofaryngu klinického stádia II - IV byly podány 3 cykly adjuvantní chemoterapie v kombinaci cisplatinu a 5-fluorouracilu.

**Podpůrná léčba:** S ohledem na předpokládanou toxicitu bylo pacientům doporučeno zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie. Při poklesu hmotnosti o  $\geq 5\%$  vstupních hodnot byla pacientům podávána nutriční podpora ve formě sippingu a/nebo enterální výživa do nutritivní sondy – v závislosti na polykacích schopnostech. Podávání radioprotektiva amifostinu bylo umožněno (s výjimkou pacientů ozařovaných technikou IMRT), pokud byla signifikantní část objemu obou slinných žláz v ozařovaném objemu.

## Výsledky

### POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERAPIE

V období od 6/2002 do 12/2008 bylo v ÚRO léčeno 100 pacientů (poměr muži/ženy ~ 5/1, medián věku 54 let), kteří splnili kritéria pro zařazení. Pacienti s anamnézou nikotinismu tvořili 84%, denní konzumaci alkoholu udávalo 60% pacientů. Nejčastější lokalizací primárního nádoru byl orofarynx (49%). Soubor byl s ohledem na rozsah nádorů prognosticky vysoce nepříznivý s 86% pacientů s nádorem IV. klinického stádia. Plná radikalita R0 byla zachována pouze u 57% pacientů, u 10% byla detekována R2 reziduální přítomnost nádoru již peroperačně.

Plánovanou dávku záření absolvovalo 96% pacientů. U 25% pacientů byla celková doba radioterapie prodloužena o  $\geq 4$  dnů. 59% léčených absolvovalo  $\geq 5$  cyklů chemoterapie (celková dávka cisplatinu  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>). Nejčastější příčinou předčasného ukončení chemoterapie byla hematologická toxicita.

Jakýkoli typ akutní toxicity 3. / 4. stupně byl zaznamenán u 74% pacientů. Dominovala akutní slizniční toxicita (32%) a toxicita jícnu / hltanu (40%). Průměrný hmotnostní úbytek v průběhu léčby byl 10,5% vstupní hmotnosti (průměr 7,62 kg) i přes nutriční podporu většiny léčených pacientů. U 2% pacientů bylo nutné provést v průběhu léčby zajišťovací tracheostomii pro edém s hrozcí sufokací. Neutropenie 3. / 4. stupně byla zaznamenána u 19% pacientů, u 3 pacientů vyústila ve febrilní neutropenii. Renální toxicita byla nízká, u žádného pacienta nebylo zastiženo těžší akutní poškození ledvin. Emetogenní potenciál týdenní aplikace cisplatinu byl nízký; těžkou nauzeou / zvracením 3. stupně byly v průběhu léčby postiženi 2 pacienti. Mukozitida 3. / 4. stupně byla redukována při užití IMRT oproti 2D-/3D- radioterapii (24% vs. 33% / 36%), rovněž toxicita slinných žláz 2. stupně byla s IMRT výrazně snížena (48% vs. 67% / 59%). U pacientů léčených konformními technikami jsme rovněž zaznamenali nižší stupeň systémové toxicity. V průběhu léčby nezemřel žádný pacient v důsledku toxicity konkomitantní radiochemoterapie. Pozdní toxicita byla nízká a týkala se především těžkých podkožních fibróz a xerostomií. Tuhou stravu bylo schopno polykat po léčbě v prvním roce 60% pacientů, pouze 2 pacienti byli zcela odkázáni na výživu nutritivní sondou. V průběhu následného follow-up bylo zaznamenáno 6 případů osteoradionekrózy 5 - 61 měsíců od skončení léčby. S výjimkou 1 pacienta byla diagnostikována u pacientů IV. klinického stádia, u všech byla aplikovaná dávka záření 70 Gy. Osteoradionekróza byla zachycena u všech užitých ozařovacích technik (2D-radioterapie 2 pacienti, 3D-radioterapie 3 pacienti, IMRT 1 pacient). Tracheostomie byla v 1. roce po léčbě přítomna u 27 pacientů (28%), ve 2. roce u 14 pacientů (26%), tedy počet výrazně nepřevyšující počet pacientů s definitivní tracheostomií po totální laryngektomii před zahájením léčby (24%). Nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v pozdní toxicitě v 1. roce po skončení léčby podle provedené ozařovací techniky.

Při mediánu follow-up všech pacientů k datu hodnocení 29,5 měsíce (7 - 83) bylo pravděpodobné 2,5 leté celkové přežití 64% (95% CI 52-75%), 2,5 letá lokoregionální kontrola 88% (95% CI 80-96%), 2,5 letá doby do progresu 79 % (95% CI 69-89%) a 2,5 leté přežití bez nemoci 59% (95% CI 47-70%). V multivariační analýze se pouze statut centra, které provedlo iniciační chirurgický výkon (univerzitní vs. regionální) prokázal jako významný nezávislý faktor s dopadem na celkové přežití.

Průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 60%, 82% a 16%; skóre tíže specifických příznaků bylo 20%. V průběhu léčby dochází k výraznému zhoršení ve všech parametrech kvality života. K původním hodnotám se stav vrací po 6 – 12 měsících. 12 měsíců po skončení léčby je průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků 63%, 80% a 17%; skóre specifických příznaků je 26%.

### DEFINITIVNÍ RADIOCHEMOTERAPIE

V období od 2/2002 do 8/2009 bylo v ÚRO léčeno 148 pacientů (poměr muži/ženy ~ 6/1, medián věku 56 let), kteří splnili kritéria pro zařazení. Pacienti s anamnézou nikotinismu tvořili

89%, denní konzumci alkoholu udávalo 61% pacientů. Nejčastější lokalizací primárního nádoru byl orofarynx (46%). Soubor byl s ohledem na rozsah jednotlivých nádorů prognosticky vysoce nepříznivý s 80% pacientů s nádorem IV. klinického stádia.

Plánovanou dávku záření absolvovalo 89% pacientů. 64% pacientů U 32% pacientů byla celková doba radioterapie prodloužena o  $\geq$  dnů. 64% léčených absolvovalo 5 a více cyklů konkomitantní chemoterapie (celková dávka cisplatin  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>). Nejčastější příčinou předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie byla hematologická toxicita.

Jakýkoli typ akutní toxicity 3. / 4. stupně byl zaznamenán u 83% pacientů. Dominovala akutní slizniční toxicita (32%) a toxicita jícnu / hltanu (38%). Průměrný hmotnostní úbytek v průběhu léčby byl 10,7% vstupní hmotnosti (průměr 8,12 kg) i přes nutriční podporu většiny léčených pacientů. U 5% pacientů bylo nutné provést v průběhu léčby zajišťovací tracheostomii pro edém s hrozcí sufokací. Neutropenie 3. / 4. stupně byla zaznamenána u 24% pacientů, u 4 pacientů vyústila ve febrilní neutropenii. Renální toxicita byla nízká, u 3 pacientů bylo zastiženo závažnější postižení ledvin 3. stupně (2%). Emetogenní potenciál týdenní aplikace cisplatin byl nízký; těžkou nauzeou / zvracením 3. stupně byly v průběhu léčby postiženi pouze 4 pacienti. Mukozitida 3. / 4. stupně byla výrazně redukována při užití IMRT oproti 2D-/3D- radioterapii (18% vs. 40% / 41%), rovněž toxicita slinných žláz 2. stupně byla s IMRT výrazně snížena (50% vs. 70% / 64%). U pacientů léčených konformními technikami jsme rovněž zaznamenali nižší stupeň systémové toxicity. V průběhu léčby zemřelo 12 pacientů (8%), nejčastějšími příčinami úmrtí byla bronchopneumonie a plicní embolie. Pozdní toxicita byla nízká a týkala se především těžkých podkožních fibróz a xerostomií. Tuhou stravu bylo schopno polykat po léčbě v prvním roce 74% pacientů, pouze 4 pacienti byli zcela odkázáni na výživu nutritivní sondou. V průběhu následného follow-up bylo zaznamenáno 5 případů osteoradionekrózy 1 - 43 měsíců od skončení léčby. Všechny případy byly zaznamenány u pacientů IV. klinického stádia, u kterých byla aplikovaná dávka záření  $\geq 70$  Gy. Osteoradionekróza byla zachycena u pouze u pacientů léčených ne-IMRT technikami. Tracheostomie byla v 1. roce po léčbě přítomna u 22% pacientů, ve 2. roce u 17% pacientů. Nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v pozdní toxicitě v 1. roce po skončení léčby podle provedené ozařovací techniky.

Celková odpověď na léčbu byla 83% (70% kompletních, 13% parciálních remisí). Při mediánu follow-up všech pacientů k datu hodnocení 30 měsíců (4 - 93) bylo pravděpodobně 3 leté celkové přežití 34% (95% CI 25-44%), 3 letá lokoregionální kontroly 60% (95% CI 49-71%), 3 letá doba do progresu 52% (95% CI 41-62%) a 3 leté přežití bez nemoci 29% (95% CI 20-38%). Multivariační analýza (**Tab.1**) prokázala statisticky významný dopad některých prognostických parametrů na celkové přežití (OS), lokoregionální kontrolu (LRC), dobu do progresu (TTP) a přežití bez nemoci (DFS).

Průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 59%, 83% a 13%; skóre tíže specifických příznaků bylo 20%. V průběhu léčby dochází k výraznému zhoršení ve všech parametrech kvality života. K původním hodnotám se stav vrací po 6 – 12 měsících. 12 měsíců po skončení léčby je průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků 62%, 83% a 13%; skóre specifických příznaků je 27%.

Prognostický faktor	Parametr
N>N2a	OS, DFS, TTP
nikotinismus / exnikotinismus $\leq 5$ roků	OS
denní konzumce alkoholu	OS, LRC, TTP, DFS
dávka RT < 70 Gy	OS
počet sérií CHT $\leq 4$	OS, LRC, TTP, DFS
nutritivní sonda $\leq 150$ dnů	LRC, TTP, DFS

**Tab. 1:** Statisticky významné faktory (multivariační analýza).



## Diskuse

### POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERAPIE:

Compliance radioterapie byla excelentní, pouze jeden pacient nedokončil plánovanou dávku z důvodů toxicity. Compliance konkomitantní chemoterapie byla limitována. 5 cyklů odpovídající kumulativní dávce  $200 \text{ mg/m}^2$  (tedy 2 cyklům vysokodávkované cisplatiny) dokončilo 59% pacientů a tento počet týdenních aplikací je limitující pro většinu pacientů. Nejčastějším důvodem pro předčasné ukončení chemoterapie byla hematologická toxicita. V randomizovaných studiích nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v efektivitě pooperační radiochemoterapie mezi pacienty, kteří absolvovali 2 cykly ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) a 3 cykly ( $300 \text{ mg/m}^2$ ) vysokodávkované cisplatiny. Celková dávka cisplatiny  $200 \text{ mg/m}^2$  se tak ukazuje jako dostatečná k dosažení potřebného radiosenzibilizačního účinku. Univariační analýza našeho souboru neprokázala dopad snížené dávky chemoterapie ( $> 4$  cykly vs.  $\leq 4$  cykly) na léčebné výsledky.

S režimem naší studie byla toxicita léčby vysoká, ale léčebně zvládnutelná. Porovnáním lokální toxicity s referovanou toxicitou experimentálních ramen zásadních klinických studií s třítýdenní cisplatinou jsme nezaznamenali významné rozdíly. Vysoký emetogenní potenciál třítýdenního režimu cisplatiny byl u našeho režimu téměř vyloučen (2% pacientů). Vysoká lokální toxicita je sama o sobě prvkem, který u pacientů může zvyšovat nucení ke zvracení, a toxicita vysokodávkované cisplatiny pak může tyto obtíže nejen prohloubit, ale v konečném důsledku vyústit až v těžkou metabolickou dysbalanci a hyponutrici. Výrazné snížení emetogenního potenciálu týdenní cisplatiny proto týdenní režim favorizuje stejně jako úplná absence závažnější renální toxicity. V průběhu léčby jsme rovněž nezaznamenali žádné úmrtí pacienta. Tíže a rozložení jednotlivých stupňů akutní toxicity se lišily v závislosti na používané technice radioterapie. Užití konformních technik vedlo ke snížení jak lokální tak systémové toxicity. U pacientů s vysokou lokální toxicitou radiochemoterapie dochází ke snadnějšímu prohloubení hyponutrice a hypohydratace, ať už v důsledku zhoršení schopnosti polykání při těžké a mnohdy bolestivé mukozitidě, tak v důsledku částečné či plné ztráty chuťových vjemů při těžké xerostomii. Kvalitativní a kvantitativní nedostatek v nutriční pacienta pak může negativně ovlivňovat jeho systémovou toleranci. Vysoká míra závažných polykacích obtíží spolu s vysokým hmotnostním úbytkem v průběhu léčby (10,5% původní hmotnosti i přes bazální formu nutriční podpory) ukazuje na vhodnost profylaktického zavádění nutritivních sond před / po zahájení léčby a potřebu akcentace nutriční podpory u takto léčených pacientů. Pozdní toxicita konkomitantní radiochemoterapie byla nízká, u většiny hodnocených parametrů nižší než v citovaných randomizovaných studiích. Oproti údajům v literatuře bylo v našem souboru procento těžkých dysfágií a PEG-dependentních pacientů výrazně nižší. 1 rok po léčbě mělo zavedenou nutritivní sondu 15 pacientů, ale pouze u 2 z nich přetrvala afágie s plnou dependencí na PEG. V průběhu poléčebného sledování jsme zaznamenali 6 případů osteoradionekrózy mandibuly. Zvýšený výskyt osteradionekróz ve zkoumané populaci oproti klinickým studiím EORTC a RTOG může být důsledkem navýšení dávky radioterapie u rizikových pacientů. Všechny zaznamenané případy v našem souboru se týkaly pacientů, u kterých byla celková dávka radioterapie navýšena na 70 Gy (oproti dávce do 66 Gy v obou randomizovaných studiích).

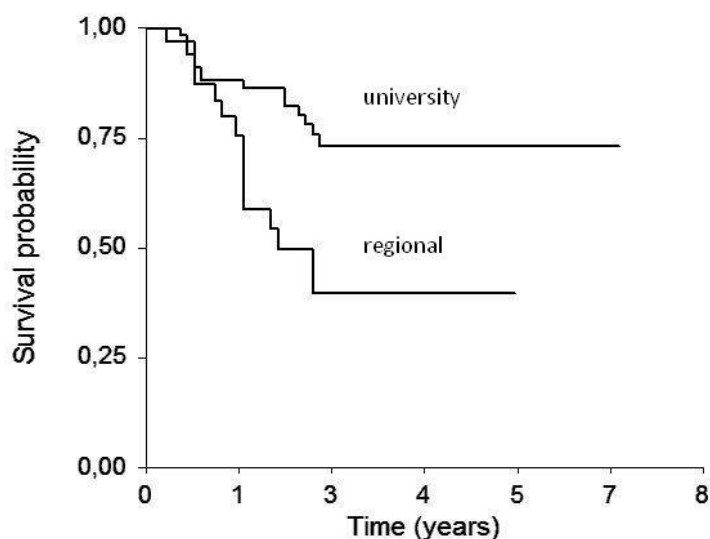
Efektivita našeho režimu byla srovnatelná s výsledky experimentálních ramen výše zmíněných randomizovaných studií. 2 leté celkové přežití bylo 64% resp. 71% ve studii RTOG resp. EORTC (naše studie 64% ve 2,5 letech), 2 letá lokoregionální kontrola 60% resp. 78% (u nás 88% ve 2,5 letech) a 2 leté přežití bez známek onemocnění 54% resp. 63% (naše studie 59% ve 2,5 letech).

V našem hodnocení se pozitivita resekčních okrajů neukázala jako důležitý prognostický faktor pro lokoregionální kontrolu nebo přežití. Eskalace dávky záření u pacientů po R+ resekci v kombinaci s konkomitantní chemoterapií toto riziko činí méně naléhavým. Interval mezi chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie nebyl rovněž oproti publikovaným datům shledán jako důležitý prognostický faktor ovlivňující lokoregionální kontrolu nebo přežití. Prodloužení tohoto intervalu za přítomnosti konkomitantní chemoterapie tak nemusí být zásadní.

Faktor	OS (p)	LRC (p)	TTP (p)	DFS (p)
Pohlaví	0,042			
Nikotinismus	0,017			0,007
pN	0,009		0,025	0,009
Stádium	0,010			0,019
Angio-/ lymfangioinvaze		0,048	0,008	
Perineurální invaze			0,022	
Centrum	0,004			0,047

**Tab. 2:** Statisticky významné prognostické faktory – univariační analýza.

Ze všech potencionálně významných prognostických faktorů z univariační analýzy (**Tab.2**) se pouze statut centra (univerzitní vs. regionální) prokázal jako významný nezávislý faktor s dopadem na celkové přežití (**Graf 1**), tedy výsledek, který u pooperační radiochemoterapie dosud nebyl publikován. Naše hodnocení ukázalo, že typ centra, kde pacienti podstoupili chirurgický výkon, bylo nezávislým prognostickým faktorem nikoli pro lokoregionální kontrolu, ale pro přežití. Rozdíly byly zaznamenány v zastoupení úmrtí z důvodů přidružených onemocnění. Lze předpokládat, že pacienti léčení iniciálním chirurgickým výkonem v regionálních nemocnicích pocházejí většinou z venkova a malých měst, kde je autodestrukční styl života spojený s nadužíváním nikotinu a alkoholu silněji vyjádřen než v metropoli. S ohledem na průvodní onemocnění častá u pacientů s karcinomem hlavy a krku, svou roli může rovněž sehrát snížená dostupnost lékařské péče v těchto lokalitách. Nelze vyloučit ani možnost horší kvality histopatologického vyšetření na menších regionálních pracovištích.



### DEFINITIVNÍ RADIOCHEMOTERAPIE:

Plánovanou dávku 70 Gy absolvovalo 89% pacientů. Důvodem pro nedosažení plně plánované dávky záření bylo ve většině případů úmrtí pacienta před ukončením léčby. Dosažení nižší celkové dávky radioterapie (< 70 Gy) se ukázalo jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití (13% vs. 37%, HR 0,16; 95% CI 0,07-0,36, p=0,0001) a přežití bez nemoci (13% vs. 31%, HR 0,24; 95% CI 0,12-0,46, p=0,0001). Compliance konkomitantní chemoterapie byla limitována především hematologickou toxicitou. 5 cyklů, odpovídající dávce 0 mg/m<sup>2</sup>, (tedy 2 cyklům vysokodávkované cisplatin) dokončilo 64% pacientů a tento počet cyklů se ukazuje jako limitující pro většinu pacientů. Multivariační analýza prokázala závislost mezi počtem cyklů týdenní cisplatin a celkovým přežitím. Podání méně než 5 cyklů chemoterapie (< 200 mg/m<sup>2</sup>)

bylo spojeno s kratším celkovým přežitím (28% vs. 39%, HR 0,50; 95% CI 0,30-0,81, p=0,052), nižší lokoregionální kontrolou (56% vs. 69%, HR 2,20; 95% CI 1,06-4,59, p=0,0355) a kratší dobou do progresu (46% vs. 66%, HR 2,20; 95% CI 1,13-4,27). V souhlasu s publikovanými daty se tak potřeba udržení jak dostatečné dávky radioterapie, tak dostatečné dávkové intenzity ( $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ) chemoterapie jeví jako vysoce naléhavá.

Závažná akutní toxicita 3. / 4. stupně byla pozorována u většiny pacientů našeho souboru. Porovnáním s referovanou lokální toxicitou experimentálních ramen klinických studií s třítydenní cisplatinou jsme nezaznamenaly významné rozdíly. Výskyt závažné slizniční a hematologické toxicity byl v rozmezí referovaném v těchto studiích. Vysoký emetogenní potenciál třítydenního režimu cisplatinu je u týdenního režimu výrazně nižší, těžká emeze postihla pouze 3% pacientů. Nízký emetogenní potenciál a nízká akutní nefrotoxicita jsou dva prvky, které mohou upřednostňovat zkrácený režim podání cisplatinu. Častěji aplikované nižší dávky cisplatinu oproti standardnímu třítydennímu režimu způsobují vyšší míru kožní toxicity. Tíže a rozložení jednotlivých stupňů akutní toxicity se lišily v závislosti na používané technice radioterapie. Užití konformních technik vedlo k výraznému snížení lokální toxicity. Naše hodnocení nepřímo ukazuje na výraznější radioprotektivní efekt IMRT na činnost slinných žláz v průběhu radioterapie oproti radioprotektivnímu účinku amifostinu v kombinaci s užitím ne-IMRT ozařovacích technik. Pacienti léčení konformními technikami vykazovali i nižší stupeň systémové toxicity. U pacientů s vysokou lokální toxicitou radiochemoterapie dochází k snadnějšímu prohloubení hyponutrice, ať už v důsledku zhoršení schopnosti polykání při těžké a mnohdy bolestivé mukozitidě, tak v důsledku částečné či plné ztráty chuťových vjemů při těžké xerostomii. Kvalitativní a kvantitativní nedostatek nutričních potřeby pacienta pak může negativně ovlivňovat jeho systémovou toleranci k léčbě. Vysoká míra závažných polykacích obtíží spolu s vysokým hmotnostním úbytkem v průběhu léčby ukazuje vhodnost profylaktického zavádění nutričních sond před nebo po zahájení léčby stejně jako potřebu akcentace nutriční podpory u takto léčených pacientů. Pozdní toxicita u přežívajících pacientů byla nízká, ve většině případů omezená na pozdní xerostomii a těžší podkožní fibrózu. Oproti údajům v literatuře bylo v našem souboru procento těžkých dysfágií a PEG-dependentních pacientů výrazně nižší. V multivariační analýze byla delší doba (>150 dnů) zavedené nutriční sondy spojena se zlepšením lokoregionální kontroly, doby do progresu i přežití bez nemoci. V průběhu léčby bylo zastiženo 5 případů osteonekrózy mandibuly. Všechny případy osteoradionekrózy se týkaly pacientů s nádory IV. klinického stádia, u kterých byla celková dávka radioterapie  $\geq 70 \text{ Gy}$ . Počet zachycených osteoradionekróz v našem souboru byl na dolní hranici rozmezí uváděném v literárních pramenech.

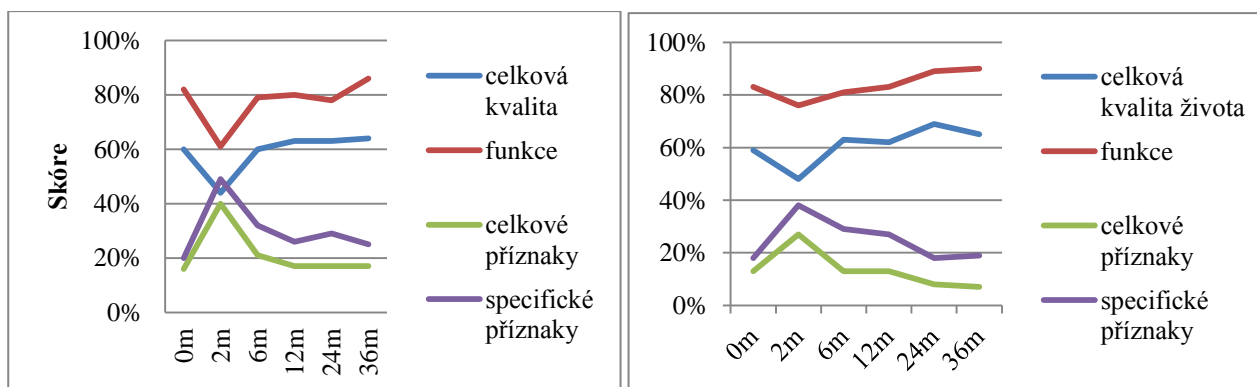
Přibližně u jedné třetiny léčených pacientů jsme nezaznamenali souvislost mezi úmrtím pacientů a nádorovým onemocněním nebo důsledky jeho léčby. To ukazuje na vysoké procento „nenádorové“ mortality často spojené s devastujícím životním stylem. Značný dopad na celkové přežití našeho souboru měla vysoká mortalita v průběhu léčby. U pacientů léčených v prvních 3 letech hodnocení byla tato mortalita dvojnásobná oproti pozdějšímu období hodnocení. Rozdíl může být důsledkem několika faktorů:

- Přísnější selekce pacientů s ohledem na věk, celkový stav a závažnost komorbidit.
- Nárůst zkušeností s léčbou a prevencí jejích komplikací.
- Zlepšování podpurné a nutriční péče v průběhu hodnocení.
- Používání konformních technik s nižší akutní toxicitou v pozdějších fázích hodnocení.

Naše hodnocení nezaznamenalo dopad závažných komorbidit na výsledky léčby. Hodnocena byla přítomnost / nepřítomnost závažné komorbidity, bez přesnějšího výpovědi o stupni jejich závažnosti. Téměř třetina pacientů byla navíc zatížena kombinací závažných komorbidit, což analýza nezohlednila. Z tohoto pohledu mají hodnocené údaje stran komorbidit jen omezenou výpovědní hodnotu. Žádoucí by proto bylo zařazení a validace vhodného nástroje pro určení rizika dopadu komorbidit na léčebné výsledky např. nástroje ACE-27.

V našem souboru nebylo oproti publikovaným údajům shledáno prodloužení celkové doby jako negativní prognostický faktor. Můžeme usuzovat, že prodloužení tohoto intervalu za přítomnosti konkomitantní chemoterapie, nemusí být zásadní. Multivariační analýza našeho souboru prokázala, že rozsah uzlinového postižení  $N > 2a$  je nezávislým negativním prognostickým faktorem pro celkové přežití (28% vs. 47%; HR 2,53; 95% CI 1,46-4,39,  $p=0,001$ ), dobu do progresu (45% vs. 62%; HR 1,89; 95% CI 1,06-3,36,  $p=0,0301$ ) a přežití bez nemoci (24% vs. 39%; 2,37; 95% CI 1,49-3,78, 0,0003). Jak kouření v anamnéze tak denní konzumace alkoholu se ukázaly jako silné nezávislé negativní prognostické faktory - anamnéza chronického nikotinu pro celkové přežití (26% vs. 63%; HR 2,38; 95% CI 1,02-5,57,  $p=0,045$ ); denní konzumace alkoholu pro celkové přežití (19% vs. 64%; HR 3,58; 95% CI 1,82-7,04,  $p=0,0002$ ), lokoregionální kontrolu (50% vs. 74%; HR 3,12; 95% CI 1,46-6,63,  $p=0,0032$ ), dobu do progresu (42% vs. 64%; HR 2,19; 95% CI 1,16-4,11) i přežití bez nemoci (16% vs. 49%, HR 3,04; 95% CI 1,78-5,21,  $p=0,0001$ ). Analýza detekovala nejen souvislost obou autodestruktivních životních prvků s celkovým přežitím, ale v případě etylismu rovněž souvislost s lokoregionální kontrolou a dobou do progresu. Ke zhoršení léčebných výsledků tak mohou přispívat imunosupresivní dopady takového životního stylu, narušující pacientovu schopnost eliminovat nádorové buňky.

U obou hodnocených souborů se kvalita života ve srovnání se stavem před zahájením léčby výrazně zhoršuje v jejím průběhu; po skončení radiochemoterapie dochází k návratu k původním hodnotám po 6 - 12 měsících (**Graf 1.,2**). Stejný závěr podala některá publikovaná hodnocení.



**Graf 1.,2.:** Kvalita života u pooperační a definitivní radiochemoterapie.

## Závěr

Konkomitantní radiochemoterapie s cisplatinou prokázala svou účinnost oproti radioterapii samotné u karcinomu hlavy a krku jak v rámci definitivní léčby u pacientů s funkčně nebo anatomicky neresekabilním nádorem, tak v rámci léčby pooperační u pacientů se zvýšeným rizikem po chirurgickém výkonu. Optimální režim radiochemoterapie s cisplatinou není znám. Nedostatek dat rovněž neumožňuje jasně odpovědět na otázku, zda jsou režimy radiochemoterapie aplikovatelné u běžné populace pacientů nepodléhajících selekčnímu tlaku vstupních parametrů randomizovaných studií. Nejčastěji užívaný režim vysokodávkované cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie je provázen vysokou toxicitou, která může benefit intenzifikovaného přístupu ponížít. S cílem snížení toxicity jsou proto do léčby zaváděny zkrácené režimy podávání nižších dávek cisplatinou. Jedním z akceptovaných režimů konkomitantní chemoterapie je týdenní režim cisplatinou v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s konvenčně frakcionovanou radioterapií. Prospektivní zhodnocení tohoto režimu u pacientů s neresekabilním karcinomem hlavy a krku jsou nepočtená, u pooperační léčby tato hodnocení chybí.

Cílem mé práce bylo komplexní zhodnocení účinnosti konvenčně frakcionované radioterapie v kombinaci s týdenním režimem cisplatiny u pacientů s lokoregionálně pokročilým / rizikovým karcinomem hlavy a krku léčených pooperační nebo definitivní radiochemoterapií s kurativním záměrem.

Compliance radioterapie jako „nosné“ léčby byla u obou souborů dobrá za cenu snížené dávkové intenzity konkomitantní chemoterapie. Medián počtu podaných cyklů chemoterapie byl 5 a tento počet je limitující pro většinu pacientů. Nebyly zaznamenány rozdíly v compliance chemoterapie podle jednotlivých technik radioterapie. Dosažení nižší celkové dávky radioterapie se ukázalo jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití a přežití bez nemoci, podání nižší dávky chemoterapie jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití, lokoregionální kontrolu a dobu do progresu u pacientů léčených definitivní radiochemoterapií.

Toxicita léčby byla vysoká, ale léčebně zvládnutelná. Porovnáním s referovanou lokální toxicitou randomizovaných studií jsme u našeho souboru nezaznamenali podstatné rozdíly. Nízký emetogenní potenciál a nízká závažná akutní renální toxicita mohou upřednostňovat týdenní režim oproti třítýdennímu podání. Užití konformních technik, především IMRT vede ke snížení jak akutní tak pozdní toxicity. Užití IMRT vedlo rovněž ke snížení akutní toxicity slinných žláz a to i přes radioprotekci amifostinem u většiny pacientů léčených ne-IMRT technikami. Závažná pozdní toxicita byla nízká, ve většině parametrů nižší než je referováno v randomizovaných studiích. Počet zachycených osteoradionekróz nepřekračuje údaje z klinických hodnocení. Méně závažný dopad na polykací funkce může opět upřednostňovat týdenní režim proti třítýdennímu.

Porovnáním s randomizovanými studiemi jsme nezaznamenali sníženou účinnost pooperační radiochemoterapie s týdenní cisplatinou oproti publikovaným výsledkům s třítýdenním režimem a to i přes vysokou prognostickou nepřízeň hodnoceného souboru. Radikalita výkonu se neprokázala jako prognostický faktor pravděpodobně v důsledku eskalace dávky radioterapie u neradikálních výkonů. V přítomnosti konkomitantní chemoterapie se prodloužení ozařovací doby ani prodloužení intervalu mezi chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie neprokázaly jako prognosticky významný faktor. V multivariační analýze se pouze provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním pracovišti prokázalo jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití. I přes vysoký počet iniciálních kompletních remisí a příznivou 3 letou lokoregionální kontrolu bylo 3 leté přežití pacientů léčených definitivní radiochemoterapií nízké. Třetina pacientů zemřela v důsledku nenádorové mortality. Výsledky odpovídají prognosticky nepříznivému složení souboru. Prodloužení ozařovací doby za přítomnosti konkomitantní chemoterapie neprokázalo negativně prognostický význam. Rozdíl v mortalitě v průběhu léčby je pravděpodobně důsledkem odlišného složení obou skupin pacientů. Zatímco k operaci přicházejí pouze pacienti, kteří úspěšně prošli sítím předoperačních interních vyšetření, definitivní radiochemoterapii podstupují většinou pacienti bez proběhlého interního šetření nebo pacienti, u kterých bylo toto šetření neúspěšné. Vyšší mortalita definitivní radiochemoterapie v kontrastu s nulovou mortalitou u pacientů léčených pooperačně ukazuje na nutnost zařazení nástroje pro vhodnější zhodnocení interního stavu pacienta, který by umožňoval pacienty vhodněji selektovat k intenzifikované léčbě.

Chronický nikotinismus se ukázal jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití (v souboru pooperační léčby pouze v univariační analýze), denní konzumce alkoholu jako negativní faktor pro celkové přežití, lokoregionální kontrolu, dobu do progresu a přežití bez nemoci u pacientů léčených definitivní radiochemoterapií. Negativní prognostický dopad chronického etylismu na lokoregionální kontrolu a dobu do progresu ukazuje na zhoršení kontroly nad nádorovým onemocněním v důsledku imunosupresivních účinků konzumce alkoholu.

Možností pro zlepšení efektivity radiochemoterapie s týdenní cisplatinou se jeví zvýšení lokoregionálního účinku eskalací dávky. Akceptovatelná lokální toxicita a nízká pozdní toxicita radiochemoterapie s týdenní cisplatinou v kombinaci s ozařováním IMRT, tak jak jsme ji zaznamenali v našem hodnocení, k takovému kroku opravňuje. Možnosti užití méně toxických forem platinových derivátů naznačují iniciální fáze klinických studií s liposomální cisplatinou.

Konkomitantní radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatinou 40 mg/m<sup>2</sup> je efektivní léčebný přístup v léčbě pokročilého / rizikového karcinomu hlavy a krku jak v rámci léčby pooperační, tak v rámci léčby definitivní. Je vhodnou alternativou „standardní“ vysokodávkované třítydenní cisplatinou. Některé parametry, především příznivější profil akutní a pozdní toxicity, tento režim oproti třítydennímu podání upřednostňují. Zásadním nedostatkem, který snižuje průkaznost závěrů, je forma provedeného hodnocení – tedy hodnocení bez kontrolního ramene. Všechna provedená porovnání tak byla pouze nepřímá. Definitivní odpověď na otázky, které řešila má práce, může dát až přímé randomizované porovnání režimů konkomitantní radiochemoterapie s cisplatinou.

## Literatura

1. ARGIRIS, A. Head and neck cancer. *The Lancet*, 2008, vol.371, no.9625, s.1695-1709.
2. BRAAKHUIS, B., J., M. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncology*, 2009, vol.45, no.9, s.85-89.
3. PELUCCHI, C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *European Journal of Cancer Prevention*, 2008, vol.17, no.4, s.340-344.
4. D'SOUZA, G. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer, *The New England Journal of Medicine*, 2007, vol.356, no.19, s.1944-1956.
5. AGRAWAL, N. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2008, vol.41, no.4, s.757-769.
6. SOO, K., C. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *British Journal of Cancer*, 2005, vol.93, no.3, s.279-286.
7. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1991, vol.324, no.24, s.1685-1690.
8. LEFEBVRE, J. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, vol.88, no.13, s.890-899.
9. TUPCHONG, L. Randomized study of preoperative versus post-operative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1991, vol.20, no.1, s.21-28.
10. WADSLEY, J., C. Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2004, vol.60, no.5, s.1405-1409.
11. LEIBEL, S., A. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG Head and Neck Database. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1991, vol.21, no.3, s.549-556.
12. BOURHIS, J. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet*, 2006, vol.368, no.9538, s.843-854.
13. MUNRO, A., J. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *British Journal of Cancer*, 1995, vol.71, no.1, s.83-91.
14. EL-SAYED, S. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 1996, vol.14, no.3, s.838-847.
15. PIGNON, J. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *The Lancet*, 2000, vol.355, no.9208, s.949-955.
16. BROWMAN, G., P. 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*, 2001, vol.23, no.7, s.579-589.
17. BUDACH, W. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*, 2006, vol.6, no.28, s.1-12.
18. LANG, K. Incidence and Costs of Treatment-Related Complications Among Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2009, vol.135, no.6, s.582-588.
19. PIGNON, J., P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol.92, no.1, s.4-14.
20. SEIFRTOVÁ, M. Molekulární mechanismy účinku cisplatinu. *Postgraduální medicína*, 2010, no.9, s.1013.
21. YANG, Z. Cisplatin preferentially binds mitochondrial DNA and voltage-dependent anion channel protein in the mitochondrial membrane of head and neck squamous cell carcinoma: possible role in apoptosis. *Clinical Cancer Research*, 2006, vol.12, no.19, s.5817-5825.

22. VOKES, E., E. Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 1990, vol.8, no.5, s.911-934.
23. VOKES, E., E. Interactions of chemotherapy and radiation. *Seminars in Oncology*, 1993, vol.20, no.1, s.70-76.
24. AL-SARRAF, M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: Historical and critical review. *Cancer Control*, 2002, vol.9, no.5, s.387-399.
25. VOKES, E., E. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: The future is now. *Annals of Oncology*, 1996, vol.7, no.1, s.15-29.
26. BYFIELD, J., E. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro combined 5-fluorouracil or Ftorafur and X-rays. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1982, vol.8, no.11, s.1923-1933.
27. KASIBHATLA, M. How much radiation is the chemotherapy worth in advanced head and neck cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, vol.68, no.5, s.1491-1495.
28. CREAGAN, E., T. Concomitant radiation therapy and cis-diamminedichloroplatinum (II) in patients with advanced head and neck cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 1981, vol.9, no.2, s.119-120.
29. AL-SARRAF, M. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: An RTOG study. *Cancer*, 1987, vol.59, no.2, s.259-265.
30. JEREMIC, B. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, vol.18, no.7, s.1458-1464.
31. FOUNTZILAS, G. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group phase III study. *Medical Oncology*, 2004, vol.21, no.2, s.95-108.
32. ADELSTEIN, D., J. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, vol.21, no.1, s.92-98.
33. AL-SARRAF, M. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, vol.16, no.4, s.1310-1317.
34. CHAN, A., T. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy-radiotherapy with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, vol.19, abstract 1637.
35. FORASTIERE, A., A. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2003, vol.349, no.22, s.2091-2098.
36. BARKATI, M. Concurrent Chemoradiation with Carboplatin-5-Fluorouracil Versus Cisplatin in Locally Advanced Oropharyngeal Cancers: Is More Always Better? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009, vol.76, no.2, s.410-416.
37. HUGUENIN, P. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol.22, no.23, s.4665-4673.
38. MERLANO, M. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, vol.88, no.9, s.583-589.
39. CORVÓ, R. 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*, 2001, vol.92, no.11, s.2856-2867.
40. CALAIS, G. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, vol.91, no.24, s.2081-2086.
41. DENIS, F. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol.22, no.1, s.69-76.
42. BENSADOUN, R., J. Phase III multicenter randomized study of concurrent twice-a-day radiotherapy with and without cisplatin (BiCRF) in unresectable pharyngeal carcinoma. Results at 18 months (FNCLCC-GORTEC). *Journal of Clinical Oncology*, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004, vol.22, no.14, abstract 5504.



43. BRIZEL, D., M. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 1998, vol.338, no.25, s.1798-1804.
44. ARGIRIS, A. Update on chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology*, 2002, vol.14, no.3, s.323-329.
45. WENDT, T., G. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, vol.16, no.4, s.1318-1324.
46. STAAR, J. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy - results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001, vol.50, no.5, s.1161-1171.
47. ETESSAMI, A. Very accelerated RT versus accelerated RT + concomitant CDDP-5-FU in patients with palpable N2 a N3 HNSCC: Preliminary results of the GORTEC 96-01 randomized trial. *Lung Cancer*, 2001, vol.34 (Suppl 1), s.68.
48. BOURHIS, J. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2012, vol.13, no.2, s.145-153.
49. FALLAI, C. Long-term results of conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy and chemotherapy in locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx. *Tumori*, 2006, vol.92, no.1, s.41-54.
50. OLMI, P. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy—a multicenter randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2003, vol.55, no.1, s.78-92.
51. LO, T., C. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study. *American Journal of Roentgenology*, 1976, vol.126, no.2, s.229-235.
52. SANCHIZ, F. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1990, vol.19, no.6, s.1347-1350.
53. BROWMAN G., P. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1994, vol.12, no.12, s.2648-2653.
54. HAFFTY, B., G. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale mitomycin randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol.15, no.1, s.268-276.
55. DOBROWSKY, W. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiotherapy and Oncology*, 2000, vol.57, no.2, s.119-124.
56. ZAKOTNIK, B. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1998, vol.41, no.5, s.1121-1127.
57. BUDACH, V., G. Accelerated chemoradiation to 70,6 Gy is more effective than accelerated radiation to 77,6 Gy alone: Two year's results of a German multicenter randomized trial (Aro 95-6). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, vol.20, abstract 892.
58. BUDACH, V. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, no.6, s.1125-1135.
59. BUDACH, V., G. Mitomycin-C and 5-fluorouracil containing chemotherapy with concurrent hyperfractionated accelerated radiotherapy (C-HART) of 70.6 Gy is more effective than dose escalated HART of 77.6 Gy alone - 10 year results of the German multicenter Phase III randomized trial (ARO 95-06). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, vol.69, no.3, s.11.
60. GUPTA, N., K. A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clinical Radiology*, 1987, vol.38, no.6, s.575-581.

61. TOBIAS, J., S. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *The Lancet Oncology*, 2010, vol.11, no.1, s.66-74.
62. ADELSTEIN, D., J. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 2000, vol.88, no.4, s.876-883.
63. FORASTIERE, A. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a Phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, vol.24, no.18, abstract 5517.
64. ROSSI, A. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4-year multicenter randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 1988, vol.6, no.9, s.1401-1410.
65. CHI, K., H. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2002, vol.52, no.5, s.1238-1244.
66. CHAN, A.,T. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995, vol.33, no.3, s.569-577.
67. International Nasopharynx Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. VUMCA I trial *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1996, vol.35, no.3, s.463-469.
68. CHAU, D., T. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 1998, vol.83, no.11, s.2270-2283.
69. MA, J. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol.19, no.5, s.1350-1357.
70. HAREYAMAM, M. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2002, vol.94, no.8, s.2217-2223.
71. HUNCHAREK, M. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *American Journal of Clinical Oncology*, 2002, vol.25, no.3, s.219-223.
72. THEPHAMONGKHOL, K. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials (RCTs) from English and non-English databases. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), vol 22, No.14, abstract 5522.
73. ZHANG, L. The role of concurrent chemoradiation in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic area: a meta-analysis of the phase III randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, no.26, suppl., abstract 6032.
74. LANGENDIJK, J., A. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol.22, no.22, s.4604-4612.
75. BAUJAT, B. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, vol.64, no.1, s.47-56.
76. YANG, A., K. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2008, vol.43, no.3, s.218-223.
77. AL-SARRAF, M. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients (Pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, vol.20, abstract 905.

78. LIN, J., C. Phase III study of concurrent chemotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, vol.21, no.4, s.631–637.
79. WEE, J. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, no.27, s.6730-6738.
80. WEE, J. Final report of SQNP01-a phase III randomized trial comparing radiotherapy with chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, vol.66, no.16, abstract.
81. LEE, A., W. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, no.28, s.6966–6975.
82. CHAN, A., T. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Progression free survival analysis of a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, vol.20, no.8, s.2038-2044.
83. CHAN, A., T. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, vol.97, no.7, s.536-539.
84. CHEN, Y. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, vol.71, no.5, s.1356–1364.
85. CHEN, Q., Y. Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial. *Journal of National Cancer Institute*, 2011, vol.103, no.23, s.1761-1770.
86. CHEN, L. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012, vol.13, no.2, s.165-171.
87. ZHANG, L. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, no.33, s.8461–8468.
88. KWONG, D., L., V. Five-year Update on a Randomized Factorial Study on Concurrent and Adjuvant Chemotherapy for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2006, vol.66, no.3, s.15-16.
89. BERNIER, J. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2004, vol.350, no.19, 1945–1952.
90. COOPER, J., S. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England Journal of Medicine*, 2004, vol.350, no.19, s.1937–1944.
91. COOPER, J., S. Long-Term Survival Results of a Phase III Intergroup Trial (RTOG 95-01) of Surgery Followed by Radiotherapy vs. Radiochemotherapy for Resectable High Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., vol.24, no.18, abstract 5517.
92. COOPER, J., S. Long-Term Follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head & Neck. Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium (MHNCS) Phoenix 26.1.2012, abstract 1.
93. BERNIER, J. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head and Neck*, 2005, vol.27, no.10, s.843-850.
94. FIETKAU, R. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: results of the German phase III trial ARO 96–3. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I., vol.24, no.18, abstract 5507.
95. BACHAUD, J., M. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1991, vol.20, no.2, s.243–246.

96. BACHAUD, J., M. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1996, vol.36, no.5, s.999-1004.
97. HAFTY, B., G. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from two randomized clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1993, vol.27, no.2, s.241-250.
98. HAFTY, B., G. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale Mitomycin Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol.15, no.1, s.268-276.
99. ZAKOTNIK, B. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2007, vol.67, no.3, s.685-690.
100. VIANI, G., A. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis evaluating the role of chemotherapy schedules. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol.28, no.15, abstract 5583.
101. RASCH, C., R. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer*, 2010, vol.116, no.9, s.2159-2165.
102. ROBBINS, K., T. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.23, no.7, s.1447-1454.
103. GEMMETE, J., J. Complications associated with selective high-dose intraarterial cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2003, vol.14, no.6, s.743-748.
104. BERTINO, G. Concurrent intra-arterial carboplatin administration and radiation therapy for the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma: short term results. *BMC Cancer*, 2009, vol.9, no.313.
105. AHMED, K., A. Efficacy of concomitant chemoradiation and surgical salvage for N3 nodal disease associated with upper aerodigestive tract carcinoma. *Laryngoscope*, 2000, vol.110, no.11, s.1789-1793.
106. ROBBINS, K., T. Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: the Memphis experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1997, vol.38, no.2, s.263-271.
107. BALM, A., J. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer. *Head and Neck*, 2004, vol.26, no.6, s.485-493.
108. HOMMA, A. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head and Neck*, 2005, vol.27, no.1, s.65-71.
109. YOSHIZAKI, T. Intraarterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 2007, vol.116, no.10, s.754-761.
110. YOSHIZAKI, T. Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 2009, vol.118, no.3, s.172-178.
111. LAU, H. Concomitant low-dose cisplatin and three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of survival and toxicity. *Head and Neck*, 2006, vol.28, no.3, s.189-196.
112. HUGUENIN, P. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol.22, no.23, s.4665-4673.
113. ZAMBOGLOU, N. Combined radiotherapy with cis- or carboplatin in advanced head and neck tumors. *Strahlentherapie und Onkologie*, 1989, vol.165, no.9, s.647-651.
114. MARCU, L. Scheduling cisplatin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a modeling approach. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, vol.51, no.15, s.3625-3637.
115. COLOMBO, A. Concomitant therapy with cisplatin and radiotherapy in locally advanced tumors of the cervico-facial area. *La Radiologia Medica*, 1987, vol.74, no.4, s.334-337.

116. GLASER, M., G. Weekly cisplatin concomitant with radical radiotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Journal of the American College of Radiology*, 1993, vol.5, no.5, s.286-289.
117. BARTELINK, H. Concomitant cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in locally advanced head and neck cancer: a randomised phase II EORTC trial. *European Journal of Cancer*, 2002, vol.38, no.5, s.667-673.
118. HOEBERS, F., J. Concurrent chemoradiation with daily low dose cisplatin for advanced stage head and neck carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2007, vol.85, no.1, s.42-47.
119. HOMMA, A. Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Journal*, 2004, vol.10, no.5, s.326-332.
120. SHARMA, A. Concomitant chemoradiation versus radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: final results of a phase III trial. *Annals of Oncology*, 2010, vol.21, no.11, 2272-2277.
121. HASELOW, R., E. Radiation alone versus radiation with weekly low dose cisplatin. In Fee WE, Goepfert H, Johns ME, et al, Head and Neck Cancer Vol II., Toronto, B. C. Decker 1990, s.279-281.
122. GUPTA, T. Radical radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-institution experience. *Head and Neck Oncology*, 2009, vol.1, no.17.
123. SHARMA, A. Concomitant chemoradiation using weekly cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of head and neck: Experience from a tertiary cancer center in India. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl, abstract 5548.
124. OTTY, Z., A. Efficacy of weekly cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> in definitive and adjuvant chemoradiation of head and neck cancer: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl., abstract e16039.
125. BECKMANN, G., K. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. *Head and Neck*, 2005, vol.27, no.1, s.36-43.
126. MEDINA, J., A. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiotherapy and Oncology*, 2006, vol.79, no.1, s.34-38.
127. KUMAR, S. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2005, vol.75, no.2, s.186-192.
128. BOULMAY, B., C. Definitive Altered Fractionation Radiotherapy and Concomitant Weekly Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol.32, no.5, s.488-491.
129. GEETA, S., N. Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2006, vol.2, no.3, s.100-104.
130. UYGUN, K. The comparison of weekly and three-weekly cisplatin chemotherapy concurrent with radiotherapy in patients with previously untreated inoperable non-metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2009, vol.64, no.3, s.601-605.
131. HO, K., F. Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK. *Acta Oncologica*, 2008, vol.47, no.8, s.1513-1518.
132. ESPELI, V. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncology*, 2012, vol.48, no.3, 266-271.
133. KOSE, F. Weekly cisplatin versus standard three-weekly cisplatin in concurrent chemoradiotherapy of head and neck cancer: Baskent University experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl., abstract e16001.
134. PACCAGNELLA, A. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Annals of Oncology*, 2010, vol.21, no.7, s.1515-1522.
135. HITT, R. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol.27, no.15, suppl., abstract 6009.

136. SATAPATHY, B. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in locally advanced carcinoma of oropharynx, hypopharynx, and larynx. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl., abstract e16016.
137. ATASSI, B. Influence of induction chemotherapy on patients' compliance to radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl., abstract 5558.
138. Radiation Therapy Oncology Group. *Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria* [online], 1.6.2011, <<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>>.
139. Radiation Therapy Oncology Group. *Adverse Event Information Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)* [online], 10.10.2011, <<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting.aspx>>.
140. Radiation Therapy Oncology Group. *RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema*. [online], 1.6.2011, <<http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>>.
141. WHO: Cancer pain relief: report of a WHO Expert Committee, 1st edition. Geneva, World Health Organisation, 1986 (WHO Technical Report Series, No.804), 2nd edition, WHO, 1996.
142. EORTC Group for Research into Quality of Life. *EORTC QLQ-C30*. Czech. <[http://groups.eortc.be/qol/questionnaires\\_qlqc30.htm](http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_qlqc30.htm)>.
143. EORTC Group for Research into Quality of Life. *EORTC QLQ-H&N35*. <[http://groups.eortc.be/qol/downloads/modules/specimen\\_20qlq\\_hn35.pdf](http://groups.eortc.be/qol/downloads/modules/specimen_20qlq_hn35.pdf)>.
144. DĚDEČKOVÁ, K. The three-fields technique used in irradiation of cervical lymphnode system in patients with advanced squamous head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2002, vol.64, suppl.1, s.230, abstract.
145. COHEN, E. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head and Neck*, 2009, vol.31, no.8, s.1013-1021.
146. EPSTEIN, J., B. Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1987, vol.45, no.2, s.104-110.
147. CHENG, V., S. Osteoradionecrosis of the mandible resulting from external megavoltage radiation therapy. *Radiology*, 1974, vol.112, no.3, s.685-689.
148. MORRISH, R., B. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer*, 1981, vol.47, no.8, s.1980-1983.
149. BEDWINEK, J., M. Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx. *Radiology*, 1976, vol.119, no.3, s.665-667.
150. LEE, I., J. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009, vol.75, no.4, s.1084-1091.
151. CHOPRA, M. Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible. *Head and Neck*, 2011, vol.33, no.11, s.1600-1605.
152. COOPER, J., S. Precisely definic high-risk operable head and neck tumors based on RTOG#85-03 and RTOG#88-24: targets for postoperative chemoradiotherapy? *Head and Neck*, 1998, vol.20, no.7, 588-594.
153. LARAMORE, G., E. Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a comparative study using the intergroup study 0034 and the Radiation Therapy Oncology Group head and neck database. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1993, vol.27, no.5, s.1011-1016.
154. ZELEFSKY, M., J. Long-term treatment results of postoperative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer*, 1992, vol.70, no.10, s.2388-2395.
155. SMEELE, L., E. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. *Head and Neck*, 2000, vol.22, no.6, s.559-563.
156. PFREUNDER, L. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2000, vol.47, no.15, s.1287-1297.

157. ANG, K., K. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001, vol.51, no.3, s.571-578.
158. HUANG, J. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, vol.21, no.3, s.555-563.
159. STILLER, C., A. Patterns of care and survival for patients aged under 40 years with bone sarcoma in Britain, 1980–1994. *British Journal of Cancer*, 2006, vol.94, no.1, s.22-29.
160. HERMANEK, P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg*, 1994, vol.65, no.4, s.287-297.
161. CHEUNG, M. Impact of Hospital Volume on Surgical Outcome for Head and Neck Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2009, vol.16, no.4, s.1001-1009.
162. SANGUINETI, G. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Results of a multicenter phase III study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2005, vol.61, no.3, s.762–771.
163. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland), World Health Organization Offset Publication No.48, 1979.
164. LOONG, H., H., F. The effect of cisplatin dose administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol.29, suppl., abstract 5532.
165. MACHTAY, M. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, vol.26, no.1, s.3582–3589.
166. CAUDELL, J., J. Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, vol.73, no.2, s.410–415.
167. GILLESPIE, M., B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope*, 2004, vol.114, no.8, s.1362–1367.
168. STAAR, S. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001, vol.50, no.5, s.1161–1171.
169. NGUYEN, N., P. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer*, 2002, vol.94, no.4, s.1131–1141.
170. CHEN, A., M. Late esophageal toxicity after radiation therapy for head and neck cancer. *Head and Neck*, 2010, vol.32, no.2, s.178–183.
171. LANGENDIJK, J., A. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol.90, no.2, s.189-195.
172. EISBRUCH, A. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2002, vol.53, no.1, s.23–28.
173. NGUYEN, N., P. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 2004, vol.15, no.3, s.383–388.
174. KOIWAI, K. Risk Factors for Severe Dysphagia after Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol.39, no.7, s.413-417.
175. LOGEMANN, J., A. The role of exercise programs for dysphagia patients. *Dysphagia*, 2005, vol.20, no.2, s.139–140.
176. LANGERBER, M. Simultaneous radio- and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck in daily clinical practice: 5 years experience in a University Hospital. *Clinical Otolaryngology*, 2004, vol.29, no.6, s.729-734.
177. ARGIRIS, A. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2004, vol.10, no.6, s.1956–1962.
178. DATEMA, F., R. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head and Neck*, 2010, vol.32, no.6, s.728-736.
179. CASTRO, M., A. Comorbidity Measurement in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialities*, 2007, vol.69, no.3, s.146-152.

180. HOMMA, A. Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. *Head and Neck*, 2010, vol.32, no.2, s.148-153.
181. MELL, L., K. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol.28, no.1, s.15-20.
182. SANABRIA, A. Comorbidity Is a Prognostic Factor in Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2007, vol.14, no.4, s.1449-1457.
183. PALERI, V. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncology*, 2010, vol.46, no.10, s.712-719.
184. HU, M. Comorbid predictors of poor response to chemoradiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2011, vol.122, no.3, s.565-571.
185. Radiation Therapy Oncology Group. *Adult comorbidity evaluation (ACE-27)*[online]. <<http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=xMGEfaLHRuM%3D&tabid=290>>.
186. LINN, B., S. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatric Society*, 1968, vol.16, no.5, s.622-626.
187. FEINSTEIN, A., R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 1970, vol.23, no.7, s.455-468.
188. KAPLAN, M., H. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *Journal of Chronic Diseases*, 1974, vol.27, no.7-8, s.387-404.
189. CHARLSON, M., E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 1987, vol.40, no.5, s.373-383.
190. MISKULIN, D., C. Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney International*, 2001, vol.60, no.4, s.1498-1510.
191. TAUSKY, D. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head and Neck*, 2005, vol.27, no.3, s.182-186.
192. TAN, H., K. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas-Stratification for postsalvage survival. *Head and Neck*, 2010, vol.32, no.2, s.139-147.
193. FESINMEYER, M., D. Effect of Radiotherapy Interruptions on Survival in Medicare Enrollees with Local and Regional Head-and-Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2010, vol.78, no.3, s.675-681.
194. SHRIME, M., G. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head and Neck*, 2009, vol.31, no.9, s.1129-1136.
195. NAGANUMA, T. Coffee Consumption and the Risk of Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancers in Japan: The Miyagi Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 2008, vol.168, no.12, s.1425-1432.
196. BOYLE, P. Recent advances in epidemiology of head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology*, 1992, vol.4, no.3, s.471-477.
197. FREEDMAN, N., D. Prospective investigation of the cigarette smoking-head and neck cancer association by sex. *Cancer*, 2007, vol.110, no.7, s.1593-1601.
198. LOWRY, W., S. Alcoholism in cancer of the head and neck. *Laryngoscope*, 1975, vol.85, no.8, s.1275-1280.
199. HEDBERG, K. Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (United States). *Cancer Causes Control*, 1994, vol.5, no.1, s.3-8.
200. BOCCIA, S. CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 exons 3 and 4, and NAT2 polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer. *Journal of Cancer Research in Clinical Oncology*, 2008, vol.134, no.1, s.93-100.
201. SCHÜTZE, M. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *British Medical Journal*, 2011, Apr 7; 342:d1584. doi: 10.1136/bmj.d1584 (publikováno online).
202. DUFFY, S., A. Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol.27, no.12, s.1969-1975.
203. KAWAKITA, D. Impact of smoking status on clinical outcome in oral cavity cancer patients. *Oral Oncology*, 2012, vol.48, no.2, s.186-191.
204. DELEYIANNIS, F., W., B. Alcoholism: Independent Predictor of Survival in Patients With Head and Neck Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, vol.88, no.8, s.542-549.



205. FAZEKAS J., T. Adjuvant intravenous methotrexate or definitive radiotherapy alone for advanced squamous cancers of the oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1980, vol.6, no.5, s.533-541.
206. FOUNTZILAS, G. Factors influencing complete response and survival in patients with head and neck cancer treated with platinum-based induction chemotherapy. *Annals of Oncology*, 1992, vol.3, no.7, s.553-558.
207. MICK, R. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 1991, vol.105, no.1, s.62-73.
208. KATZ, A., E. Immunobiological staging of patients with carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*, 1983, vol.93, no.4, s.445-461.
209. MAC GREGOR, R., R. Alcohol and immune defense. *JAMA*, 1986, vol.256, no.11, s.1474-1479.
210. BERENYI, M., R. In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *American Journal of Digestive Diseases*, 1974, vol.19, no.3, s.199-205.
211. SAXENA, Q., B. Regulation of natural killer activity in vivo. II. The effect of alcohol consumption on peripheral blood natural killer activity. *International Journal of Cancer*, 1980, vol.26, no.4, s.413-417.
212. NAIR, M., P. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1990, vol.54, no.3, s.395-409.
213. BLANK, S., E. Suppression of natural killer cell activity by ethanol consumption and food restriction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1991, vol.15, no.1, s.16-22.
214. LIU, Y., K. Effects of alcohol on granulocytes and lymphocytes. *Seminars in Hematology*, 1980, vol.17, no.2, s.130-136.
215. SWERDLOW, M., A. IgA deposition in liver in alcoholic liver disease. An index of progressive injury. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1984, vol.108, no.5, s.416-419.
216. SCHANTZ, S., P. The relationship of circulating IgA to cellular immunity in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*, 1988, vol.98, no.6, s.671-678.
217. SCHANTZ, S., P. Natural killer cell activity and head and neck cancer a clinical assessment. *Journal of National Cancer Institute*, 1986, vol.77, no.4, s.869-875.
218. MICKEL, R., A. Natural killer cell cytotoxicity in the peripheral blood, cervical lymph nodes, and tumor of head and neck cancer patients. *Cancer Research*, 1988, vol.48, no.17, s.5017-5022.
219. SCHANTZ, S., P. Evidence for the role of natural immunity in the control of metastatic spread of head and neck cancer. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 1987, 25, 141-148.
220. SCHANTZ, S., P. Multimodality therapy and distant metastases: the impact of natural killer cell activity. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 1987, vol.113, no.11, s.1207-1213.
221. WATZL, B. Role of alcohol abuse in nutritional immunosuppression. *The Journal of Nutrition*, 1992, vol.122, no.3, s.733-737.
222. AGARWAL, J., P. Prognostic factors in oropharyngeal cancer - analysis of 627 cases receiving definitive radiotherapy. *Acta Oncologica*, 2009, vol.48, no.7, s.1026-1033.
223. MAYNE, S., T. Alcohol and Tobacco Use Prediagnosis and Postdiagnosis, and Survival in a Cohort of Patients with Early Stage Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, and Larynx. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2009, vol.18, no.12, s.3368-3374.
224. WEIN, O. Preoperative smoking cessation: impact on perioperative and long-term complications. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2009, vol.135, no.6, s.597-601.
225. CHAUKAR, D., A. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *American Journal of Otolaryngology*, 2009, vol.30, no.3, s.176-180.
226. LIST, M., A. Quality of Life and Performance in Advanced Head and Neck Cancer Patients on Concomitant Chemoradiotherapy: A Prospective Examination. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, vol.17, no.3, s.1020-1028.
227. ABDEL-WAHAB, M. Quality-of-life assessment after hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (Taxol) in inoperable and/or unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol.28, no.4, s.359-366.
228. POULSEN, M. Locally advanced tonsillar squamous cell carcinoma: Treatment approach revisited. *Laryngoscope*, 2007, vol.117, no.1, s.45-50.
229. HARRINGTON, K., J. Phase I—II study of pegylated liposomal cisplatin (SPI-077™) in patients with inoperable head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 2001, vol.12, no.4, s.493-496.

230. JEHN, C., F. First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Research*, 2008, vol.28, no.6B, s.3961-3964.
231. ANG, K., K. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29, suppl., abstract 5500.

## Přehled publikační činnosti

### 1. Kapitoly v monografiích

\*Pála, M., Vitek, P. Karcinomy hlavy a krku. In Novotný, J., Vitek, P., Petruželka, L. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*, 1. vydání, Triton, Praha 2005, s.23-51.

\*Vošmik, M., Šlampa, P., Kubeš, J., Pála, M., Doležal, M., Růžičková, J., Korda, P. Zhoubné nádory hlavy a krku. In Šlampa, P., Petera, J., a kol. *Radiační onkologie*, 1. vydání, Galén, Praha 2007, s.67-106.

### 2. Původní články

\*Pála, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Podlesak, T., Klozar, J., Petruzelka, L. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single-institution outcome analysis. *Neoplasma*. 2012, vol.59, no.2, s.129-136. **IF 1,45.**

\*Pála, M., Odrazka, K., Holeckova, P., Vitek, P., Kubes, J., Dvorak, J., Podlesak, T. Definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single-institution outcome analysis. *Journal of B.U.ON*. 2012, vol.13, no.3, připraveno k tisku. **IF 0,6.**

\*Holeckova, P., Krcmarova, L., Kalabova, H., Kasparova, M., Plisek, J., Pala, M., Vitek, P., Solichova, D., Zedulova, M., Studentova, H., Melichar, B. Prognostic significance of urinary neopterin, retinol and alpha-tocopherol in patients with head and neck carcinoma treated with external beam radiation. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2012, připraveno k tisku. **IF 0,74.**

\*Kubes J, Cvek J, Vondracek J, Pala M, Felzl D. Accelerated Radiotherapy with Concomitant Boost Technique (69.5 Gy/5 weeks). *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011, vol.187, no.10, s.651-655. **IF 3,57.**

\*Felzl, D., Zavadová, E., Pála, M., Hozák, P. Voraussage der Spättoxizität der Strahlentherapie mit dem TGF-beta 1-Plasmaspiegel in fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Experimentelle Strahlentherapie und Klinische Strahlenbiologie*, 2006, vol.15, 65-69.

\*Felzl, D., Zavadová, E., Pála, M., Hozák, P. Posttreatment plasma transforming growth factor 1 (TGF-beta 1) predicts late morbidity in advanced head and neck cancer. *Neoplasma*. 2005, vol.52, no.5, s.393-397. **IF 1,45**

\*Felzl, D., Zavadová, E., Pála, M., Hozák, P. The dynamics of plasma transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) level during radiotherapy with or without simultaneous chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2005, vol.41, no.2, s.208-213. **IF 2,87.**

\*Pála, M., Holečková, P., Mašek, M. Kurativní radioterapie v kombinaci s cetuximabem jako orgán záchovný způsob léčby u pokročilého karcinomu laryngu. *Onkologie*. 2011, vol.5, no.4, s.239-240.

\*Pála, M., Holečková, P., Veselý, J., Vitek, P., Svobodník, A. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. Výsledky ÚRO 2002-2005. *Klinická onkologie*. 2007, vol.20, no.3, s.248-252.

\*Holečková, P., Pála, M., Mašek, M., Veselý, J., Svobodník, A., Králová, D. Retrospektivní hodnocení léčebných výsledků u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem léčených v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka v letech 1994-2003. *Klinická onkologie*. 2007, vol.20, no.1, s.35-37.

\*Vondráčková, D., Pála, M., Petruželka, L., Holečková, P. Mucositis - komplikace (chemo)-radioterapie u nádorů krku a hlavy. *Bolest*. 2005, vol.8, no.2, s.79-83.

### 3. Statě ve sbornících

\*Pála, M., Holečková, P., Vitek, P., Hoskovec, D. Zajištění nutrice při (chemo)radioterapii nádorů ORL oblasti pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). In Vodvářka P. *Podpůrná léčba v onkologii*. Podpora výživy, léčba komplikací chemoterapie, bolesti, kvalita života, genetika. Galén, 2004, s.36-42.

#### 4. Přehledové články

- \*Vítek, P., Holečková, P., Pála, M. Současné varianty potenciace ozařování s praktickým využitím. *Postgraduální medicína*. 2009, vol.11, no.3, s.295-302.
- \*Vítek, P., Holečková, P., Pála, M., Dvořák, J. Farmakoterapie nádorů tlustého střeva a konečníku. *Farmakoterapie*. 2007, vol.3, no.4, s.411-419.
- \*Vítek, P., Holečková, P., Rosina, J., Pála, M., Dvořák, J. Capecitabin v chemoradioterapii – více než nová cesta podání fluoropyrimidinů. *Farmakoterapie*. 2007, vol.3, no.2, s.177-184.
- \*Vítek P, Rosina J, Pála M, Holečková P. Cetuximab a modulace EGFR – potenciál v terapii solidních nádorů. *Farmakoterapie*. 2006, vol.2, no.2, s.167-174.

#### 5. Přednášky na odborných setkáních

- \*Pála, M., Holečková, P., Vítek, P. Radiochemoterapie nádorů hlavy a krku. 47.Bratislavské onkologické dny. Bratislava Slovenská republika 23.-24.9.2010. *Onkológia*. 2010, vol.5, (Suppl.), s.13 (abstr.).
- \*Pála, M., Holečková, P., Odrážka, K., Podlešák, T, Vítek, P., Dědečková, K., Bilská, K. Adjuvantní radiochemoterapie v léčbě pokročilých nádorů ORL oblasti. 46.Bratislavské onkologické dny. Bratislava Slovenská republika 1.-2.10.2009. *Onkológia*. 2009, vol.4, no.51 (Suppl.), s.20-21 (abstr.).
- \*Pála, M., Hesová, K. Implementace DRG jako úhradového mechanismu v onkologii? 35. Brněnské onkologické dny 21.-23.4.2011. Edukační sborník, MOÚ, 2011, 24 (abstr.).
- \*Pála, M. Chemoradioterapie jako efektivní léčba nádorů hlavy a krku. 1. pražské mezioborové onkologické kolokvium. Praha 28.-29.1.10. *PragueONCO Journal*. 2010, no.1, s.42-43 (abstr.).
- \*Pála, M., Holečková, P., Odrážka, K., Podlešák, T., Vítek, P., Kubeš, J., Zapletal R. Analýza souboru 100 pacientů s karcinomem ORL oblasti léčených v ÚRO pooperační radiochemoterapií s týdenním režimem cisplatinu. 6.konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové 19.-20.2.2010. *Radiační onkologie*. 2010 (Sborník příspěvků), s.51-53.
- \*Pála, M. Cílená biologická léčba u nádorů ORL oblasti – úspěchy a neúspěchy. IV.dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie. 1.sympóziu o cílené biologické léčbě. Olomouc 28.11.2008. Sborník příspěvků (abstr.).
- \*Pála, M., Holečková, P., Vítek, P., Dědečková, K., Podlešák, T., Odrážka, K. Kurativní radio(chemo)terapie karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin. Výsledky ÚRO. 4.konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové 22.-23.2.2008. *Radiační onkologie*. 2008 (Sborník příspěvků), s.109-113.
- \*Pála, M., Holečková, P. Tolerance multimodální onkologické léčby u seniorů. 12.Gerontologický sjezd. Hradec Králové 15.-17.11.2006. *Nejčastější onemocnění ve stáří*. Strategie v terapii, diagnostice a následné péči (Edit.Jurašková, B., a kol), K REPRO Hradec Králové, 2006, s.30 (abstr.).
- \*Pála, M., Holečková, P., Veselý, J., Vítek, P., Kubeš, J., Svobodník, A. Týdenní podání cisplatinu konkomitantně s radioterapií u karcinomu ORL oblasti. 2.konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové 3.-4.3.2006. *Radiační onkologie*. 2006, (Sborník příspěvků), s.177-187.
- \*Pála, M., Holečková, P., Vítek, P., Veselý, J., Kubeš, J. Kurativní (chemo)radioterapie se subkutánním podáním amifostinu v léčbě nádorů ORL oblasti. XXVIII.Brněnské onkologické dny. Brno 26.-28.5.2004. Edukační sborník, MOÚ, 2004, 289 (abstr.).
- \*Pála, M., Holečková, P., Vítek, P., Veselý, J. Konkomitantní chemoradioterapie s týdenním režimem podání cytostatik v léčbě pokročilých nádorů ORL oblasti. V. Hradecké dny. Hradec Králové 20.-21.2.2004. *Radiační onkologie*. 2004, s.105-108.
- \*Pála, M., Holečková, P., Vítek, P., Hoskovec, D. Zajištění nutriční při (chemo)radioterapii nádorů ORL oblasti pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). VII.Ostravské dny podpůrné léčby v onkologii. Ostrava 25.-26.4.2003. Sborník 2003, s.17-18.

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

*Autor:*

MUDr. Miloslav Pála, MBA; Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce.

*Školitel:*

prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D.; Oddělení klinické a radiační onkologie & Multiscan s.r.o., Krajská nemocnice Pardubice.

*Oponenti:*

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA; Onkologické oddělení Nemocnice Nový Jičín.

doc. MUDr. Jan Klozar, CSc.; Klinika otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Fakultní nemocnice Motol, Praha.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie