

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

Doktorský studijní program  
**Klinická onkologie a radioterapie**

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

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

**MUDr. Miloslav Pála**

Školitel: prof. MUDr. Karel Odrážka Ph.D.

Hradec Králové, 2012

Obhajoba dne:

**Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

**Hradec Králové, 20.1.2012**



## Obsah

|  |    |
|--|----|
| Obsah  | 3  |
| Použité zkratky  | 5  |
| <b>I. Úvod do problematiky</b>   | 7  |
| I.1. Léčba karcinomu hlavy a krku  | 7  |
| I.2. Léčba lokoregionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku                     | 7  |
| I.3. Konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu hlavy a krku                    | 9  |
| I.4. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty                      | 10 |
| I.4.1. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty v monochemoterapii | 13 |
| I.4.2. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty v polychemoterapii | 15 |
| I.5. Konkomitantní radiochemoterapie s neplatinovými cytostatiky                 | 18 |
| I.5.1. Konkomitantní radiochemoterapie s 5-fluorouracilem                        | 18 |
| I.5.2. Konkomitantní radiochemoterapie s mitomycinem C                           | 19 |
| I.5.3. Konkomitantní radiochemoterapie s methotrexátem                           | 20 |
| I.6. Konkomitantní radiochemoterapie u resekabilního karcinomu hlavy a krku      | 22 |
| I.7. Konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu nazofaryngu                     | 24 |
| I.8. Pooperační konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu hlavy a krku         | 29 |
| I.9. Radiochemoterapie se zkrácenými režimy podávání platinových derivátů        | 33 |
| I.9.1. Randomizované studie s týdenním režimem cisplatin                         | 34 |
| I.9.2. Nerandomizovaná hodnocení s týdenním režimem cisplatin                    | 35 |
| I.9.3. Porovnání třítýdenního a týdenního režimu s cisplatinou                   | 37 |
| I.10. Kombinace indukční chemoterapie a konkomitantní radiochemoterapie          | 39 |
| I.11. Teoretické předpoklady - shrnutí   | 40 |
| <b>II. Cíle disertační práce</b>   | 42 |
| <b>III. POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERAPIE S TÝDENNÍM REŽIMEM CISPLATINY</b>           | 43 |
| <b>III.1. Metodika a soubor pacientů</b>   | 43 |
| III.1.1. Cíle  | 43 |
| III.1.2. Kritéria zařazení   | 43 |
| III.1.3. Kritéria vyřazení   | 44 |
| III.1.4. Vstupní vyšetření   | 44 |
| III.1.5. Léčba   | 45 |
| III.1.6. Statistické zhodnocení  | 46 |
| III.1.7. Hodnocení kvality života  | 47 |
| <b>III.2. Výsledky</b>   | 50 |
| III.2.1. Soubor pacientů   | 50 |
| III.2.2. Léčba   | 56 |
| III.2.3. Compliance léčby  | 60 |
| III.2.4. Akutní toxicita   | 63 |
| III.2.5. Pozdní toxicita   | 67 |
| III.2.6. Celkové přežití   | 68 |
| III.2.7. Lokoregionální kontrola   | 72 |
| III.2.8. Doba do progresu  | 76 |
| III.2.9. Přežití bez nemoci  | 79 |
| III.2.10. Kvalita života   | 82 |
| <b>III.3. Diskuse</b>  | 93 |

## **IV. DEFINITIVNÍ RADIOCHEMOTERAPIE S TÝDENNÍM REŽIMEM CISPLATINY**

|   |     |
|---|-----|
| <b>IV.1. Metodika a soubor pacientů</b>                               | 102 |
| IV.1.1. Cíle  | 102 |
| IV.1.2. Kritéria zařazení   | 103 |
| IV.1.3. Kritéria vyřazení   | 103 |
| IV.1.4. Vstupní vyšetření   | 103 |
| IV.1.5. Léčba   | 104 |
| IV.1.6. Statistické hodnocení   | 106 |
| IV.1.7. Hodnocení kvality života                                      | 107 |
| <b>IV.2. Výsledky</b>   | 109 |
| IV.2.1. Soubor pacientů   | 109 |
| IV.2.2. Léčba   | 116 |
| IV.2.3. Compliance léčby  | 118 |
| IV.2.4. Akutní toxicita   | 121 |
| IV.2.5. Pozdní toxicita   | 126 |
| IV.2.6. Iniciální odpověď   | 128 |
| IV.2.7. Celkové přežití   | 128 |
| IV.2.8. Lokoregionální kontrola                                       | 132 |
| IV.2.9. Doba do progresu  | 136 |
| IV.2.10. Přežití bez nemoci   | 139 |
| IV.2.11. Kvalita života   | 141 |
| <b>IV.3. Diskuse</b>  | 152 |
| <b>V. Závěry</b>  | 168 |
| <b>VI. Použitá literatura</b>   | 173 |
| <b>Přílohy</b>  | 187 |
| Příloha I: Formulář pro zaznamenávání akutní toxicity v průběhu léčby | 187 |
| Příloha II: Komorbidity hodnocené jako závažné                        | 188 |
| Příloha III: Dotazník EORTC-QLQ-C30                                   | 189 |
| Příloha IV: Dotazník EORTC-H&N35                                      | 191 |
| Příloha V: Technika 3 fotonových polí se zadním míšním blokem         | 193 |
| Příloha VI: Časná toxicita  | 194 |
| Příloha VII: Pozdní toxicita  | 195 |
| Příloha VIII: Distanční selhání                                       | 197 |
| Příloha IX: Časná efektivita radiochemoterapie                        | 198 |
| Příloha X: Kompletní odpověď  | 199 |
| Příloha XI: Kompletní odpověď   | 201 |
| Příloha XII: Kompletní odpověď  | 202 |
| Příloha XIII: Lokální selhání   | 204 |
| Příloha XIV: Pokročilá nádorová lymfadenopatie                        | 205 |
| Příloha XV: Kožní toxicita amifostinu                                 | 206 |

## Použité zkratky

|         |   |
|---------|---|
| ASCO    | American Society of Clinical Oncology   |
| AT      | akutní toxicita (acute toxicity)  |
| AUC     | area under the curve  |
| b.i.d.  | dvakrát denně (bis in die)  |
| CBDCA   | karboplatina  |
| CDDP    | cisplatina  |
| CF      | konvenční frakcionace = normofrakcionace (conventional fractionation)           |
| CI      | interval spolehlivosti (confidence interval)                                    |
| CND     | radikální krční disekce (comprehensive neck dissection)                         |
| CR      | kompletní odpověď (complete response)   |
| CT      | počítačová tomografie   |
| d       | den   |
| DF      | distanční selhání (distant failure)   |
| DFS     | přežití bez nemoci (disease free survival)                                      |
| DNA     | kyselina desoxyribonukleová   |
| ECE     | extrakapsulární propagace (extracapsular extension)                             |
| EORTC   | European Organization for Research and Treatment of Cancer                      |
| FFR     | počet bez selhání (failure free rate)   |
| FU      | fluorouracil  |
| GIT     | gastrointestinální trakt  |
| Gy      | Grey  |
| HFX     | hyperfrakcionace  |
| HPV     | lidský papilomavirus (human papillomavirus)                                     |
| HR      | poměr rizik (hazard ratio)  |
| HRT     | hormonoterapie  |
| CHIR    | chirurgie   |
| CHT     | chemoterapie  |
| IMRT    | radioterapie s modulovanou intenzitou svazků (intensity modulated radiotherapy) |
| KPS     | Karnofsky performance status  |
| LF      | lokální selhání (local failure)   |
| LRC     | lokoregionální kontrola (locoregional control)                                  |
| LT      | pozdní toxicita (late toxicity)   |
| MACH-NC | Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer                           |
| MARCH   | Meta-analysis of radiotherapy in carcinomas of head and neck                    |
| MKN     | Mezinárodní klasifikace nemocí  |
| MMR     | mismatch repair system  |
| n       | četnost   |
| NCI     | National Cancer Institute   |
| NER     | nucleotide excision repair  |
| NMR     | nukleární magnetická rezonance (nuclear magnetic resonance)                     |
| NNB     | Nemocnice Na Bulovce  |
| NR      | nereferováno  |
| NS      | nesignifikantní   |
| N/V     | nauzea / vomitus  |
| OR      | poměr dvou podílů pravděpodobnosti (odds ratio)                                 |
| ORN     | osteoradionekróza   |
| ORR     | celková odpověď (overall response rate)   |

|      |  |
|------|--|
| OS   | celkové přežití (overall survival)                           |
| PD   | progrese onemocnění (progressive disease)                    |
| PEG  | perkutánní endoskopická gastrostomie                         |
| PET  | pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography) |
| PF   | cisplatina + fluorouracil                                    |
| PR   | částečná odpověď (partial response)                          |
| PS   | performance status   |
| QoL  | kvalita života (quality of life)                             |
| R0   | radikální resekce  |
| R1   | mikroskopicky pozitivní okraje resekce                       |
| R2   | makroskopicky pozitivní okraje resekce                       |
| R+   | neradikální resekce (R1 + R2)                                |
| RA   | rodinná anamnéza   |
| RD   | rozdíl rizik (risk difference)                               |
| RCHT | radiochemoterapie  |
| RF   | regionální selhání (regional failure)                        |
| RR   | relativní riziko (relative risk)                             |
| RT   | radioterapie   |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group                             |
| S    | signifikantní  |
| SD   | stacionární onemocnění (stable disease)                      |
| SEER | Surveillance Epidemiology and End Results                    |
| SND  | selektivní krční disekce (selective neck dissection)         |
| Tab. | tabulka  |
| TNM  | tumor, node, metastasis                                      |
| TPF  | docetaxel + cisplatina + fluorouracil                        |
| ÚRO  | Ústav radiační onkologie                                     |
| vs.  | versus   |
| WHO  | World Health Organization                                    |
| y    | rok (year)   |

# I. Úvod do problematiky

## I.1. Léčba karcinomu hlavy a krku

Karcinom hlavy a krku je ročně ve světě diagnostikován přibližně u 650 000 pacientů; 350 000 nemocných pak na toto onemocnění ročně umírá [1]. Dominujícím histologickým typem je epidermoidní (dlaždicobuněčný) karcinom. Jeho incidence stoupá [2]. Nejdůležitějšími rizikovými faktory, zodpovědnými za jeho vznik, jsou chronický nikotinismus a etylismus [3]. V posledních letech stoupají důkazy o významné roli HPV virů, především ve vztahu ke vzniku karcinomu orofaryngu [4].

Časná stádia karcinomu hlavy a krku léčíme poměrně úspěšně použitím jedné léčebné modalitě – chirurgicky nebo samostatnou radioterapií. Oba léčebné způsoby zaručují vysokou (70 - 90%) kurabilitu [5]. Bohužel, u více než dvou třetin pacientů jsou diagnostikovány nádory lokálně nebo regionálně pokročilé, s vysokou tendencí k recidivám a přežitím nepřekračujícím v 5 letech 30%. S cílem zlepšit neuspokojivé výsledky u této skupiny nádorů jsou do léčby zaváděny intenzifikované multimodalitní léčebné postupy, které kombinují léčbu chirurgickou, radioterapii, chemoterapii a cílenou biologickou léčbu.

## I.2. Léčba lokoregionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku

V léčbě lokálně a regionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku rozeznáváme dva základní léčebné přístupy, které poskytují možnost kurativního výsledku. Prvním je chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění lokálně a regionálně se šířícího nádoru s následnou pooperační radioterapií. Druhým přístupem je definitivní radioterapie, kde je případný chirurgický výkon rezervován až pro případ jejího selhání. Pro jednoznačnou preferenci jednoho z těchto léčebných postupů v současné době neexistuje dostatek jasných dat. K dispozici máme pouze jednu randomizovanou studii, která se zabývala jejich přímým porovnáním u resektabilních karcinomů hlavy a krku.

Singapurská studie autorů *Soo a kol.* [6] porovnávala radikální chirurgický výkon následovaný radioterapií (60 Gy u R0 resekci, 70 Gy u R1 resekci) oproti definitivní radiochemoterapii do celkové dávky 66 Gy s potenciací cisplatinou a 5-fluorouracilem (2 x CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/5d + FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/5d). Léčbu podstoupili pacienti s resektabilním karcinomem III. - IV. klinického stádia (n=119). Studie sice neprokázala signifikantní rozdíly v 5 letém celkovém přežití (50% vs. 40%) a v 3 letém přežití bez nemoci (54% vs. 43%), je



však kritizována pro nízký počet zařazených pacientů, který neumožnil, aby trend ve prospěch primárně chirurgické léčby dosáhl statistické významnosti (možná statistická chyba II. typu).

Primární chirurgická a nechirurgická léčba karcinomu hlavy a krku byla porovnávána rovněž v randomizovaných studiích hodnotících orgán záchovné postupy u karcinomu laryngu a hypofaryngu. Efektivita kombinace indukční chemoterapie s následnou radioterapií u respondujících karcinomů laryngu a hypofaryngu byla ověřována ve dvou velkých randomizovaných studiích [7,8]. Žádná z nich neprokázala signifikantní rozdíly v celkovém přežití mezi pacienty léčenými orgán záchovným postupem (indukční chemoterapie následovaná radioterapií) a pacienty, kteří podstoupili totální laryngektomii s pooperační radioterapií. Záchovy laryngu bylo dosaženo u vysokého procenta nechirurgicky léčených pacientů.

Pro úplnost je třeba zmínit ještě starší randomizovanou studii RTOG 73-03 [9], porovnávající účinnost předoperační a pooperační radioterapie. Její součástí bylo i hodnocení podskupiny pacientů s karcinomem orofaryngu III. - IV. klinického stádia, léčené samostatnou radioterapií v porovnání s pacienty léčenými chirurgicky v kombinaci s ozařováním. S ohledem na nízký počet hodnocených pacientů (n=43) nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly v 4 letém celkovém přežití (předoperační vs. pooperační vs. definitivní radioterapie 30% vs. 36% vs. 33%). Definitivní radioterapie s rezervací chirurgického výkonu pro případ jejího selhání tak může být podle autorů alternativou primárně chirurgického postupu.

Oba léčebné přístupy – chirurgická resekce s pooperační radioterapií a definitivní radioterapie tak zůstávají i nadále součástí léčebných protokolů pro lokoregionálně pokročilý karcinom hlavy a krku. Volba léčebného postupu je určována lokalizací nádoru, jeho rozsahem, histopatologickými charakteristikami, potencionálním dopadem léčebných způsobů na následnou kvalitu života a preferencemi pacienta. Tato volba by měla být konsensuálním rozhodnutím, na němž by se měl podílet jak multidisciplinární tým, tak sám pacient. Ve snaze dosáhnout trvalejší léčebné odpovědi jsou do léčby uváděny některé intenzifikované léčebné postupy. K těmto postupům se řadí konkomitantní radiochemoterapie a radioterapie s užitím alterovaných frakcionačních režimů.

Oba intenzifikované postupy – radiochemoterapie a alterovaně frakcionovaná radioterapie předpokládají zlepšení léčebných výsledků dosažením vyšší lokoregionální kontroly. Přežívání pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem hlavy a krku je na dosažené

lokoregionální kontrole přímo závislé. Míru této závislosti hodnotili *Wadsley* a *Bentzen* ve své analýze 19 randomizovaných klinických studií [10]. 10% zlepšení v 2 leté lokoregionální kontrole vedlo ke zlepšení celkového přežití o 6,7%. Analýza více než 2500 pacientů RTOG databáze prokázala statisticky významný rozdíl v detekci vzdálených metastáz u pacientů, jejichž onemocnění nebylo lokoregionálně pod kontrolou oproti pacientům, kde bylo onemocnění lokoregionálně kontrolováno (38% vs. 21%) [11]. Metaanalýza MARCH [12] individuálních dat více než 6000 pacientů z 15 randomizovaných studií, porovnávajících alterovanou a konvenční frakcionaci radioterapie, ukázala 3,4% benefit v 5 letém celkovém přežití při užití alterovaného frakcionačního režimu. Tento benefit byl nejvýraznější u skupiny pacientů léčených hyperfrakcionací, kde dosáhl 8% ( $p < 0,0001$ ), a bylo ho dosaženo zlepšením lokální kontroly při užití alterované frakcionace radioterapie.

### **I.3. Konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu hlavy a krku**

Cytostatická chemoterapie tvořila dlouho „pouze“ součást paliativní léčby karcinomu hlavy a krku. Teprve v posledních dvou desetiletích se její význam přesouvá i do léčby kurativní. Kombinace radioterapie s neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií se ukázala jako nepřínosná. Provedené metaanalýzy randomizovaných klinických studií nepotvrdily její dopad na zlepšení celkového přežití [13-15]. V posledních letech se tak předmětem intenzivního klinického výzkumu stává současné podání radioterapie a chemoterapie - konkomitantní neboli simultánní radiochemoterapie (chemoradioterapie). Metaanalýzy randomizovaných klinických studií, porovnávajících efektivitu konkomitantní radiochemoterapie oproti radioterapii samotné (**Tab. 1**), zaznamenaly konzistentní pozitivní dopad konkomitantní chemoterapie na celkové přežití, byť za cenu nárůstu akutní toxicity léčby [13-17]. Vzhledem k vyšší toxicitě a vyššímu počtu komplikací spojených s kombinovanou léčbou stoupají rovněž její náklady [18].

Metaanalýza MACH-NC individuálních dat více než 10 tisíc pacientů z 63 randomizovaných studií z let 1965-1993 [15] ozřejmila 4% benefit v 5 letém celkovém přežití při kombinaci chemoterapie s lokoregionální radioterapií. Tento benefit byl nejvíce vyjádřen ve studiích, kde byla chemoterapie podána konkomitantně, ve kterých dosáhl 8% ( $p < 0,0001$ ). Poslední aktualizace MACH-NC [19], zahrnující již 87 randomizovaných studií (> 16 tisíc pacientů) z let 1965-2000, poukazuje na přetrvávající benefit radiochemoterapie, vyjádřený snížením relativního rizika úmrtí o 19% (HR 0,81; 95% CI 0,78-0,86,  $p < 0,0001$ ). Snížení rizika úmrtí koresponduje s prodloužením 5 letého celkového přežití o  $6,5 \pm 1\%$  (**Tab. 2**).

|                        | <b>Munro</b><br>1995 [13] | <b>El-Sayed</b><br>1996 [14] | <b>Pignon</b><br>2000 [15] | <b>Browman</b><br>2000 [16] | <b>Budach</b><br>2006 [17] |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| <b>n studií</b>        | 54                        | 25                           | 63                         | 18                          | 32                         |
| <b>n studií s RCHT</b> | 16                        | 11                           | 26                         | 18                          | 32                         |
| <b>OR</b>              | 0,56                      | NR                           | NR                         | 0,62                        | NR                         |
| <b>RR</b>              | NR                        | 0,78                         | 0,81                       | 0,83                        | NR                         |
| <b>RD %OS</b>          | 13,7                      | 5                            | 8                          | 11                          | NR                         |
| <b>% 2yOS</b>          | NR                        | NR                           | NR                         | NR                          | 15                         |

**Tab. 1:** Metaanalýzy randomizovaných klinických studií porovnávajících radioterapii oproti konkomitantní radiochemoterapii.

*Pozn.:* NR=nereferováno, RCHT=radiochemoterapie, OR=odds ratio, RR=relative risk, RD=risk difference, OS=overall survival.

| n=16485<br>87 randomizovaných studií | <b>5y OS</b>            | <b>HR (95% CI)</b>           |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>Neoadjuvantní CHT</b>             | 2,4 ± 1,4%              | 0,96 (0,90-1,02)             |
| <b>Konkomitantní CHT</b>             | 6,5 ± 1% (p< 0,0001)    | 0,81 (0,78-0,86) (p< 0,0001) |
| <b>Adjuvantní CHT</b>                | -1,0 ± 2,2%             | 1,06 (0,95-1,18)             |
| <b>CHT celkem</b>                    | 4,5 ± 0,08% (p< 0,0001) | 0,88 (0,85-0,92) (p< 0,0001) |

**Tab. 2:** Poslední publikovaná aktualizace metaanalýzy MACH-NC.

*Pozn.:* CHT=chemoterapie, OS=overall survival, HR=hazard ratio, CI=confidence interval.

Konkomitantní radiochemoterapie se tak stává novým standardním postupem v léčbě lokoregionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku. Optimální režim konkomitantní chemoterapie stejně jako optimální frakcionační režim radioterapie není znám a jeho bližší určení je předmětem dalšího klinického výzkumu.

#### **I.4. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty**

Cisplatina je anorganická koordinační sloučenina dvojmocné platiny se dvěma labilními atomy chloru v poloze cis [cisPt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], tedy cis-diamino-dichlor-platnatý komplex. Řadí se mezi cytostatika působící alkylačním mechanismem. Její protinádorový účinek byl zjištěn víceméně náhodně. V 60. letech vědci na Michiganské univerzitě studovali vliv elektrického pole na růst bakterií *Escherichia coli*. Pokud vědci vložili do nádoby s bakteriemi dvě platinové elektrody, mezi které vložili elektrické napětí, došlo k zástavě dělení bakterií. Jako hlavní faktor zodpovědný za tento jev byly identifikovány platinové koordinační sloučeniny, vznikající při elektrolytických dějích na platinových elektrodách. Preklinická, později klinická

zkoušení potvrdila, že tyto koordinační platinové sloučeniny rovněž brzdí růst buněk nádorových.

Biochemický mechanismus účinku cisplatiny spočívá v jejím navázání na DNA a non-DNA cíle s následnými ději, které v konečném důsledku vedou k buněčné smrti. Hlavním cílem cisplatiny je jaderná DNA. Výzkumy ukazují i na vazbu cisplatiny na mitochondriální membránové proteiny. Poškození jaderné DNA může interferovat s normálními transkripčními a/nebo replikačními DNA mechanismy. Cisplatina vytváří kovalentní vazbu s dusíkem purinových a pyrimidinových bazí jaderné DNA. Nejčastěji se vyskytuje vazba spojující dvě bezprostředně sousedící báze v jednom řetězci DNA, přednostně zbytky guaninu. Tato spojení = cross-link (vnitrořetězcová, v menší míře meziřetězcová) výrazným způsobem ovlivňují strukturní a další fyzikální vlastnosti DNA. Vzniklé kovalentní vazby mezi řetězci brání jejich separaci při replikaci, zároveň dochází k inhibici transkripce. Poté, co je rozpoznáno poškození DNA, se rozbíhá řada proapoptotických i antiapoptotických signálních cest a dochází k akumulaci a aktivaci řady proteinů regulujících buněčný cyklus. To v konečném důsledku vede k reparaci nebo k eliminaci postižené buňky.

Doposud bylo identifikováno několik desítek proteinů, které se specificky váží k úsekům DNA poškozeným cisplatinou. Patří k nim například proteiny rodiny NER (nucleotide excision repair), MMR (mismatch repair system) nebo proteiny obsahující tzv. doménu HMG. Proteiny obsahující HMG doménu hrají důležitou roli při tvorbě komplexů DNA-protein, jsou také molekulami signálními v procesech reparace DNA a jsou často tzv. transkripčními faktory pro transkripci DNA. Současný stav znalostí o mechanismu protinádorového působení cisplatiny je založen na schopnosti řady proteinů specificky rozlišovat a vázat se k DNA modifikované cisplatinou [20,21].

Dnes je cisplatina součástí léčebných algoritmů různých druhů nádorů např. nádorů varlat, plic, čípku děložního, vaječníků, žaludku, jícnu, močového měchýře, non-hodgkinských lymfomů a dalších. Cytostatická léčba cisplatinou je zatížena vysokou toxicitou. Nejčastějšími nežádoucími účinky podávání cisplatiny jsou – nefrotoxicita, myelosuprese, neurotoxicita, ototoxicita, gastrointestinální toxicita, oční komplikace z neuritidy očního nervu, dentální obtíže, vaskulární účinky, poruchy sérových proteinů, hypomagnesemie, hypokalcemie, hyponatremie, hypokalemie a hypofosfatemie nejspíše jako důsledek poškození renálních tubulů a vzácně alergické reakce.

Současné podání radioterapie a chemoterapie se jeví jako zcela racionální [22-26]. Hlavní mechanismy, kterými se chemoterapie může podílet na zlepšení účinku léčby ozařováním, jsou:

- překlenutí vrozené radiorezistence nádorových buněk
- eradikace případných mikrometastáz
- zasažení různých subpopulací nádorových buněk
- zabránění vzniku radiorezistentních buněčných klonů
- indukce apoptózy
- selektivní radiosenzibilizace hypoxických buněk
- inhibice reparace ze subletálního a letálního poškození DNA indukovaného zářením
- zlepšení krevního zásobení redukcí nádorové masy a tím zvýšení účinnosti radioterapie
- redistribuce buněk navozená chemoterapií, která může vyústit v nárůst frakce buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu

Nejčastěji užívanými cytostatiky v kombinaci se zářením jsou platinové deriváty, především cisplatina. Interakce cisplatin s ionizujícím zářením vede k nárůstu toxických produktů cisplatin v přítomnosti volných kyslíkových radikálů. Radiosenzibilizujícího efektu je dosaženo zářením indukovaným zvýšeným vychytáváním cisplatin nádorovými buňkami.

Špatná prognóza pacientů s karcinomem hlavy a krku je výsledkem dvou nepříznivých faktorů [10-12]:

1. lokální a regionální recidiva je nejčastější překážkou v dosažení trvalé kurability.
2. ztráta lokoregionální kontroly má za následek zvýšení rizika ztráty kontroly distanční.

Klinické studie prokazují, že hlavním mechanismem, který zlepšuje přežívání u pacientů léčených radiochemoterapií, je její lokoregionální účinek - radiosenzibilizace. Detekovatelný dopad konkomitantní chemoterapie na eliminaci distančních mikrometastáz se ukázal pouze v menšině provedených klinických studií. Z tohoto pohledu by se konkomitantní chemoterapie dala nahradit pouhou eskalací dávky radioterapie. Práce hodnotící biologický ekvivalent radioterapie a radiochemoterapie u kontrolovaných klinických studií poukázala na to, že přínos chemoterapie odpovídá navýšení dávky o 12 Gy při konvenční frakcionaci [27]. Taková eskalace dávky by znamenala vysoké riziko lokálního poškození zářením ať už časného nebo pozdního.

#### I.4.1. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty v monochemoterapii

První publikovaná zpráva o podání konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty pacientům s karcinomem hlavy a krku se datuje do roku 1981. Léčba byla aplikována 3 pacientům a zaznamenala vysokou toxicitu radiochemoterapie [28]. V roce 1987 byly zveřejněny výsledky klinické studie II. fáze iniciované skupinou RTOG [29], hodnotící efektivitu 3 cyklů cisplatinu v dávce  $100 \text{ mg/m}^2$  podané v průběhu konvenčně frakcionované radioterapie 66 - 74 Gy u neresekabilních karcinomů hlavy a krku II. až IV. klinického stádia (n=134, 82% klinické stádium IV). Bylo zaznamenáno 69% kompletních remisí; pravděpodobnost 2 letého celkového přežití byla 60%, uspokojivý byl rovněž profil toxicity. Následovaly randomizované studie fáze III s ozřejmeným pozitivním dopadem konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty v monoterapii na prodloužení celkového přežití nebo na orgán zachovné výsledky léčby [30-35].

U neresekabilních karcinomů III. a IV. klinického stádia (n=130) sledovali *Jeremic a kol.* [30] benefit konkomitantní chemoterapie s cisplatinou  $6 \text{ mg/m}^2$  v každém ozařovacím dnu v kombinaci s hyperfrakcionací (77 Gy / 70 frakcí / 7 týdnů). Při mediánu follow-up 79 měsíců bylo 5 leté celkové přežití 46% vs. 25% (p=0,0075) ve prospěch kombinované léčby oproti radioterapii samotné; 5 letá lokoregionální kontrola byla 50% vs. 36% (p=0,041). Tato randomizovaná studie prokázala rovněž prodloužení 5 letého období bez distančních metastáz u kombinované léčby z 57% na 86% (p=0,0013). Incidence akutní mukozitidy 3. - 4. stupně byla obdobná v obou ramenech (49% vs. 42%).

Řecká třiramenná randomizovaná studie autorů *Fountzilas a kol.* [31] hodnotila efektivitu tří léčebných přístupů: 1. radiochemoterapie s cisplatinou  $100 \text{ mg/m}^2$  ve 3 cyklech, 2. radiochemoterapie s karboplatinou 7 AUC ve 3 cyklech, 3. radioterapie samotné (70 Gy konvenční frakcionací ve všech 3 ramenech). U 124 hodnocených pacientů byl medián celkového přežití 49 měsíců v rameni s cisplatinou, 25 měsíců v rameni s karboplatinou a 12 měsíců v rameni se samostatnou radioterapií (p=0,0003), medián doby do progresu 45 měsíců vs. 18 měsíců vs. 6 měsíců (p=0,0002). Při 3 letém follow-up bylo celkové přežití 52% resp. 42% resp. 17,5% (p<0,001), tedy výsledek upřednostňující radiochemoterapii. Nepřímo tak byla zaznamenána vyšší efektivita cisplatinu oproti karboplatině. Výskyt distančních metastáz se v jednotlivých ramenech výrazně nelišil, akutní toxicita byla vyšší u kombinované léčby.

Tříramenná randomizovaná studie Intergroup 026 autorů *Adelstein a kol.* [32] porovnávala účinnost 1. samostatné radioterapie (70 Gy konvenční frakcionací), 2. konkomitantní radiochemoterapie s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenních cyklech se stejným režimem radioterapie) a 3. konkomitantní radiochemoterapie s cisplatinou a 5-fluorouracilem (CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/4d) v kombinaci s radioterapií se splitem. Nepřímo tak byla porovnávána efektivita konkomitantní monochemoterapie a polychemoterapie na bázi cisplatinu u neresekebilních karcinomů hlavy a krku. Studie byla předčasně uzavřena vzhledem k pomalému náběru pacientů (n=295). Při mediánu follow-up 41 měsíců bylo 3 leté celkové přežití v rameni s cisplatinou v monochemoterapii 37% (p=0,014), v rameni s cisplatinou v polychemoterapii 27% (nesignifikantní) oproti 23% u radioterapie samotné. Rozdíly v akutní mukozitidě 3. – 4. stupně (30% vs. 37% vs. 36%) byly statisticky nevýznamné. Celkově akutní toxicita se zhoršila u radiochemoterapie oproti samotné radioterapii z 52% na 89% (p<0,0001) a 77% (p<0,001). Výskyt distančních metastáz byl obdobný ve všech ramenech (18% vs. 22% vs. 19%).

Porovnáním mono- a polychemoterapie s cisplatinou se zabývala též retrospektivní analýza souboru pacientů s karcinomem orofaryngu III. - IV. klinického stádia autorů *Barkati a kol.* [36], která porovnávala efektivitu cisplatinu (n=53) a kombinace cisplatinu s fluorouracilem (n=200). Hodnocení nedetekovalo rozdíly ve 3 letém celkovém přežití ani v 3 letém přežití bez nemoci a 3 leté lokoregionální kontrole.

Švýcarská randomizovaná studie autorů *Huguenin a kol.* [37] hodnotila efekt 2 cyklů konkomitantní cisplatinu (20 mg/m<sup>2</sup>/5d) v kombinaci s hyperfrakcionovanou radioterapií (74,4 Gy; 1,2 Gy b.i.d.) oproti samotné radioterapii ve stejném frakcionačním režimu. Přesto, že v primárním cíli, kterým bylo období do selhání, nebylo dosaženo signifikantních rozdílů (2,5 leté přežití bez selhání 45% vs. 33%), v rameni s konkomitantní chemoterapií byla statisticky významně vyšší lokoregionální kontrola a přežití bez distančního selhání. Rozdíly v celkovém přežití nedosáhly statistické významnosti, akutní i pozdní toxicita byla obdobná. Oba cykly chemoterapie byly podány u 71% pacientů. 5 letá data benefit konkomitantní chemoterapie potvrdila (5 letá lokoregionální kontrola 59% vs. 27%; 5 leté celkové přežití 46% vs. 32%).

#### I.4.2. Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty v polychemoterapii

Konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty a 5-fluorouracilem s konvenční nebo alterovaně frakcionovanou radioterapií byl nejčastěji testovaným režimem randomizovaných klinických studií III. fáze [38-50].

Italská randomizovaná studie autorů *Merlano a kol.* [38] porovnávala efektivitu alternující chemoterapie (4x CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/5d a 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/5d) a radioterapie (3 cykly / každý 20 Gy se 7 denní přestávkou do celkové dávky 60 Gy) se samostatnou radioterapií (70 Gy konvenční frakcionací) u neresekabilních nádorů III. a IV. klinického stádia (n=157). Lepších výsledků bylo dosaženo v rameni s alternující chemoterapií - 5 leté celkové přežití bylo 24% vs. 10% (p=0,01), 5 leté přežití bez progresu 21% vs. 9% (p=0,008). Stejná skupina [39] porovnávala experimentální alternující režim předchozí studie se samostatnou radioterapií technikou konkomitantního boostu, v níž byla druhá denní frakce radioterapie 1,5 Gy aplikována v posledních 2 týdnech do celkové dávky 75 Gy ve 40 frakcích (n=136). Při mediánu follow-up 60 měsíců nebylo dosaženo signifikantních rozdílů v 3 letém celkovém přežití a 3 letém přežití bez progresu. Slizniční a kožní toxicita byla nižší u pacientů, kteří absolvovali radiochemoterapii.

Příkladem specificky cílené studie na karcinom orofaryngu je randomizovaná studie francouzské skupiny GORTEC 94-01 [40], která hodnotila efektivitu radiochemoterapie u 226 pacientů s karcinomem orofaryngu III. - IV. klinického stádia. Chemoterapie byla podána ve složení karboplatina (70 mg/m<sup>2</sup>) a 5-fluorouracil (600mg/m<sup>2</sup>/4d) celkem ve 3 sériích v průběhu normofrakcionované radioterapie do dávky 70 Gy. Studie zaznamenala vyšší efektivitu konkomitantní radiochemoterapie (3 leté celkové přežití 51% vs. 31%; 3 leté přežití bez nemoci 42% vs. 20%; 3 letá lokoregionální kontrola 66% vs. 42%). Aktualizovaná data při mediánu follow-up 5,5 roku [41] poukázala na přetrvávající benefit kombinované léčby - celkové přežití bylo zlepšeno z 16% na 22% (p=0,05), 5 leté přežití bez nemoci se prodloužilo z 15% na 27% (p=0,001), 5 letá lokoregionální kontrola z 25% na 48% (p=0,002). Těžká akutní mukozitida 3. - 4. stupně byla častější v experimentálním rameni (71% vs. 39%, p=0,005). Studie nezaznamenala žádné významnější rozdíly v pozdní toxicitě mezi oběma rameny, ani v počtu distančních metastáz (17% vs. 18%).

Další specificky cílená randomizovaná studie francouzské skupiny GORTEC [42] byla zaměřená na neresekabilní karcinom orofaryngu a hypofaryngu (n=163). I tato studie



zaznamenala signifikantní zlepšení celkového přežití (48% vs. 36%,  $p=0,05$ ) v rameni s konkomitantní radiochemoterapií (3 x CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> + FU 750 mg/m<sup>2</sup> v prvním cyklu a 430 mg/m<sup>2</sup> v cyklu druhém a třetím) a radioterapií hyperfrakcionací. Benefit byl omezen na pacienty s karcinomem orofaryngu (n=123), u kterých byl medián přežití prodloužen o 7 měsíců (10 vs. 17 měsíců,  $p < 0,05$ ).

*Brizel a kol.* [43] porovnali radioterapii hyperfrakcionací (75 Gy / 1,25 Gy b.i.d. / 6 týdnů) s radioterapií hyperfrakcionací do nižší dávky (70 Gy / 1,25 Gy b.i.d. / 7 týdnů s týdenním přerušením po 40 Gy), zato v kombinaci s konkomitantní chemoterapií s cisplatinou a 5-fluorouracilem ve 2 cyklech v průběhu radioterapie. Pacienti v rameni s radiochemoterapií navíc absolvovali 2 cykly adjuvantní chemoterapie. Studie zahrnovala pacienty s nádory rozsahu T3-4 a/nebo N3 (n=116). Při mediánu follow-up 41 měsíců bylo v rameni s radiochemoterapií dosaženo signifikantního zlepšení v 3 leté lokoregionální kontrole 70% vs. 44% ( $p=0,01$ ), a rovněž trendu ve zlepšení 3 letého přežití bez relapsu 61% vs. 41% ( $p=0,08$ ) a 3 letého celkového přežití 55% vs. 34% ( $p=0,07$ ). Nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v dosažené akutní mukozitidě 3. - 4. stupně (77% vs. 75%), ani ve výskytu distančních metastáz. Později byly referovány 5 leté výsledky [44], ve kterých rozdíly v celkovém přežití dosáhly statistické významnosti (42% vs. 28%,  $p=0,05$ ).

Německá randomizovaná studie autorů *Wendt a kol.* [45] hodnotila účinky akcelerované radioterapie se splitem (3 cykly po 23,4 Gy ve 13 frakcích po 1,8 Gy b.i.d. s 11 denní přestávkou mezi cykly do celkové dávky 70,2 Gy v 51 dnech) s nebo bez konkomitantní chemoterapie s cisplatinou (60 mg/m<sup>2</sup>), 5-fluorouracilem (350 mg/m<sup>2</sup> bolus, následovaný 4 denním kontinuálním podáním 350 mg/m<sup>2</sup>/d) a leukovorinem (50 mg/m<sup>2</sup> bolus, následovaný 4 denním kontinuálním podáním 100 mg/m<sup>2</sup>/d) ve 3 cyklech u nádorů III. a IV. klinického stádia (n=270). Signifikantní navýšení 3 leté lokoregionální kontroly 35% vs. 17% ( $p<0,004$ ) a 3 letého celkového přežití 48% vs. 24% ( $p<0,0003$ ) bylo opět ve prospěch kombinované léčby. Akutní mukozitida 3. - 4. stupně vzrostla s podáním chemoterapie z 16% na 36% ( $p<0,001$ ), 2 cykly chemoterapie byly podány u 74% pacientů, 3 cykly pouze u 46% pacientů.

Ve dvou evropských randomizovaných studiích [46,47], ve kterých byla konkomitantní chemoterapie s cisplatinou a 5-fluorouracilem kombinována s akcelerovanou radioterapií, zlepšení celkového přežití v experimentálních ramenech nedosáhlo statistické významnosti, byť numericky byly výsledky opět příznivější. Německá studie autorů *Staar a kol.* [46] specificky cílená na neresekabilní karcinom orofaryngu a hypofaryngu III. - IV. klinického

stádia (n=240) neprokázala statisticky významné prodloužení přežití při užití 2 cyklů radiochemoterapie s karboplatinou (70 mg/m<sup>2</sup>/5d) a 5-fluorouracilem (600 mg/m<sup>2</sup>/4d) podaných v průběhu radioterapie s konkomitantním boostem (2. denní frakce radioterapie aplikována během posledních 2,5 týdnů do dávky 69,9 Gy v 38 dnech). Při mediánu follow-up 22,3 měsíců bylo 2 leté přežití s lokoregionální kontrolou 38% vs. 32% (p=0,03), 2 letá lokoregionální kontrola 51% vs. 45% (p=0,14) a 2 leté celkové přežití 48% vs. 39% (p=0,11). Zlepšení celkového přežití bylo limitováno podobně jako u výše uvedené studie GORTEC [42] především na karcinom orofaryngu. Akutní mukozitida 3. - 4. stupně byla zaznamenána v 68% vs. 52% (p=0,01).

Randomizovaná studie II. fáze francouzské skupiny GORTEC 96-01 [47] porovnála efektivitu samostatné intenzivní akcelerované radioterapie (62-64 Gy ve 3 týdnech) s méně intenzivní akcelerovanou radioterapií (62-64 Gy v 5 týdnech) kombinovanou s konkomitantní chemoterapií s cisplatinou a 5-fluorouracilem a následovanou 2 cykly adjuvantní chemoterapie. Rovněž tato klinická studie cílená na pacienty se špatnou prognózou (n=109, neresekabilní, 90% N3) nezaznamenala signifikantní rozdíly v celkovém přežití mezi oběma rameny. Těžká mukozitida byla častější v rameni se samostatnou radioterapií.

Stejná skupina publikovala výsledky třiramenné randomizované studie GORTEC 99-02 (n=840), která porovnála 1. konvenčně fracionovanou radiochemoterapii (70 Gy / 7 týdnů + 3 série 4 denní CBDCA + FU), 2. radiochemoterapii s akcelerovanou radioterapií technikou konkomitantního boostu (70 Gy / 6 týdnů + 2 série 5 denní CBDCA + FU) a 3. samostatnou akcelerovanou radioterapii (64,8 Gy / 3,5 týdne / 1,8 Gy b.i.d.) [48]. Primárním cílem bylo přežití bez progresu, ve kterém akcelerovaná radiochemoterapie nepřinesla zlepšení oproti konvenční radiochemoterapii nebo velmi akcelerované radioterapii. Konvenční radiochemoterapie prokázala signifikantní dopad na 3 leté přežití bez progresu oproti velmi akcelerované radioterapii (HR 0,82; 95% CI 0,67 - 0,99, p=0,041). Mukozitida 3. - 4. stupně byla závažnější v ramenech s akcelerovanou radioterapií (69% vs. 76% vs. 84%, p=0,0001). Tříleté přežití bez progresu bylo v jednotlivých ramenech 38%, 34% a 32%. Tato studie prokázala, že lokoregionální efekt radiochemoterapie nelze nahradit „pouhou“ samostatnou akcelerovanou radioterapií a že v případě kombinace s chemoterapií akcelerovaná radioterapie nepřináší benefit oproti konvenčně fracionované radioterapii.

Třiramenná italská studie ORO 93-01 [49,50], specificky cílená na lokoregionálně pokročilé karcinomy orofaryngu klinického stádia III. - IV. (s výjimkou T1-2N1), randomizovala

pacienty (n=192) do 3 větví: 1. samostatné radioterapie konvenční frakcionací do 66-70 Gy, 2. samostatné akcelerovaná radioterapie se splitem do dávky 64-67,2 Gy ve 2 denních frakcích po 1,6 Gy s čtrnáctidenním přerušením po 38,4 Gy, 3. radioterapie s 2 cykly chemoterapie režimem CBDCA (75 mg/m<sup>2</sup>/4d) + 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d). I přesto, že rozdíly ve sledovaných parametrech mezi jednotlivými rameny nedosáhly statistické významnosti, téměř dvojnásobné 5 leté celkové přežití pacientů v rameni s konkomitantní radiochemoterapií (21% vs. 21% vs. 40%, p=0,39) favorizovalo kombinovanou léčbu. Delší bylo rovněž 5 leté přežití bez relapsu (15% vs. 17% vs. 36%) a 5 letá lokoregionální kontrola (21% vs. 18% vs. 48%, p=0,07).

## **I.5. Konkomitantní radiochemoterapie s neplatinovými cytostatiky**

### **I.5.1. Konkomitantní radiochemoterapie s 5-fluorouracilem**

*Lo a kol.* [51] sledovali efektivitu konkomitantní radiochemoterapie s 5-fluorouracilem (bolus 5-fluorouracilu první 4 dny radioterapie, poté 3 x týdně) u pacientů s pokročilým karcinomem dutiny ústní a orofaryngu (n=163). 2 leté přežití bez progresu u kombinované léčby bylo 32% oproti 14% u radioterapie samotné.

*Sanchiz a kol.* [52] porovnávali v tříramenné studii (n=859) efektivitu 1. samostatné konvenčně frakcionované radioterapie do 60 Gy, 2. samostatné radioterapie hyperfrakcionací do 70,4 Gy a 3. konvenčně frakcionované radioterapie do 60 Gy v kombinaci s konkomitantní chemoterapií s 5-fluorouracilem (250 mg/m<sup>2</sup>/d ob den). Signifikantního prodloužení přežití bylo dosaženo jak v rameni s hyperfrakcionací (medián 84 měsíců), tak v rameni s radiochemoterapií (medián 85 měsíců) oproti samostatné konvenčně frakcionované radioterapii (medián 38 měsíců). Rozdíly v akutní mukozitidě a dermatitidě v jednotlivých ramenech nedosáhly statistické významnosti.

*Browman a kol.* [53] hodnotili účinnost kombinace 5-fluorouracilu a radioterapie u pacientů s nádory III. a IV. klinického stádia (n=175) v placebem kontrolované randomizované studii. 5-fluorouracil byl podán v 3 denní kontinuální infuzi (1200 mg/m<sup>2</sup>/d) ve 2 cyklech. Kromě většího počtu kompletních remisí (68% vs. 56%, p = 0,04) byl zaznamenán trend ve zlepšení celkového přežití (medián 33 měsíců vs. 25 měsíců, p = 0,08) v rameni s konkomitantní chemoterapií. Akutní mukozitida a akutní dermatitida byly častější u kombinované léčby (32% vs. 11%, p=0,001 resp. 43% vs. 28%, p=0,03).

## I.5.2. Konkomitantní radiochemoterapie s mitomycinem C

Dvě randomizované studie provedené v Yale University [54] zaznamenaly signifikantní zlepšení lokoregionální kontroly a nádor specifického přežití u pacientů léčených konvenční frakcionovanou radioterapií v kombinaci s mitomycinem C oproti pacientům léčeným radioterapií samotnou.

Tříramenná randomizovaná studie autorů *Dobrowsky a kol.* [55] porovnávala efektivitu 1. samostatné konvenčně frakcionované radioterapie, 2. samostatné akcelerované radioterapie režimem V-CHART (55,3 Gy v 33 frakcích v 17 dnech) a 3. stejného akcelerovaného režimu v kombinaci s mitomycinem C 20 mg/m<sup>2</sup> podaným 5. den radioterapie (n=239). Statisticky významné zlepšení lokoregionální kontroly a celkového přežití bylo dosaženo u pacientů léčených konkomitantní radiochemoterapií, rozdíly u pacientů v ramenech se samostatnou radioterapií nedosáhly statistické významnosti (3 letá lokoregionální kontrola 31% vs. 32% vs. 48%, p=0,05; 3 leté celkové přežití 24% vs. 31% vs. 41%). Podání mitomycinu C nezhoršovalo radiaci indukovanou těžkou mukozitidu.

Slovinská randomizovaná studie autorů *Zakotnik a kol.* [56] aplikovala v experimentálním rameni kombinaci mitomycin C + bleomycin k radioterapii 66-70 Gy konvenční frakcionací. Nábor do studie byl předčasně ukončen pro výrazně lepší výsledky radiochemoterapie (n=64). Při mediánu follow-up 3,5 roku byly rozdíly v celkovém přežití 26% vs. 7% (p=0,08), v přežití bez nemoci 37% vs. 8% (p=0,01). Počet kompletních remisí byl u kombinované léčby rovněž vyšší (59% vs. 31%, p=0,04).

*Budach a kol.* [57] prezentovali výsledky randomizované studie ARO 95-6 srovnávající výsledky akcelerované radioterapie HART (77,6 Gy v 6 týdnech) oproti akcelerované radioterapii C-HART (70,6 Gy v 6 týdnech) s mitomycinem C (10 mg/m<sup>2</sup>) a 5-fluorouracilem (600 mg/m<sup>2</sup>/5d) ve 2 cyklech (n=384, klinické stádium IV 94,5%). 2 letá lokoregionální kontrola 57% vs. 46% (p=0,03) a 2 leté celkové přežití 49% vs. 39% (p=0,05) favorizovaly pacienty s konkomitantní chemoterapií, zatímco pozdní toxicita (s výjimkou dysfagie zvýšené u samostatné radioterapie) byla srovnatelná. Výsledek je v souladu s již citovanou studií *Brizel a kol.* [43] a poukazuje na to, že radiochemoterapie s nižší dávkou záření dosahuje lepších výsledků než samostatná radioterapie v eskalované dávce. Aktualizace výsledků [58] potvrdila přetrvávající benefit kombinované léčby (5 letá lokoregionální kontrola 50% vs. 37%, p = 0,001; 5 leté celkové přežití 29% vs. 24%, p = 0,023; 5 leté přežití bez progresu 29% vs. 27%, p = 0,009). Ani zde nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly ve výskytu

distančních metastáz, rovněž pozdní toxicita byla v obou ramenech studie obdobná. Poslední publikované výsledky při mediánu follow-up 120 měsíců prokazují přetrvávající pozitivní dopad kombinované léčby na 10 leté výsledky [59].

### **I.5.3. Konkomitantní radiochemoterapie s methotrexátem**

Starší drobná randomizovaná studie autorů *Gupta a kol.* [60] porovnávala režim samostatné akcelerované radioterapie v dávce 45-55 Gy ± dva cykly methotrexátu (100 mg/m<sup>2</sup>). Studie zaznamenala signifikantně lepší lokální kontrolu a trend ke zlepšení 4 letého celkového přežití u kombinované léčby (43% vs. 35%, p=0,075).

Randomizovaná studie UKHAN1 [61] zahájená před 20 roky sledovala 966 pacientů, z nichž většina nebyla operována (n=713). Pacienti byli randomizováni do čtyř ramen: 1. samostatná radioterapie, 2. radioterapie s adjuvantní chemoterapií, 3. radiochemoterapie a 4. radiochemoterapie s adjuvantní chemoterapií. Aplikovaný režim chemoterapie byl buď methotrexát v monoterapii nebo v kombinaci s vincristinem, neomycinem a 5-fluorouracilem. Medián celkového přežití 4,7 roku byl u radiochemoterapie dvojnásobný oproti ostatním režimům (p=0,09), medián přežití bez události 2,2 roku dosáhl u radiochemoterapie statistické významnosti (u ostatních režimů 1,0 roku, p=0,005). Závažnější toxicita byla vyšší u režimů s konkomitantní chemoterapií (11% vs. 12% vs. 28% vs. 36%). U podskupiny pacientů s iniciálním chirurgickým výkonem (n=253) nebyly prokázány rozdíly v celkovém přežití nebo přežití bez události mezi samostatnou radioterapií a radiochemoterapií, akutní toxicita byla u konkomitantní léčby dvojnásobná.

Přehled randomizovaných klinických studií, porovávajících definitivní radiochemoterapií s radioterapií, podává **Tab. 3**.

| <b>Autor</b>                    | <b>n</b> | <b>RT</b>        | <b>RCHT</b>      | <b>CHT</b> | <b>LRC</b>                     | <b>DFS</b>                     | <b>OS</b>                      |
|---------------------------------|----------|------------------|------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Merlano</b><br>1996 [38]     | 157      | 70<br>CF         | 60<br>AFX        | CDDP+FU    | NR                             | 5y, 9 x 21%*                   | 5y, 10 x 24%*                  |
| <b>Wendt</b><br>1998 [45]       | 270      | 70<br>AFX-S      | 70<br>AFX-S      | CDDP+FU    | 3y, 17 x 35%*                  | NR                             | 3y, 24 x 48%*                  |
| <b>Brizel</b><br>1998 [43]      | 116      | 75<br>AFX-S      | 70<br>AFX-S      | CDDP+FU    | 3y, 44 x 70%*                  | 3y, 41 x 61%                   | 3y, 34 x 55%<br>5y, 28 x 42%*  |
| <b>Zakotnik</b><br>1998 [56]    | 64       | 66-70<br>CF      | 66-70<br>CF      | MMC+BLM    | NR                             | 3y, 8 x 37%*                   | 3y, 7 x 26%*                   |
| <b>Calais</b><br>1999 [40]      | 226      | 70<br>CF         | 70<br>CF         | CBDC+FU    | 3y, 42 x 66%*<br>5y, 25 x 48%* | 3y, 20 x 42%*<br>5y, 15 x 27%* | 3y, 31 x 51%*<br>5y, 16 x 22%* |
| <b>Jeremic</b><br>2000 [30]     | 130      | 77<br>HFX        | 77<br>HFX        | CDDP       | 5y, 50 x 36%*                  | 5y, 25 x 46%*                  | 5y, 25 x 46%*                  |
| <b>Dobrowsky</b><br>2000 [55]   | 239      | 70<br>CF         | 55<br>AFX        | MMC        | 3y, 31 x 48%*                  | NR                             | 3y, 24x41%*                    |
| <b>Staar</b><br>2001 [46]       | 240      | 70<br>AFX-<br>CB | 70<br>AFX-<br>CB | CBDC+FU    | 2y, 45 x 51%                   | NR                             | 2y, 39 x 48%                   |
| <b>Corvo</b><br>2001 [39]       | 136      | 75<br>AFX        | 60<br>AFX        | CDDP+FU    | 3y, 27 x 32%                   | 3y, 27 x 35%                   | 3y, 29 x 37%                   |
| <b>Adelstein</b><br>2003 [32]   | 295      | 70<br>CF         | 70<br>CF         | CDDP       | NR                             | 3y, 33 x 51%*                  | 3y, 23x37%*                    |
| <b>Olmi</b><br>2003 [50]        | 192      | 66-70<br>CF      | 66-70<br>CF      | CBDC+FU    | 5y, 21 x 48%                   | 2y, 23 x 42%<br>5y, 15 x 36%   | 2y, 40 x 51%<br>5y, 21 x 40%   |
| <b>Huguenin</b><br>2004 [37]    | 224      | 74,4<br>HFX      | 74,4<br>HFX      | CDDP       | 5y, 27 x 59%*                  | 5y, 24 x 27%                   | 5y, 32 x 46%                   |
| <b>Fountzillas</b><br>2004 [31] | 124      | 70<br>CF         | 70<br>CF         | CDDP       | NR                             | NR                             | 3y, 18 x 52%*                  |
| <b>Budach</b><br>2005 [57]      | 384      | 78<br>AFX        | 70<br>AFX        | MMC+FU     | 2y, 46 x 57%*<br>5y, 37 x 50%* | 5y, 27 x 29%*                  | 2y, 39 x 49%*<br>5y, 24 x 29%* |
| <b>Bensadoun</b><br>2006 [42]   | 163      | 80<br>AFX        | 80<br>AFX        | CDDP+FU    | NR                             | 2y, 25 x 48%*                  | 2y, 36 x 48%*                  |
| <b>Fallai</b><br>2006 [49]      | 192      | 66-70<br>CF      | 64-67<br>AFX-S   | CBDC+FU    | 5y, 21 x 48%                   | 5y, 15 x 36%                   | 5y, 21 x 40%                   |
| <b>Bourhis</b><br>2012 [48]     | 840      | 64,8<br>AFX      | 70<br>CF         | CBDC+FU    | NR                             | 3y, 32 x 38%*                  | NR                             |

**Tab. 3:** Přehled randomizovaných studií u neresekabilního karcinomu ORL oblasti.

*Pozn.:* U třiramenných klinických studií je porovnáván režim radioterapie s režimem radiochemoterapie. \*=statisticky významný, NR=nereferováno, RT=radioterapie v kontrolní skupině, RCHT=radioterapie v testované skupině, CHT=chemoterapie, LRC=lokoregionální kontrola, DFS=disease free survival, OS=overall survival, AFX=akcelerovaná radioterapie, AFX-C=akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem, AFX-S=akcelerovaná radioterapie se splitem, HFX=hyperfrakcionace, CF=konvenčně frakcionovaná radioterapie.

Randomizované klinické studie a jejich metaanalýzy prokázaly vyšší efektivitu a toxicitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné v rámci definitivní léčby u neresekovaného karcinomu hlavy a krku. Již zmíněná metaanalýza MACH-NC [15] poukázala na nejlepší výsledky při užití konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty (**Tab. 4**). Metaanalýza neprokázala signifikantně významné rozdíly mezi užitím konkomitantní cisplatinu podané v monochemoterapii nebo v polychemoterapii, v kombinaci s jinými cytostatiky. Benefit konkomitantní chemoterapie byl jen slabě vyjádřen u pacientů ve věku 65-70 let a zcela se ztrácel u pacientů starších. Konkomitantní chemoterapie zvyšuje účinnost konvenčně a rovněž alterovaně frakcionované radioterapie. Důkaz o vyšší účinnosti kombinace konkomitantní chemoterapie a radioterapie s alterovanou frakcionací podán nebyl.

| n=16640<br>87 studií | HR (95% CI)              |
|----------------------|--------------------------|
| <b>CDDP + / FU -</b> | 0,74 (0,67-0,82) p=0,006 |
| <b>CDDP + / FU +</b> | 0,75 (0,67-0,84)         |
| <b>CDDP - / FU -</b> | 0,73 (0,52-1,01)         |
| <b>Jiná mono CHT</b> | 0,89 (0,82-0,96)         |

**Tab. 4:** Metaanalýza MACH-NC, porovnání režimů konkomitantní chemoterapie.

*Pozn.:* HR=hazard ratio, CI=confidence interval, CHT=chemoterapie.

## **I.6. Konkomitantní radiochemoterapie u resektabilního karcinomu hlavy a krku**

Většina randomizovaných studií hodnotících přínos konkomitantní radiochemoterapie zahrnovala pacienty s nerektabilními nádory. Přesto máme k dispozici několik klinických studií, které posuzovaly její efektivitu u nádorů resektabilních v rámci testování orgán zachovných postupů léčby.

Randomizovaná klinická studie provedená v Cleveland Clinic [62] randomizovala pacienty s resektabilním karcinomem hlavy a krku (n=100) do skupiny podstupující samostatnou radioterapii (66-72 Gy konvenční frakcionací) nebo skupiny s radiochemoterapií s cisplatinou

(20 mg/m<sup>2</sup>/4d) a 5-fluorouracilem (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d) v celkovém počtu 2 cyklů v průběhu shodného režimu radioterapie. Po dosažení dávky 55 Gy proběhlo zhodnocení odpovědi. Pacienti s nerespondujícím nebo progredujícím onemocněním podstoupili následnou resekci, pacienti s respondujícím nádorem pak pokračovali v nechirurgické léčbě. Při mediánu follow-up 5 let bylo 5 leté období bez relapsu 62% vs. 51% (p=0,04) ve prospěch radiochemoterapie; 5 leté celkové přežití 50% vs. 48% se výrazně nelišilo, pravděpodobně v důsledku pozitivního dopadu vřazeného chirurgického výkonu. 5 letá lokální kontrola bez nutnosti chirurgického výkonu byla 77% vs. 45% (p<0,001), 5 leté celkové přežití se zachovou primární lokalizace nádoru bylo 42% vs. 34% (p=0,004). Zaznamenán byl rovněž trend ve zlepšení distanční kontroly (84% vs. 75%, p=0,09). Akutní mukozitida 3. - 4. stupně byla dle předpokladu více vyjádřena u radiochemoterapie (84% vs. 26%, p=0,001).

Třiramenná randomizovaná studie Intergroup R 91-11 [35] cílená na resekabilní supraglotické a glotické karcinomy laryngu III. a IV. klinického stádia (n=547), jejichž chirurgické odstranění by vyžadovalo provedení totální laryngektomie, znamenala výraznou změnu v pojetí orgán zachovných postupů. Studie porovnávala 3 režimy léčby: 1. indukční chemoterapii s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup>) a 5-fluorouracilem (1000 mg/m<sup>2</sup>/5d) ve 3 cyklech následovanou radioterapií, 2. konkomitantní radiochemoterapii s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> ve 3 cyklech), 3. samostatnou radioterapii. Radioterapie byla aplikována shodně ve všech ramenech v dávce 70 Gy konvenční frakcionací. Studie neprokázala signifikantní rozdíly v celkovém přežití mezi testovanými léčebnými postupy. Při mediánu follow-up 3,8 roku však bylo dosaženo zachování laryngu v 88% při užití chemoterapie v konkomitantním podání oproti 75% (p=0,005) při podání sekvenčním a 70% (p<0,001) při užití samostatné radioterapie. 2 letá lokoregionální kontrola byla rovněž nejvyšší u konkomitantní radiochemoterapie (61% vs. 78% vs. 56%). 2 leté přežití bez nutnosti provedení laryngektomie dosáhlo v porovnání mezi konkomitantní radiochemoterapií a samostatnou radioterapií statistické významnosti (66% vs. 53%, p=0,01, indukční chemoterapie 59%). Nejvyšší efektivita konkomitantní léčby byla vykoupena nejvyšší akutní toxicitou (81% vs. 82% vs. 61%). Počet úmrtí v souvislosti s léčbou nezaznamenal významných rozdílů (3% vs. 5% vs. 3%). Aktualizované výsledky při mediánu poléčeného sledování 6,9 roků [63] prokázaly trvající benefit konkomitantní radiochemoterapie: 5 letá lokoregionální kontrola 55% vs. 69% vs. 51% (p=0,0018 pro radiochemoterapii a indukční chemoterapii, p=0,0005 pro radiochemoterapii a radioterapii). V 5 letém přežití bez laryngektomie nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi oběma rameny s chemoterapií, obě ramena



však měla výsledky zlepšené oproti samotné radioterapii (45% vs. 47% vs. 34%, pro obě srovnání  $p=0,011$ ). Hrtan zůstal zachován u 71% resp. 84% vs. 66% léčených pacientů ( $p=0,029$  pro radiochemo- a indukční chemoterapii,  $p=0,00017$  pro radiochemo- a radioterapii). Rovněž 5 leté přežití bez nemoci bylo vyšší u pacientů, u kterých byla léčba rozšířena o chemoterapii (39% vs. 39% vs. 27%,  $p=0,0058$  resp.  $p<0,0016$ ). 5 leté celkové přežití (59% vs. 55% vs. 54%) bylo obdobné mezi všemi rameny, obdobně jako výskyt závažné pozdní toxicity. Výskyt distančních metastáz zaznamenal trend snížení v obou ramenech s chemoterapií (14% vs. 13% vs. 22%,  $p=0,06$ ).

Výsledky randomizovaných studií tak prokazují vysoký orgán zachovný potenciál konkomitantní radiochemoterapie u resektabilních karcinomů hlavy a krku bez negativního dopadu na celkové přežití.

### **I.7. Konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu nazofaryngu**

Karcinomy nazofaryngu mají mezi nádory hlavy a krku specifické postavení. Vyznačují se jednak vysokou radiosenzitivitou a chemosenzitivitou, jednak vyšší tendencí k zakládání distančních metastáz a to zvláště u pacientů s regionálně pokročilým onemocněním. V jejich léčbě má dominantní úlohu ozařování. Vzhledem k limitované efektivitě samostatné radioterapie, i zde byly testovány režimy, které do léčebného algoritmu vřadily chemoterapii. Podání chemoterapie jak v neoadjuvantním tak v adjuvantním sledu nepřineslo výrazný dopad na zlepšení celkového přežití [64-70].

Všechny metaanalýzy randomizovaných klinických studií cílených na karcinom nazofaryngu, které porovnávaly efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné (**Tab. 5**), prokázaly přínos kombinované léčby na celkové přežití [71-76]. Metaanalýza individuálních dat 1753 pacientů 8 randomizovaných klinických studií [75] prokázala statisticky významný přínos konkomitantní radiochemoterapie na prodloužení 5 letého celkového přežití z 56% na 62% (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,86). Rovněž metaanalýza zahrnující pouze pacienty z endemických oblastí [73] zaznamenala dopad kombinované léčby na 5 leté přežití (RR 0,72; 95% CI 0,54–0,95).

|                 | <b>Huncharek</b><br>2002 [71] | <b>Thephamongkhol</b><br>2004 [72] | <b>Zhang</b><br>2008 [73] | <b>Langendijk</b><br>2004 [74] | <b>Baujat</b><br>2006 [75] |
|-----------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>n studií</b> | 6                             | 78                                 | 6<br>(endemický)          | 10                             | 8                          |
| <b>n</b>        | 1528                          | 9279                               | 1483                      | 2450                           | 1753                       |
| <b>5y OS</b>    | +21%                          | OR 0,68                            | RR 0,72                   | +20%                           | +6%                        |

**Tab. 5:** Metaanalýzy klinických studií porovnávajících samostatnou radioterapii oproti radiochemoterapii u karcinomu nazofaryngu.

*Pozn.:* OS=overall survival, OR=odds ratio, RR=relative risk.

První randomizovanou studií III. fáze byla Intergroup 0099 [33,77], která zaznamenala významné prodloužení přežití u pacientů s karcinomy nazofaryngu III. a IV. klinického stadia (n=147) léčenými radiochemoterapií s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup>) v třítydenním režimu následovanou adjuvantní chemoterapií s cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>) spolu s 5-fluorouracilem (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d) ve třech cyklech oproti samostatné radioterapii (obě ramena 70 Gy konvenční frakcionací). Studie byla předčasně ukončena pro významné zlepšení výsledků kombinované léčby, zaznamenané při první analýze. Při minimálním 5 letém follow-up bylo zaznamenáno zlepšení přežití bez progresu 58% vs. 29% (p<0,001) a zlepšení celkového přežití 67% vs. 37% (p=0,001) ve prospěch kombinované léčby. Konkomitantní radiochemoterapii podle protokolu dokončilo 63% pacientů, adjuvantní chemoterapii pak 55%. Akutní toxicita 3. – 4. stupně byla vyšší v kombinovaném rameni (75% vs. 50%).

V roce 2003 referovali *Lin a kol.* [78] výsledky radiochemoterapie u endemického nazofaryngeálního karcinomu. Klinická studie porovnávala efektivitu konkomitantní radiochemoterapie (CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/4d + FU 400 mg/m<sup>2</sup>/4d v průběhu 1. a 5. týdne radioterapie) oproti radioterapii samotné u 284 pacientů s karcinomem nazofaryngu III. a IV. klinického stadia. Převažovaly pacienti s méně diferencovanými karcinomy nazofaryngu (WHO typ II/III > 95%). Při délce mediánu follow-up 65 měsíců výsledky favorizovaly konkomitantní radiochemoterapii: 5 leté celkové přežití 72% vs. 54% (p=0,0022), 5 leté přežití do progresu 72% vs. 53% (p=0,0012), 5 leté přežití bez lokální recidivy 89% vs. 73% (p=0,0009). Byl rovněž zaznamenán dopad na výskyt distančních metastáz (19% vs. 29%, p=0,0446) i přes nepřítomnost adjuvantní chemoterapie v této studii. U pacientů v experimentálním rameni bylo zaznamenáno více leukopenií a gastrointestinální toxicity. Celkově byla tolerance kombinovaného režimu velmi dobrá, 2 série konkomitantní

chemoterapie byly podány u 94% pacientů, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou. Léčba tak prokázala vhodnost konkomitantní radiochemoterapie i pro endemické oblasti výskytu karcinomu nazofaryngu.

Obdobný profil jako studie Intergroup 0099 měla singapurská randomizovaná studie SQNP01 (n=221, klinické stádium III/IV, WHO II/III 100%) [79,80]. Tato klinická studie užila rovněž cisplatinu konkomitantně ve třech cyklech (25mg/m<sup>2</sup>/d1-4) s následnou adjuvantní chemoterapií ve 3 cyklech v kombinaci cisplatinou (20 mg/m<sup>2</sup>/4d) a 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d). Při mediánu follow-up 4,9 roku zaznamenala prodloužení 5 letého celkového přežití (65% vs. 46%) a přežití bez nemoci (55% vs. 45%) u pacientů léčených radiochemoterapií. Studie zaznamenala signifikantní dopad chemoterapie na výskyt pozdních metastáz (17% vs. 40% v 5 letech, p=0,0014). 3 série konkomitantní chemoterapie absolvovalo 71%, 3 série adjuvantní chemoterapie 50% pacientů. HR pro přežití bez nemoci a redukci rizika úmrtí bylo 0,67 (95%CI 0,45–0,98, p=0,0393) resp. 0,58 (95%CI 0,39–0,88, p=0,0106). I tato studie tedy prokázala vhodnost a efektivnost radiochemoterapie v endemických oblastech výskytu nazofaryngu.

*Lee a kol.* [81] publikovali výsledky randomizované klinické studie NPC 9901 pořádané Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. Studie porovnávala efektivitu samostatné radioterapie oproti radiochemoterapii s třítydenním režimem cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup>) následované adjuvantní cisplatinou (80 mg/m<sup>2</sup>) a 5-fluorouracilem (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d). Zařazeno bylo 348 pacientů (klinické stádium III/IV, WHO II/III 100%). Celková compliance konkomitantní a adjuvantní chemoterapie byla 65%. Studie nedetekovala signifikantní rozdíly v 5 letém celkovém přežití (68% vs. 64%). Statistické významnosti bylo dosaženo v parametru 5 letého počtu bez selhání (failure free rate 67% vs. 55%, p=0,014) a 5 letého přežití bez progresu (62% vs. 53%, p=0,035). Studie zaznamenala nárůst akutní toxicity v testovaném režimu chemoterapie (z 53% na 84%, p<0,001), nárůst pozdní toxicity nedosáhl statistické významnosti (z 24% na 30%). Nebyl zaznamenán dopad chemoterapie na výskyt distančních metastáz. Úmrtí v důsledku toxicity bylo 2% v experimentálním rameni (žádné v rameni se samostatnou radioterapií).

Kromě „konvenčních“ třítydenních režimů s cisplatinou byly u karcinomu nazofaryngu testovány režimy cisplatinu se zkráceným intervalem podání mezi cykly případně režimy využívající jiné složení konkomitantní chemoterapie. 4 randomizované studie hodnotily účinnost týdenního režimu cisplatinu v konkomitantním podání.

*Chan a kol.* [82,83] referovali výsledky randomizované studie, hodnotící efektivitu radioterapie (66 Gy konvenční frakcionací + parafaryngeální boost) s nebo bez konkomitantní chemoterapie s cisplatinou (40 mg/m<sup>2</sup> týdně) u pacientů s karcinomy nazofaryngu (n=350, N1>4 cm, N2, N3 Ho klasifikace, WHO II/III 99% v obou ramenech). Při mediánu follow-up 5,5 roku byly zaznamenány signifikantní rozdíly v 5 letém celkovém přežití (70% vs. 59%, HR = 0,71; 95% CI 0,5–1,0, p=0,049). Podrobná subanalýza ukázala zřejmý přínos konkomitantní chemoterapie u lokálně pokročilých nádorů (T3-4). Ani v této studii nebyl zaznamenán dopad chemoterapie na výskyt distančních metastáz, 4 série chemoterapie absolvovalo 78% pacientů, 6 sérií bylo možné podat pouze u 44% pacientů.

*Chen a kol.* [84] rozšířili režim radiochemoterapie s týdenní cisplatinou o adjuvantní chemoterapii s cisplatinou a 5-fluorouracilem (3 cykly CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> + FU 800 mg/m<sup>2</sup>/5d). Zařazeno bylo celkem 316 pacientů čínské populace (klinické stádium III/IV, WHO II/III 100%). 7 cyklů týdenní cisplatinou bylo aplikováno u 68% pacientů, 3 série adjuvantní chemoterapie u 61% pacientů. Při mediánu follow-up 29 měsíců bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení 2 letého celkového přežití (90% vs. 80%, p=0,003) a dále 2 letého přežití bez lokoregionální progresy (98% vs. 92%, p=0,007), 2 letého přežití bez distančních metastáz (87% vs. 79%, p=0,024) a 2 letého přežití bez selhání (85% vs. 73%, p=0,001). Lepších výsledků bylo dosaženo za cenu nárůstu akutní toxicity (63% vs. 32%).

Randomizovaná studie autorů *Chen a kol.* [85] byla cílená na karcinom nazofaryngu II. klinického stádia (n=230) a k léčbě užila v experimentálním rameni cisplatinu (30 mg/m<sup>2</sup> týdně) v kombinaci s radioterapií. Studie zaznamenala zlepšení 5 letého přežití (95% vs. 86%, p=0,007), 5 letého přežití bez progresy (88% vs. 78%, p=0,017) a zaznamenala rovněž dopad na výskyt distančních metastáz (5 leté přežití bez metastáz 95% vs. 84%, p=0,007). Nebyl zaznamenán dopad na lokoregionální kontrolu. Jediným nezávislým prognostickým faktorem spojeným s těmito parametry byl počet cyklů chemoterapie. Akutní toxicita byla signifikantně zvýšená u radiochemoterapie, hodnocení pozdní toxicity nezaznamenalo významné rozdíly.

Čínská skupina iniciovala randomizovanou klinickou studii [86] porovnávající konkomitantní radiochemoterapii s týdenní cisplatinou oproti stejné léčbě následované adjuvantní chemoterapií s cisplatinou a 5-fluorouracilem. Zařazeni byli pacienti s karcinomem nazofaryngu stádia III / IV kromě N0 (n=508). Radioterapie byla aplikována v dávce ≥ 66 Gy. 2 leté výsledky neprokázaly benefit adjuvantní systémové chemoterapie na přežití bez selhání (86% vs. 84%). u této skupiny pacientů.

Drobnější randomizovaná studie autorů *Zhang a kol.* [87] užila konkomitantně Oxaliplatinu v týdenním režimu ( $6 \times 70 \text{ mg/m}^2$ ) u karcinomu nazofaryngu klinického stádia III / IV ( $n=115$ ). Všech 6 cyklů chemoterapie absolvovalo 93% pacientů. I tato studie zaznamenala dopad konkomitantní chemoterapie na 2 leté celkové přežití (100% vs. 77%,  $p=0,01$ ) a 2 leté přežití bez selhání (92% vs. 80%,  $p=0,02$ ).

Čtyřramenná hongk-kongská studie s dvojí randomizací [88] porovnávala: 1. samostatnou radioterapii, 2. radioterapii s adjuvantní chemoterapií, 3. konkomitantní radiochemoterapii, 4. konkomitantní radiochemoterapii s adjuvantní chemoterapií ( $n=219$ , T3, N1>4 cm, N2,N3 Ho klasifikace). Konkomitantní chemoterapie byla podávána režimem UFT 200 mg (uracil:tegafur 4:1) 3 x denně v průběhu radioterapie, adjuvantní chemoterapie sestávala z alternace režimu PF (CDDP  $100 \text{ mg/m}^2$  a FU  $1000 \text{ mg/m}^2/3\text{d}$ ) a režimu VBM (6x vinkristin 2 mg, neomycin 30 mg a methotrexát  $150 \text{ mg/m}^2$ ). Při mediánu follow-up 65 měsíců byl zaznamenán dopad konkomitantní chemoterapie na prodloužení přežití bez distančních metastáz a přežití bez selhání. Adjuvantní chemoterapie svůj přínos neprokázala. Přehled randomizovaných studií, porovávajících definitivní radiochemoterapii s radioterapii, podává **Tab. 6.**

Randomizované klinické studie, metaanalýzy randomizovaných klinických studií, metaanalýza individuálních dat pacientů randomizovaných klinických studií tedy prokázaly vyšší efektivitu a vyšší toxicitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné u karcinomu nazofaryngu. Tato efektivita byla zaznamenána jak v režimech s třítýdenní vysokodávkovanou cisplatinou, tak v režimech s její týdenní aplikací. Většina klinických studií u endemického i neendemického karcinomu hodnotila přínos konkomitantní radiochemoterapie v kombinaci s adjuvantní chemoterapií. Dopad chemoterapie na snížení výskytu distančních metastáz, tak jak ho zaznamenala většina klinických studií u karcinomu nazofaryngu, tento postup podporuje.

| autor                         | n   | RT            | CHT          | compl.            | LF                 | RF            | DF               | PFS                                 | OS                                   |
|-------------------------------|-----|---------------|--------------|-------------------|--------------------|---------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Al-Sarraf</b><br>1998 [77] | 147 | 70            | CDDP<br>→ PF | 63%<br>55%        | NR                 | NR            | 5y,<br>35 x 13%* | 5y,<br>29 x 58%                     | 3y,<br>47 x 78%*<br>5y,<br>37 x 67%* |
| <b>Lin</b><br>2002 [78]       | 284 | 70            | PF           | 94%               | 5y,<br>34 x<br>9%* | 5y,<br>6 x 3% | 5y,<br>29 x 19%* | 5y,<br>53 x 72%*                    | 5y,<br>54 x 72%*                     |
| <b>Chan</b><br>2002 [82]      | 350 | 66 +<br>boost | CDDP         | 78% ≥4x<br>44% 6x | NR                 | NR            | 4y,<br>52 x 34%  | 5y,<br>52 x 60%                     | 5y,<br>59 x 70%*                     |
| <b>Wee</b><br>2005 [80]       | 221 | 70            | CDDP<br>→ PF | 71%<br>50%        | NR                 | NR            | 5y,<br>40 x 17%* | 5y,<br>45 x 55%*                    | 5y,<br>46 x 65%*                     |
| <b>Lee</b><br>2005 [81]       | 348 | ≥66           | CDDP<br>→ PF | 65% 6x            | 3y,<br>11 x 5%     | 3y,<br>8 x 4% | 3y,<br>22 x 19%  | 3y,<br>61 x 70%<br>5y,<br>53 x 62%* | 3y,<br>78 x 78%<br>5y,<br>64 x 68%   |
| <b>Zhang</b><br>2005 [87]     | 115 | 70            | OxPt         | 93%               | 2y,<br>12 x 4%     | 1y,<br>6 x 0% | NR               | 2y,<br>80 x 92%*                    | 2y,<br>77 x 100%*                    |
| <b>Chen</b><br>2008 [84]      | 316 | 70            | CDDP<br>→ PF | 68%<br>61%        | 2y,<br>10 x 3%     | 2y,<br>1 x 1% | 2y,<br>24 x 16%* | 2y,<br>92 x 98%*                    | 2y,<br>80 x 90%*                     |
| <b>Chen</b><br>2008 [85]      | 230 | 70            | CDDP         | NR                | 5y,<br>9 x 7%      |               | 5y,<br>16 x 5%*  | 5y,<br>78 x 88%*                    | 5y,<br>86 x 95%*                     |

**Tab. 6:** Přehled randomizovaných klinických studií s radiochemoterapií s platinovými deriváty u karcinomu nazofaryngu.

*Pozn.:* \*=statisticky významné, RT=radioterapie, CHT=chemoterapie, compl.=compliance, LF=local failure, RF=regional failure, DF=distant failure, PFS=progression free survival, OS=overall survival.

### I.8. Pooperační konkomitantní radiochemoterapie u karcinomu hlavy a krku

Tradiční koncept radikálního chirurgického výkonu s následnou pooperační radioterapií je v posledních letech rozšířen o další modalitu – pooperační konkomitantní radiochemoterapii. Podkladem pro inkorporaci chemoterapie do pooperační léčby jsou výsledky metaanalýz ozřejmující benefit konkomitantní radiochemoterapie u pacientů podstupujících definitivní nechirurgickou léčbu. Dvě zásadní randomizované studie, hodnotící přínos pooperační radiochemoterapie oproti radioterapii samotné, byly publikovány ve stejném roce, ve stejném periodiku, dokonce ve stejném čísle tohoto periodika [89,90].

První byla evropská klinická studie III. fáze EORTC 22931 [89], která randomizovala pacienty s karcinomem orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a dutiny ústní. Podmínkou zařazení byl rozsah vyjádřený stagingem pT3-4 (s výjimkou karcinomu laryngu pT3N0) nebo rozsah nižší pT1-2 za přítomnosti dalších rizikových faktorů (N 2/3, extrakapsulární propagace

v metastaticky postižených lymfatických uzlinách, pozitivní okraje resektátu, neuroinvasie, přítomnost nádorového trombu v cévách, nádory orofaryngu s metastázami do oblasti IV/V). Randomizováno bylo 334 pacientů, 167 v kontrolním rameni se samostatnou pooperační radioterapií v dávce 66 Gy konvenční frakcionací, 167 v rameni experimentálním, kde byl stejný režim pooperační radioterapie rozšířen o konkomitantní chemoterapii s cisplatinou v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> jednou za tři týdny. Při mediánu poléčeného sledování 60 měsíců byl zaznamenán dopad na 5 leté přežití bez progresu (47% vs. 36%; medián 55 vs. 23 měsíců, p=0,04, HR 0,75; 95% CI 0,56-0,99), 5 leté celkové přežití (53% vs. 40%, p=0,02, HR 0,70; 95% CI 0,52-0,95) a 5 letou lokoregionální kontrolu (82% vs. 69%, p=0,007) ve prospěch radiochemoterapie. Benefit kombinované léčby vykazoval postupem času klesající trend. Nebyl zaznamenán dopad na výskyt distančních metastáz (23% vs. 20%) a druhých primárních nádorů (12% vs. 13%). Akutní toxicita byla podle očekávání vyšší v kombinovaném rameni (akutní mukozitida 3. / 4. stupně 41% vs. 21%, p=0,001), 3 plánované série chemoterapie byly podány u 49% pacientů. Pozdní toxicita nedoznala výrazných rozdílů mezi oběma léčebnými přístupy.

Americká RTOG 95-01 [90] měla sice obdobnou strukturu (pooperační radioterapie v dávce 60 – 66 Gy konvenční frakcionací, v experimentálním rameni v kombinaci s cisplatinou v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> jednou za tři týdny) zato odlišná vstupní kritéria pro zařazení pacientů. Randomizováni byli pacienti s karcinomem orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a dutiny ústní s více než 2 pozitivními uzlinami, extrakapsulární propagací v metastaticky postižených lymfatických uzlinách a pacienti s pozitivními okraji resekce. Randomizováno bylo 459 pacientů – 228 do ramene se samostatnou radioterapií, 231 do ramene s konkomitantní radiochemoterapií. Při mediánu poléčeného sledování 46 měsíců byl opět zaznamenán kladný dopad konkomitantní radiochemoterapie na primární hodnocený parametr, kterým byla 2 letá lokoregionální kontrola (82% vs. 72%, HR 0,61, p=0,01), na 2 leté přežití bez progresu (medián 28 vs. 20 měsíců, HR 0,78, p=0,04). Dopad na celkové přežití nedosáhl statistické významnosti. Ani tato studie neprokázala účinnost chemoterapie na snížení výskytu distančních metastáz (20% vs. 23%) a podpořila tak fakt, že hlavním účinkem konkomitantní chemoterapie je její účinek lokoregionální. Akutní toxicita byla opět vyšší u kombinované léčby (akutní toxicita 3. / 4. stupně 77% vs. 34%, p<0,001, slizniční toxicita 30% vs. 18%). Toxicita byla příčinou úmrtí u 4 pacientů, plánované 3 série chemoterapie byly aplikovány pouze u 61% pacientů. Rovněž v této studii nebyly zaznamenány významné rozdíly v toxicitě pozdní (pozdní toxicita 3. / 4. stupně 21% vs. 17%). Aktualizovaná 5 letá data [91] poukazují

na trvající benefit kombinované léčby (5 letá lokoregionální kontrola 80% vs. 71%, HR 0,72; 5 leté přežití bez nemoci 37% vs. 29%, HR 0,82). Dlouhodobé výsledky při desetiletém follow-up ukazují, že benefit kombinované léčby zůstává statisticky významný u pacientů, kde nebyla zachována plná radikalita resekčního výkonu a u pacientů s extrakapsulární propagací nádoru v lymfatických uzlinách [92]. Tento výsledek je v souladu s níže citovanou společnou analýzou.

Rozdílná vstupní kritéria pro zařazení pacientů vedla k nerovnoměrnému zastoupení rizikových skupin v obou studiích. Zatímco v RTOG studii bylo zastoupení pacientů rozsahu N2/3 94%, v EORTC studii byla pokročilá nádorová lymfadenopatie zastoupena v nižším procentu (57%). Opačný poměr panoval v zařazení neradikálních R+ resekcí (31% u EORTC, 17% u RTOG). Kombinovanou analýzou [93] těchto dvou randomizovaných klinických studií byly definovány dva hlavní rizikové faktory, pro které je konkomitantní chemoterapie zřetelně benefiční. Jsou to 1. extrakapsulární propagace přes pouzdro metastaticky postižených lymfatických uzlin a 2. radikalita nebo lépe řečeno neradikalita (R+) primárního chirurgického výkonu.

Pro úplnost je třeba doplnit třetí klinickou studii III. fáze [94], která hodnotila účinnost cisplatinu tentokrát v polychemoterapii. Chemoterapie byla aplikována v experimentálním rameni opět v třítydenním intervalu, v průběhu radioterapie byly plánovány 2 cykly cisplatinu (20 mg/m<sup>2</sup>/5d) a 5-fluorouracilu (600 mg/m<sup>2</sup>/5d), radioterapie pak v dávce 64 Gy konvenční frakcionací. Vstupní kritéria byla opět rozdílná oproti předchozím studiím III. fáze. Randomizováno bylo 440 pacientů rozsahu pT3 s pozitivními okraji řezu nebo rozsah pT4 nebo pacienti s 3 a více pozitivními uzlinami nebo extrakapsulární propagací, 226 pacientů do ramene se samostatnou radioterapií, 214 pacientů do ramene s konkomitantní radiochemoterapií. I tato studie ozřejmila benefit kombinované léčby ve většině sledovaných parametrů. 5 letá lokoregionální kontrola (87% vs. 72%, p=0,003) a 5 leté přežití bez progresu (62% vs. 50%, p=0,024) hovoří opět ve prospěch pooperační konkomitantní radiochemoterapie. 5 leté celkové přežití a výskyt distančních metastáz dosáhly statistické významnosti pouze v univariační analýze (58% vs. 49%, p=0,11, HR 0,7 resp. 19% vs. 26%). Akutní toxicita byla opět vyšší v kombinovaném rameni (mukozitida 3. / 4. stupně 21% vs. 13%, p=0,04; leukopenie 3. / 4. stupně 4% vs. 0%, p=0,007). Data o pozdní toxicitě nebyla referována.



Všechny tři klinické studie sledovaly účinnost cisplatinu podávané v třítydenním režimu. Efektivita jiných režimů podávání cisplatinu v rámci pooperační radiochemoterapie byla sledována pouze u jedné starší klinické studie fáze III o malém počtu hodnocených pacientů [95,96]. Tato studie sledovala účinnost cisplatinu v týdenním režimu podání a byla zacílená na vysoce rizikové pacienty klinického stádia III a IV, kdy podmínkou zařazení byla extrakapsulární propagace mimo pouzdro metastaticky postižené uzliny. Randomizováno bylo 88 pacientů, 45 do ramene se samostatnou radioterapií 65–74 Gy, 43 do ramene s konkomitantní radiochemoterapií s cisplatinou v plošné dávce 50 mg. Při minimálním follow-up 5 roků bylo ozřejmeno zlepšení 5 letého celkového přežití (36% vs. 13%,  $p < 0,01$ ; medián 40 vs. 22 měsíců), 5 letého přežití bez lokoregionálního relapsu (70% vs. 55%,  $p = 0,05$ ), 5 letého přežití bez příznaků onemocnění (45% vs. 23%,  $p < 0,02$ ) a 5 letého tumor specifického přežití (47% vs. 23%,  $p < 0,05$ ). Akutní toxicita 3. / 4. stupně byla vyšší v experimentálním rameni (41% vs. 18%), pozdní toxicita neprokazovala významnou diferencii (20% vs. 15%). Ani tato klinická studie nezaznamenala dopad konkomitantní chemoterapie na četnost výskytu vzdálených metastáz. Benefit pooperační konkomitantní radiochemoterapie byl prokázán rovněž v klinických studiích s neplatinovými deriváty, konkrétně s mitomycinem C a kombinací mitomycinu C a bleomycinu [97-99].

Metaanalýza 8 randomizovaných studií ( $n = 1808$ ) s pooperační radiochemoterapií (3 studie s cisplatinou, 2 s mitomycinem C, 2 s karboplatinou a 1 s cisplatinou a 5-fluorouracilem) prezentovaná na konferenci ASCO 2010 [100] zaznamenala snížení rizika úmrtí ( $OR = 0,68$ ; 95% CI 0,52-0,86,  $p < 0,0001$ ) u radiochemoterapie oproti radioterapii samotné. Tento benefit byl nejvíce vyjádřen u radiochemoterapie s cisplatinou v monoterapii ( $OR = 0,62$ ; 95% CI 0,47-0,82,  $p = 0,0008$ ). Metaanalýza rovněž ozřejmila zlepšení lokální kontroly ( $OR = 0,46$ ; 95% CI 0,37-0,58,  $p < 0,0001$ ) u všech režimů s výjimkou karboplatiny. Přehled randomizovaných studií s pooperační radiochemoterapií s cisplatinou podává **Tab. 7**.

Randomizované klinické studie a jejich metaanalýzy prokázaly vyšší efektivitu a toxicitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné v rámci pooperační léčby u resekovaného karcinomu hlavy a krku. Tato efektivita byla zaznamenána jak v režimech s třítydenní cisplatinou, tak (v jedné studii) s týdenní aplikací plošně dávkované cisplatinu. Benefit pooperační radiochemoterapie je nejvíce vyjádřen u pacientů s nedostatečnou radikalitou resekčního výkonu a u pacientů s extrakapsulární propagací karcinomu mimo pouzdro lymfatických uzlin.

| studie                           | n   | vstupní kritéria                                  | R+  | CHT         | LRC            | DFS              | OS               | AT≥Gr.3   | LT≥Gr.3  |
|----------------------------------|-----|---|-----|-------------|----------------|------------------|------------------|-----------|----------|
| <b>Bachaud</b><br>(1996)<br>[95] | 88  | III/IV + ECE                                      | NR  | CDDP        | NR             | 5y,<br>23 x 45%* | 5y,<br>13 x 36%* | 18 x 41%* | 15 x 20% |
| <b>EORTC</b><br>(2004)<br>[89]   | 334 | pT3-4/ pT1-2<br>+ N2-3/<br>ECE/R+/<br>neuro/angio | 31% | CDDP        | 5y,<br>69x82%* | 5y,<br>36 x 47%* | 5y,<br>40 x 53%* | 21 x 41%* | NS       |
| <b>RTOG</b><br>(2004)<br>[90]    | 459 | ≥ 2N+/<br>ECE/R+                                  | 17% | CDDP        | 2y,<br>72x82%* | S*               | 2y,<br>58 x 65%  | 18 x 30%* | 17 x 21% |
| <b>ARO</b><br>(2006)<br>[94]     | 440 | pT3 a R1/pT4/<br>≥ 3N+ ECE                        | NR  | CDDP<br>+FU | 5y,<br>72x87%* | 5y,<br>50 x 62%* | 5y,<br>49 x 58%* | 13 x 21%* | NR       |

**Tab. 7:** Přehled randomizovaných klinických studií s pooperační radiochemoterapií s cisplatinou u karcinomu hlavy a krku.

*Pozn.:* \*=Statisticky významné. NR=nereferováno, R+=neradikální resekce, CHT=chemoterapie, LRC=lokoregionální kontrola, DFS=disease free survival, OS=overall survival, AT=akutní toxicita, LT=pozdní toxicita, ECE=extrakapsulární propagace, S=signifikantní, NS=nesignifikantní.

### I.9. Radiochemoterapie se zkrácenými režimy podávání platinových derivátů

Nejčastěji aplikovaným režimem konkomitantní chemoterapie, jak v klinickém testování, tak ve vlastní klinické praxi, je podání 3 sérií cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie. Tato dávková intenzita, na jedné straně prokazatelně efektivní, vykazuje nezanedbatelnou míru toxicity na straně druhé. K závažným komplikacím patří především nefrotoxicita (riziko 2-5%), ototoxicita, neurotoxicita (riziko ~5%) a toxicita gastrointestinální (riziko 20-25%). Pouze přibližně 60% pacientů je schopno podstoupit všechny 3 cykly konkomitantní vysokodávkované cisplatinu. S cílem snížit toxicitu tohoto režimu byly v klinických studiích testovány i jiné způsoby aplikace cisplatinu:

- Regionální chemoterapie = superselektivní intraarteriální chemoterapie [101-110].
- Modifikace se zachováním třítydenního rytmu podání [111-113].
  1. Rozložení dávky cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> do několika (čtyř - pěti) následných dnů
  2. Snížení dávky cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> (na 70-80 mg/m<sup>2</sup>)
- Podávání nižších dávek cisplatinu v kratších časových intervalech = zkrácené režimy podávání (týdenní, denní režim cisplatinu).

Kromě předpokládané nižší toxicity se od zkrácených režimů podávání očekává možnost zásahu většího počtu buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu. *Marcu a kol.* [114] sledovali závislost účinnosti na intervalu podání cisplatin s radioterapií u růstových modelů karcinomu hlavy a krku. Denní nízké dávky cisplatin bezprostředně před každou frakcí radioterapie prokazovaly nejvyšší radiosenzibilizační efekt. Od podávání nižších dávek cisplatin v kratších časových intervalech tedy očekáváme nižší míru morbidit bez snížení efektivity léčby oproti “standardnímu” třítýdennímu režimu vysokodávkované cisplatin. Klinické studie I. fáze u karcinomu hlavy a krku pro zkrácené režimy konkomitantní cisplatin nebyly provedeny. První publikované klinické výsledky jsou z konce 80. a počátku 90. let minulého století [115-116] a vedly k testování zkrácených režimů v klinických studiích nižších fází [117-119]. Randomizovaných studií, které přímo porovnávají efektivitu radiochemoterapie se zkráceným režimem cisplatin oproti radioterapii samotné, bylo dosud publikováno jen několik. Přímé randomizované porovnání třítýdenního a zkráceného režimu cisplatin provedeno dosud nebylo.

### **I.9.1. Randomizované studie s týdenním režimem cisplatin**

Týdenní režim cisplatin byl testován v randomizované klinické studii autorů *Sharma a kol.* [120], hodnotící efektivitu radiochemoterapie s cisplatinou ( $40 \text{ mg/m}^2$  v 6 týdenních frakcích) oproti radioterapii samotné (70 Gy konvenční frakcionací v obou ramenech). Zařazeno bylo 153 pacientů s karcinomem orofaryngu ( $n=115$ ) a nazofaryngu ( $n=38$ ). Kombinovaná léčba demonstrovala svou vyšší účinnost na prodloužení přežití (62% vs. 42%, pro karcinom nazofaryngu  $p=0,2$ , pro karcinom orofaryngu  $p=0,016$ ), byť za cenu nárůstu akutní toxicity stupně 3 / 4 z 20% na 40% ( $p<0,05$ ).

Naopak nižší týdenní dávky cisplatin ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) testované ve starší randomizované studii RTOG 84-06 [121] svůj potenciační efekt neprojeví. Randomizováno bylo 319 pacientů s neresekabilními nádory klinického stádia III / IV. Radioterapie probíhala konvenční frakcionací do dávky 68-78 Gy. Studie nezaznamenala signifikantní rozdíly v celkovém přežití a lokoregionální kontrole mezi oběma rameny. U pooperační radiochemoterapie byla referována pouze drobná klinická studie fáze III autorů *Bachaud a kol.* [96], podrobněji zmíněná v kapitole věnované pooperační radiochemoterapii. Randomizované studie, které testovaly týdenní režimy podávání cisplatin u karcinomu nazofaryngu byly, podrobně zmíněny v příslušné kapitole. Jejich přehled podává **Tab. 8**.

| autor             | n   | RT            | CHT          | compl. | LF             | RF            | DF               | PFS              | OS               |
|-------------------|-----|---------------|--------------|--------|----------------|---------------|------------------|------------------|------------------|
| Chan<br>2002 [82] | 350 | 66 +<br>boost | CDDP         | 44%    | NR             | NR            | 4y,<br>52 x 34%  | 5y,<br>52 x 60%  | 5y,<br>59 x 70%* |
| Chen<br>2008 [84] | 316 | 70            | CDDP<br>→ PF | 68%    | 2y,<br>10 x 3% | 2y,<br>1 x 1% | 2y,<br>24 x 16%* | 2y,<br>92 x 98%* | 2y,<br>80 x 90%* |
| Chen<br>2008 [86] | 230 | 70            | CDDP         | NR     | 5y,<br>9 x 7%  |               | 5y,<br>16 x 5%*  | 5y,<br>78 x 88%  | 5y,<br>86 x 96%  |

**Tab. 8:** Přehled randomizovaných klinických studií s radiochemoterapií s týdenním režimem cisplatinu u karcinomu nazofaryngu.

*Pozn.:* \*=statisticky významné, RT=radioterapie, CHT=chemoterapie, compl.=compliance, LF=local failure, RF=regional failure, DF=distant failure, PFS=progression free survival, OS=overall survival.

Randomizované klinické studie tedy prokázaly vyšší efektivitu radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatinu v dávce 30-40 mg/m<sup>2</sup> oproti radioterapii samotné. Nižší týdenní dávky cisplatinu svou účinnost neprokázaly. Vyšší efektivita týdenní cisplatinu byla prokázána jak u definitivní tak u pooperační radiochemoterapie. Průkazná hodnota je ovšem limitována malým počtem provedených randomizovaných porovnání, navíc většina studií byla cílena pouze na určité podkupiny karcinomu hlavy a krku (karcinom nazofaryngu, extrakapsulární propagace).

### I.9.2. Nerandomizovaná hodnocení s týdenním režimem cisplatinu

Skupina indických autorů *Gupta a kol.* [122] provedla retrospektivní zhodnocení konkomitantní radiochemoterapie s týdenní cisplatinou (30 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaci s radioterapií 66-70 Gy u 264 pacientů klinického stádia III / IV. Při průměrném follow-up 19 měsíců byla 5 letá lokoregionální kontrola a přežití bez nemoci 46% resp. 43%. Akutní mukozitida resp. dermatitida 3. / 4. stupně byla referována u 29% resp. 35% pacientů. Medián podaných cyklů chemoterapie byl 6, u 65% pacientů bylo aplikováno nejméně 85% celkové dávky.

Na konferenci ASCO 2011 byla prezentována dvě retrospektivní hodnocení účinnosti radiochemoterapie s týdenní cisplatinou. První byla práce indických autorů *Sharma a kol.* [123]. Autoři hodnotili u vysokého počtu pacientů (n=713, 43% klinické stádium IV) účinnost konvenčně frakcionované radioterapie (70 Gy / 35 frakcí / 7 týdnů) v kombinaci s týdenním režimem cisplatinu (40 mg/m<sup>2</sup>). Compliance chemoterapie byla příznivá (> 5 sérií chemoterapie bylo podáno u 70% pacientů), compliance radioterapie byla naopak nižší

(celkovou dávkou > 60 Gy absolvovalo pouhých 80% pacientů). Akutní toxicita 3. / 4. stupně byla zaznamenána u 39% pacientů (mukozitida 30%, myelosuprese 3%, vomitus 5%). 8 pacientů zemřelo v důsledku toxicity léčby. 5 leté celkové přežití hodnoceného souboru bylo velmi dobré (62%), pravděpodobně jako následek převahy pacientů intermediálně pokročilých klinických stádií (IV. klinické stádium u necelé poloviny pacientů).

Druhé retrospektivní hodnocení australských autorů *Otty a kol.* [124] zahrnuje 102 pacientů (62 definitivní radiochemoterapie, 40 pooperační radiochemoterapie) léčených kombinací ozařování s 6 sériemi týdenní cisplatinou (40 mg/m<sup>2</sup>). Compliance chemoterapie byla výrazně nižší než u předchozí práce (5 sérií chemoterapie bylo podáno 69% pacientům, 6 sérií pak pouhým 37%). 3 leté celkové přežití pro pacienty léčené definitivní resp. pooperační radiochemoterapií bylo 64,5% resp. 71,5%. Počet sérií chemoterapie se ukázal jako významný prognostický faktor pro celkové přežití (< 5 sérií vs. ≥ 5 sérií 53% vs. 75%, p=0,018).

Kombinace konkomitantní chemoterapie s týdenní cisplatinou s radioterapií s alterovaným frakcionačním režimem byla testována v několika klinických studiích nižších fází (**Tab. 9**). *Beckmann a kol.* [125] hodnotili efektivitu akcelerované radioterapie technikou konkomitantního boostu do celkové dávky 69,9 Gy v kombinaci s cisplatinou 40 mg/m<sup>2</sup> týdně u inoperabilních karcinomů oro- a hypofaryngu klinického stádia III - IV (n=37, stádium IV 95%). Toxicita režimu byla vysoká (mukozitida stupně 3 / 4 u 84% pacientů, neutropenie stupně 3 / 4 u 18% pacientů, trombocytopenie 4. stupně 1 pacienta). 29 pacientů (78%) nedostalo plánovaný počet sérií chemoterapie a autoři stanovili limit 4 sérií konkomitantní chemoterapie pro většinu pacientů. Při mediánu poléčeného sledování 28 měsíců bylo 2 leté celkové přežití 67%.

*Medina a kol.* [126] referovali výsledky klinické studie II. fáze u nerezekabilních karcinomů III. - IV. klinického stádia (n=94) léčených radioterapií technikou konkomitantního boostu (72 Gy) v kombinaci s týdenní cisplatinou (40 mg/m<sup>2</sup>). Při mediánu follow-up 41 měsíců bylo 4 leté celkové přežití 41% s mediánem přežití a doby do progresu 27 měsíců resp. 25 měsíců. Stupeň 3 slizniční a jícnové toxicity byl zaznamenán u 89% resp. 50% pacientů. 4% pacientů zemřeli v důsledku akutní toxicity léčby.

Jako nevhodný byl naopak referován režim konkomitantního boostu (70 Gy / 6 týdnů) v kombinaci s týdenní cisplatinou (35 mg/m<sup>2</sup>) v klinické studii fáze II indických autorů *Kumar a kol.* [127]. Při mediánu follow-up 39 měsíců byla u pacientů s pokročilým karcinomem hlavy a krku (n=95) 3 letá lokoregionální kontrola a 3 leté celkové přežití 25%

(medián 9 měsíců) resp. 27% (medián 12 měsíců). Toxicita léčby byla vysoká, dávku 70 Gy v době do 44 dnů obdrželo pouhých 66%, 6 sérií chemoterapie pak 73% pacientů. Akutní mukozitida 3. / 4. stupně se vyskytla v 79% pacientů, mortalita do 30 dnů po skončení léčby dosáhla 14%. Nelze ovšem nezmínit nízký nutriční status zařazených pacientů (průměrná iničiální hmotnost 51kg, průměrný váhový úbytek v průběhu léčby 7,9 kg). Pozdní iradiační fibrozy stupně 3 dosáhly 21%.

*Boulmay a kol.* [128] podávali u pacientů s karcinomem orofaryngu, hypofaryngu a laryngu klinického stádia II - IV (n=35, stádium IV 83%) týdenní cisplatinu (30 mg/m<sup>2</sup>) k radioterapii s alterovanou frakcionací do celkové dávky 74,4 Gy. Bylo zaznamenáno 26% leukopenií, 11% anémií, 6% trombocytopenií, 23% mukozitid 3. - 4. stupně a 1 úmrtí v souvislosti s toxicitou léčby. Při mediánu follow-up 1,8 roku byla 3 letá lokoregionální kontrola 85%, přežití bez nemoci 56%, tumor specifické přežití 59% a celkové přežití 47%.

| autor                         | n  | RT          | CDDP                 | LRC     | DFS     | OS      |
|-------------------------------|----|-------------|----------------------|---------|---------|---------|
| <b>Beckmann</b><br>2005 [125] | 37 | 69,9 AFX-CB | 40 mg/m <sup>2</sup> | NR      | NR      | 2y, 67% |
| <b>Kumar</b><br>2005 [127]    | 95 | 69,9 AFX-CB | 35 mg/m <sup>2</sup> | 3y, 25% | NR      | 3y, 27% |
| <b>Medina</b><br>2006 [126]   | 94 | 72 AFX-CB   | 40 mg/m <sup>2</sup> | 4y, 59% | 4y, 40% | 4y, 41% |
| <b>Boulmay</b><br>2009 [128]  | 35 | 74,4 AFX    | 30 mg/m <sup>2</sup> | 3y, 85% | 3y, 56% | 3y, 47% |

**Tab. 9:** Přehled klinických studií s týdenním režimem cisplatinu a alterovaným frakcionačním režimem *Pozn.:* NR=nereferováno, RT=radioterapie, LRC=lokoregionální kontrola, DFS=disease free survival, OS=overall survival, AFX-akcelerovaná radioterapie, AFX-CB=akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem.

### I.9.3. Porovnání třítýdenního a týdenního režimu s cisplatinou

K porovnání „klasického“ třítýdenního a týdenního režimu cisplatinu v kombinaci s radioterapií nejsou data z přímého porovnání, k dispozici máme pouze retrospektivní práce. Retrospektivní hodnocení toxicity třítýdenního (100 mg/m<sup>2</sup>, n=51) a týdenního (40 mg/m<sup>2</sup>, n=32) režimu v kombinaci s konvenčně frakcionovanou radioterapií pooperační a definitivní provedli autoři *Geeta a kol.* [129]. Ve skupině pacientů léčených týdenní cisplatinou bylo zaznamenáno vyšší procento kožní a slizniční toxicity 3. – 4. stupně, vyšší hematologická toxicita, vyšší hmotnostní úbytek v průběhu léčby a vyšší počet přerušení léčby. Třítýdenní

režim byl zatížen vyšším stupněm toxicity hltanu. Toxicita nebyla rozdílná mezi pacienty podstupujícími pooperační a definitivní radiochemoterapii.

Turecká skupina autorů *Uygun a kol.* [130] porovnávala retrospektivně toxicitu a iniciální odpověď u 50 pacientů léčených třítydenním (n=30) a týdním (n=20) režimem konkomitantní chemoterapie s cisplatinou. Oba režimy vykazovaly obdobnou míru iniciální odpovědi na léčbu, stejně tak i závažnější toxicity. V rameni s týdním cisplatinou byla lokální toxicita 3. - 4. stupně zaznamenána u 40% pacientů (slizniční 25%, kožní 15%), hematologická toxicita 3. - 4. stupně u 30% pacientů. 6 sérií týdním cisplatinou bylo podáno 65% pacientů.

Retrospektivní porovnání toxicity třítydenního (80-100 mg/m<sup>2</sup>) a týdním (33-40 mg/m<sup>2</sup>) režimu cisplatinou autorů *Ho a kol.* [131] hodnotilo 51 pacientů IV. klinického stádia léčených radioterapií 66-70 Gy. Celková průměrná dávka cisplatinou byla 202 mg/m<sup>2</sup> u pacientů s týdním režimem oproti 203 mg/m<sup>2</sup> a 180 mg/m<sup>2</sup> u třítydenního režimu. Odklady a více vynechaných cyklů chemoterapie bylo zaznamenáno u třítydenního režimu.

Na konferenci ASCO 2011 byla prezentována ve formě abstraktu 2 retrospektivní porovnání týdním a třítydenního režimu. První práce autorů *Espeli a kol.* [132] hodnotila 94 pacientů III. - IV. klinického stádia léčených technikou IMRT. Pacientům v rameni s týdním cisplatinou byla podána nižší celková dávka cisplatinou (186 vs. 228 mg/m<sup>2</sup>, p=0,0002). Při mediánu follow-up 2.8 roku byl medián přežití do progresu 1,5 vs. 2,1 roku (p=0,47), rozdíly v celkovém přežití dosáhly statistické významnosti (p=0,041). Dávka cisplatinou > 240 mg/m<sup>2</sup> byla spojena s delším celkovým přežitím. Akutní renální toxicita byla zaznamenána u 35% vs. 54% (p=0,07), chronická u 5% vs. 30% (p=0,04); žádný s pacientů nevyžadoval nutnost dialyzační léčby. Druhá práce autorů *Kose a kol.* [133], která hodnotila 55 pacientů, nezaznamenala signifikantní rozdíly v 3 letém celkovém přežití mezi oběma skupinami (63% vs. 52%). Ačkoli bylo v rameni s týdním cisplatinou více lokálních a distančních relapsů, numerický rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

Provedená retrospektivní porovnání ukazují na obdobnou efektivitu vysokodávkovaného třítydenního a nízedávkovaného týdním režimu cisplatinou. Referované výsledky ovšem neumožňují zhodnocení superiority či inferiority jednoho režimu proti druhému. Průkaznost je limitována omezeným počtem hodnocení s nižší výpovědní hodnotou (retrospektivní charakter pozorování), stejně jako obtížnou porovnatelností publikovaných dat. Výsledky toxicity nicméně naznačují rozdílnou intenzitu některých hodnocených nežádoucích účinků

(vyšší slizniční a hematologická toxicita týdenního režimu, vyšší nefrotoxicita a hltanová toxicita režimu třítýdenního).

### **I.10. Kombinace indukční chemoterapie a konkomitantní radiochemoterapie**

Klinické studie prokázaly, že k prodloužení přežití při radiochemoterapii dochází především v důsledku zvýšené lokoregionální kontroly. Dopad na eliminaci vzdálených metastáz byl detekován pouze v menšině randomizovaných klinických studií. Nedostatečná distanční kontrola radiochemoterapie byla hlavním důvodem zahájení jejího testování v kombinaci s indukční chemoterapií. Cílem je dosažení vyšší dávkové intenzity prostřednictvím indukční chemoterapie a tím zvýšení eliminace vzdálených metastáz při zachování lokoregionálně eliminačního účinku konkomitantní chemoterapie.

Možnosti kombinace indukční chemoterapie následované konkomitantní radiochemoterapií testovala randomizovaná studie II. fáze autorů *Paccagnella a kol.* [134]. V obou ramenech pacienti podstoupili radiochemoterapii s cisplatinou a 5-fluorouracilem (CDDP 20 mg/m<sup>2</sup>/4d + FU 800 mg/m<sup>2</sup>/4d) ve 2 cyklech. V experimentálním rameni jí předcházely 3 cykly indukční systémové chemoterapie režimem TPF (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 80 mg/m<sup>2</sup> + FU 800 mg/m<sup>2</sup>/4d v třítýdenním intervalu). Zařazení byli pacienti klinického stádia III / IV (n=101). Předběžné výsledky ukázaly, že v rameni s indukční terapií bylo dosaženo vyššího procenta radiologických kompletní remisí (51% vs. 21%), delšího přežití bez progresu (30% vs. 20%) a celkového přežití (40% vs. 33%). Hematologická i nehematologická toxicita byla obdobná mezi oběma rameny.

Španělská tříramenná studie III. fáze autorů *Hitt a kol.* [135] porovnávala „standardní“ rameno konkomitantní radiochemoterapie (třítýdenní cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup>) se dvěma rameny se shodným režimem radiochemoterapie, kterému předcházela indukční chemoterapie režimem PF (cisplatina + 5-fluorouracil) resp. TPF (docetaxel + cisplatina + 5-fluorouracil). Studie hodnotila 439 pacientů s neresekabilním karcinomem hlavy a krku s převahou karcinomů orofaryngu a dutiny ústní. Primárním cílem studie byla doba do selhání, která se ukázala statisticky významně prodloužená v rameni s indukční chemoterapií (medián 12,5 vs. 4,9 měsíců, p<0,001, HR 0,57; 95% CI 0,44-0,74). Rovněž lokoregionální kontrola zde byla vyšší (61% vs. 45%, p = 0,003, OR = 0,52; 95% CI 0,3-0,81). Lepších výsledků bylo dosaženo za cenu další akcentace toxicity. Akutní toxicita 3. / 4. stupně dosáhla v ramenech s indukční chemoterapií 83% (oproti 69% v rameni bez indukční chemoterapie) a zahrnovala febrilní neutropenii u 10% pacientů (oproti 1%), mukozitidu v 44% (oproti 37%).



Efektivitu radiochemoterapie (66 Gy) s týdenní cisplatinou (40 mg/m<sup>2</sup>) s/bez indukční chemoterapie ve formě 3 sérií režimem PF hodnotila drobná studie indických autorů *Satopathy a kol.* [136]. Předběžné výsledky u 50 pacientů převážně klinického stádia III byly referovány na ASCO 2011. Při mediánu follow-up 9 měsíců bylo zaznamenáno více kompletních remisí v rameni s indukční léčbou (60% vs. 28%) při porovnatelné toxicitě.

Randomizované klinické studie tedy poukazují na vyšší efektivitu radiochemoterapie v kombinaci s indukční chemoterapií oproti radiochemoterapii samotné. Možný pozitivní dopad indukční chemoterapie ovšem může být znevážen vyšší toxicitou neumožňující dodržet plánovanou intenzitu radiochemoterapie. Retrospektivní hodnocení autorů *Atassi a kol.* [137] zaznamenalo negativní dopad indukční chemoterapie (režim PF nebo TPF) na compliance následné radioterapie. Z celkového počtu 72 pacientů nebyla u 20 pacientů dosažena plánovaná dávka radioterapie nebo došlo k jejímu přerušení na dobu delší než jeden týden. Byla zaznamenána rovněž 3 úmrtí před zahájením nebo v průběhu konkomitantní léčby. Celkové přežití non-compliance pacientů bylo výrazně nižší (medián 11,3 vs. 38,4 měsíců, p=0,0319).

### **I.11. Teoretické předpoklady - shrnutí**

- Randomizované klinické studie, metaanalýzy randomizovaných klinických studií, metaanalýzy individuálních dat pacientů randomizovaných klinických studií prokazují superioritu definitivní radiochemoterapie v dopadu na lokoregionální kontrolu a celkové přežití proti radioterapii samotné, za cenu nárůstu akutní toxicity (**úroveň důkazu IA**).
- Randomizované klinické studie, metaanalýzy randomizovaných klinických studií, metaanalýza individuálních dat pacientů randomizovaných klinických studií prokazují superioritu radiochemoterapie s cisplatinou oproti ostatním hodnoceným režimům. Konkomitantní chemoterapie zvyšuje účinnost jak konvenčně frakcionované radioterapie, tak radioterapie s alterovanou frakcionací (**úroveň důkazu IA**).
- Randomizované klinické studie a jejich metaanalýzy prokazují superioritu pooperační radiochemoterapie v dopadu na lokoregionální kontrolu a celkové přežití oproti radioterapii samotné, byť za cenu nárůstu akutní toxicity. Metaanalýzy randomizovaných klinických studií prokazují nejvyšší průkaznost u nádorů s nedostatečnou radikalitou

resekčního výkonu a / nebo s extrakapsulární propagací karcinomu mimo pouzdro lymfatických uzlin (**úroveň důkazu IB**).

- Randomizované klinické studie prokazují superioritu radiochemoterapie a indukční chemoterapie v dopadu na lokoregionální kontrolu a celkové přežití oproti radiochemoterapii samotné. Důkazní hodnota je limitována počtem a kvalitou provedených hodnocení. Dopad indukční chemoterapie může být znevážen vyšší toxicitou neumožňující dodržet plánovanou intenzitu radiochemoterapie (**úroveň důkazu IIB**).
- Nejčastěji aplikovaným režimem konkomitantní chemoterapie je podání 3 sérií cisplatiny  $100 \text{ mg/m}^2$  v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie. Randomizované klinické studie prokazují superioritu definitivní a pooperační radiochemoterapie s týdně cisplatinou v dávce  $30\text{-}40 \text{ mg/m}^2$  oproti radioterapii samotné v dopadu na lokoregionální kontrolu a celkové přežití, byť za cenu nárůstu akutní toxicity. Důkazní hodnota je limitována počtem a kvalitou provedených hodnocení (**úroveň důkazu IIB**).
- Provedená retrospektivní porovnání ukazují obdobnou efektivitu třítydenního a týdněho režimu cisplatiny. Referované výsledky neumožňují zhodnocení superiority či inferiority jednoho režimu proti druhému.
- Optimální režim konkomitantní chemoterapie s cisplatinou stejně jako optimální frakcionační režim radioterapie v kombinované léčbě není znám.

Na některých onkologických pracovištích v ČR je radiochemoterapie s týdněm režimem cisplatiny užívána v léčbě karcinomu hlavy a krku i přes to, že prospektivní data o její účinnosti jsou poměrně sporá. Prospektivní zhodnocení pooperační konkomitantní radiochemoterapie s týdněm režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$  u pacientů po iniciálním chirurgickém výkonu dosud publikováno nebylo. Publikovaná prospektivní hodnocení definitivní radiochemoterapie s týdněm režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$  v průběhu konvenčně frakcionované radioterapie se týkala pouze omezeného spektra pacientů (karcinom nazofaryngu, 1 studie karcinom orofaryngu a nazofaryngu).

## II. Cíl disertační práce

Práce je koncipována jako komplexní klinické hodnocení léčebného postupu - konkomitantní radiochemoterapie s týdenním 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.

Cílem práce je zhodnocení tolerance, toxicity a efektivity kurativní radiochemoterapie s týdenním režimem cisplatiny  $40 \text{ mg/m}^2$ .

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.

### **III. POOPERAČNÍ RADIOCHEMOTERAPIE S TÝDENNÍM REŽIMEM CISPLATINY**

#### **III.1. Metodika a soubor pacientů**

Do hodnocení byli zařazeni pacienti s histologicky ověřeným karcinomem hlavy a krku (kromě karcinomu nazofaryngu a karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin) klinického stádia III nebo IV nebo klinického stádia nižšího s pozitivními nebo úzkými ( $\leq 5\text{mm}$ ) okraji resekce, bez vzdálených metastáz. Podmínkou zařazení byl dobrý celkový výkonnostní stav (Karnofsky performance status  $\geq 70\%$ ). Před zahájením léčby byl vyžadován písemný informovaný souhlas.

##### **III.1.1. Cíle**

- Celkové přežití vyjádřené pravděpodobností 2 letého celkového přežití při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Lokoregionální kontrola vyjádřená pravděpodobností 2 leté lokální a regionální kontroly při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Doba do progresu vyjádřená pravděpodobností 2 leté lokoregionální a distanční kontroly při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Přežití bez známek onemocnění vyjádřené pravděpodobností 2 letého přežití bez příznaků onemocnění při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Akutní toxicita vyjádřená procentuálním zastoupením jednotlivých sledovaných typů akutní radiační a systémové toxicity podle mezinárodních klasifikačních kritérií.
- Pozdní toxicita vyjádřená procentuálním zastoupením jednotlivých sledovaných typů pozdní radiační toxicity podle mezinárodních klasifikačních kritérií.
- Univariační a multivariační analýza zvolených proměnných potenciálně ovlivňujících výsledky léčby.
- Kvalita života vyjádřená hodnotou skóre podle metodiky mezinárodních standardizovaných dotazníků u podskupiny pacientů souboru.

##### **III.1.2. Kritéria zařazení**

- Dosud neléčený vzdáleně nemetastazující karcinom hlavy a krku.
- Iniciální chirurgický výkon se záměrem radikálního odstranění primární nádorové léze a nádorem postižených krčních lymfatických uzlin.

- Klinické stádium III nebo IV nebo klinické stádium nižší s pozitivními nebo úzkými ( $\leq 5\text{mm}$ ) okraji resekce.
- Věk  $\geq 18$  let.
- Uspokojivé hematologické parametry (počet neutrofilních leukocytů  $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{l}$ , počet trombocytů  $\geq 100 \cdot 10^9/\text{l}$ , hemoglobin  $\geq 90 \text{ g/l}$ ).
- Uspokojivé renální parametry (clearance kreatininu  $\geq 50 \text{ ml/min}$ ).
- KPS  $\geq 70\%$ .
- Souhlas pacienta s provedením léčby.

### III.1.3. Kritéria vyřazení

- Karcinom nazofaryngu nebo karcinom neznámého primárního zdroje s metastázami do krčních uzlin nebo karcinom kůže metastazující do krčních uzlin.
- Chirurgický výkon omezený na krční disekci (bez resekce primárního nádoru).
- Recidivující karcinom po předchozí chirurgické nebo radiační léčbě.
- Klinické stádium I, II v případě plné (R0) radikalitý chirurgického výkonu.
- Neuspokojivé hematologické a renální parametry.
- Synchronní duplicitní zhoubný nádor (kromě karcinomu kůže nebo karcinomu in situ čípku děložního) nebo duplicitní zhoubný nádor po předchozí kurativní léčbě  $\leq 6$  měsíců v kompletní remisi.
- KPS  $< 70\%$ .
- Závažné interní / psychiatrické onemocnění neumožňující radikální radioterapii nebo konkomitantní chemoterapii s cisplatinou.
- Těhotná nebo kojící pacientka.
- Nesouhlas pacienta s léčbou.

### III.1.4. 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.

### III.1.5. Léčba

*Chirurgie:* Iniciální chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění primárního nádorové léze a metastaticky postižených krčních uzlin. Do hodnocení byli zařazeni pacienti po R0 resekci (bez reziduálního onemocnění), R1 resekci (mikroskopicky detekované reziduální onemocnění), R2 resekci (makroskopicky detekované reziduální onemocnění). Doba mezi chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie  $\leq$  120 dnů.

*Radioterapie:* Zevní radioterapie do celkové dávky 60 Gy v případě R0 resekce a 70 Gy v případě R+ resekce nebo v případě resekce s otaznou radikalitou. U pacientů ozařovaných konformní radioterapií a radioterapií s modulovanou intenzitou svazků byla u pacientů po R0 resekci dávka navýšena na 64 Gy. Radioterapie byla u všech pacientů 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. Povoleny byly 2D-radioterapie, 3D-konformní radioterapie a IMRT. 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 chemoterapie byla aplikována režimem cisplatina v monochemoterapii 40 mg/m<sup>2</sup> 1 x týdně. Chemoterapie byla podávána v hydratačním režimu s antiemetickou profylaxí. Profylaxe sestávala ze setronových antiemetik (ondasetron nebo granisetron), dexamethasonu a metoclopramidu. Před každým podáním chemoterapie byly hodnoceny hematologické a renální parametry. Plánovaný počet sérií chemoterapie byl 7 (u pacientů ozařovaných do 70 Gy) nebo 6 (u pacientů ozařovaných do 60 / 64 Gy).

*Podpůrná léčba:* S ohledem na předpokládanou toxicitu bylo pacientům doporučeno zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie, při nemožnosti jejího zavedení pak inserce jiného typu nutritivní sondy (klasická gastrostomie, nazogastrická sonda). 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. Pacienti byli hospitalizováni v průběhu celé léčby s výjimkou víkendových dnů a oficiálních svátků.

*Toxicita léčby:* Akutní toxicita radiační léčby byla hodnocena užitím kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [138] 1 x týdně v průběhu léčby a dále v rámci poléčebného sledování  $\leq 90$  dnů po skončení radioterapie; sledována byla toxicita slizniční, kožní, toxicita slinných žláz, očí, uší, hrtanu, hltanu/jícnu a gastrointestinální toxicita. Akutní toxicita systémové léčby byla hodnocena užitím kritérií NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) verze 3.0 [139] 1 x týdně v průběhu léčby; sledována byla toxicita hematologická, renální a gastrointestinální toxicita podávané chemoterapie. Pozdní toxicita byla hodnocena užitím RTOG/EORTC kritérií (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer) při každé kontrole v rámci poléčebného sledování  $> 90$  dnů po skončení radiochemoterapie) [140]. Sledována byla toxicita slizniční, kožní, podkožní, toxicita slinných žláz, očí, hrtanu, mozku a míchy. Akutní bolest byla hodnocena týdně v průběhu léčby WHO kritérii hodnocení bolesti [141]. Akutní toxicita byla zaznamenávána do preformovaných formulářů hodnocení akutní toxicity (**Příloha I**), které byly zakládány do dokumentace pacienta, pozdní toxicita byla zaznamenávána do běžné dokumentace pacienta v rámci poléčebného sledování.

*Poléčebné sledování:* Pacienti byli sledováni 1 a 3 měsíce po skončení léčby a dále každé 3 měsíce v průběhu prvních 12 měsíců, každé 4 měsíce v průběhu druhých 12 měsíců, každých 6 měsíců v následujících 3 letech a poté jednou ročně. Kontroly probíhaly střídavě v Ústavu radiační onkologie onkologem a ORL specialistou a dále ORL chirurgem na pracovišti, kde byl proveden iniciální chirurgický výkon.

### III.1.6. Statistické zhodnocení

Sledované parametry byly zadávány v programu Microsoft Office Excel. Zadávané byly tyto údaje: pořadové číslo, jméno, rodné číslo, hlavní číslo (tzn. identifikační číslo v databázi ÚRO), pohlaví, forma léčby (ambulantní, nemocniční), anatomická lokalizace, kód MKN, hlavní diagnóza, cTNM staging, pTNM staging, klinické stádium, histologický typ, histopatologický kód, číslo histologie, datum histologie, podrobný histologický nálezn, grading, onkologická rodinná anamnéza, závažné komorbidity, počátek a forma příznaků, konzumce nikotinu, alkoholu a drog, zaměstnání, výsledky klinického vyšetření, výsledky zobrazovacích metod (pro případnou reklasifikaci při změně TNM systému), radikalita

chirurgického výkonu, typ chirurgického výkonu, datum a místo chirurgického výkonu, datum zahájení a ukončení radioterapie, celková doba radioterapie, celková dávka radioterapie, technika radioterapie, energie ozařovače, režim chemoterapie, datum ukončení chemoterapie, počet sérií chemoterapie, jednotlivé dávky chemoterapie, akutní toxicita radiochemoterapie, podpůrná léčba (aplikace radioprotektiv, růstových faktorů, transfúzí, nutritivní sonda), iniciační výsledek léčby  $\leq 3$  měsíců po skončení léčby, data follow-up (výsledky a pozdní toxicita), datum a typ případného relapsu, datum a příčina úmrtí.

Potencionální délka follow-up byla počítána od data provedení iniciačního chirurgického výkonu k datu hodnocení (12. prosince 2008) pro všechny pacienty. Data pro celkové přežití, lokoregionální kontrolu, dobu do progresu a přežití bez nemoci byla analyzována podle technik Kaplan-Meiera s 95% confidence intervalem (CI). Celkové přežití bylo definováno jako doba k úmrtí z jakékoli příčiny. Lokoregionální kontrola byla definována jako doba k detekci prvního lokálního nebo regionálního selhání. Doba do progresu byla definována jako doba k detekci prvního lokálního nebo regionálního nebo distančního selhání. Přežití bez nemoci bylo definováno jako doba k úmrtí z jakékoli příčiny nebo k detekci prvního lokálního nebo regionálního nebo distančního selhání.

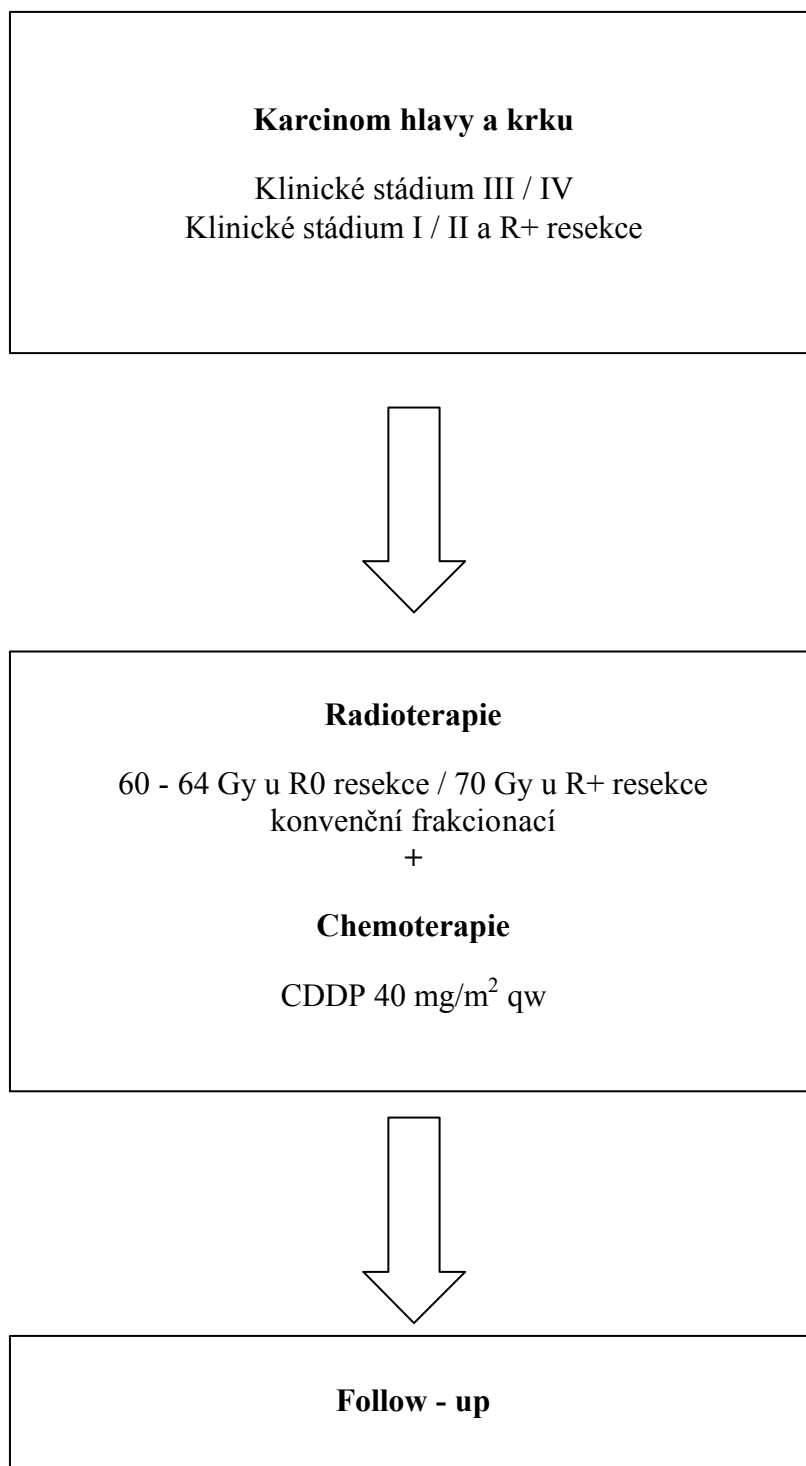
Univariační a multivariační regresní analýza byla provedena s cílem zhodnocení zvolených prognostických faktorů potencionálně spojených s celkovým přežitím, lokoregionální kontrolou, dobou do progresu a přežitím bez nemoci. V univariační analýze byl užit log-rank test, v multivariační pak Coxova regrese. Aplikována byla hladina významnosti  $p < 0,05$ . Analyzovány byly – věk, pohlaví, nikotinismus, počet závažných komorbidit (**Příloha II**), lokalizace primárního nádoru, klinické stádium, pT- klasifikace, pN-klasifikace, radikalita resekce, lymfangio-/angioinvaze, perineurální invaze, grading, statut centra, které provedlo chirurgický výkon, interval mezi provedeným chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie, celková doba radioterapie, celková dávka radioterapie, počet cyklů konkomitantní chemoterapie, úbytek hmotnosti v průběhu léčby, doba zavedené nutritivní sondy.

### **III.1.7. Hodnocení kvality života**

U podskupiny pacientů bylo provedeno globální hodnocení kvality života pomocí EORTC Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 verze 3.0 [142] (**Příloha III**) a specifické hodnocení kvality života pro pacienty s nádory hlavy a krku pomocí EORTC QLQ-H&N35 verze 3.0 [143] (**Příloha IV**). Dotazníky byly vyplňovány pacienty před zahájením léčby, v posledním



týdnu léčby a dále v 6 měsících, 12 měsících, 24 měsících a 36 měsících po skončení léčby. Do konečného hodnocení byli zařazeni pacienti, kteří úspěšně vyplnili nejméně: vstupní hodnocení před zahájením léčby, hodnocení v posledním týdnu léčby a dále nejméně jedno hodnocení > 3 měsíce od skončení léčby. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života bylo stanoveno lineární transformací podle metodiky EORTC. Vyšší skóre pro fyzickou výkonnost, celkový zdravotní stav a jednotlivé příznaky reprezentuje vyšší úroveň funkcí, kvality života, ale rovněž i závažnosti příznaků. Schéma léčebného protokolu ukazuje **Graf 1**.

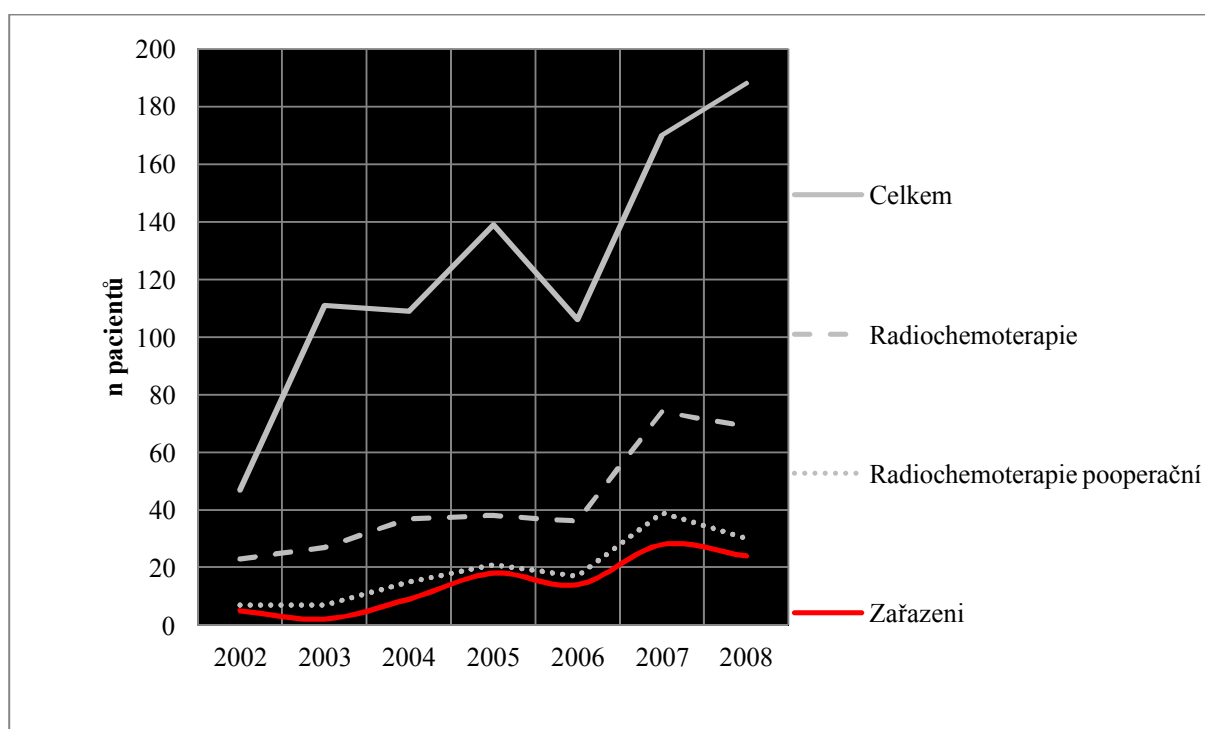


**Graf 1:** Schéma léčebného protokolu.

## III.2. Výsledky

### III.2.1. Soubor pacientů

V období od června 2002 do prosince 2008 bylo v ÚRO léčeno 100 pacientů, kteří splnili kritéria pro zařazení. Počet zařazených pacientů vzrůstal úměrně s postupným nárůstem celkového počtu pacientů s diagnózou karcinomu hlavy a krku léčených v ÚRO (**Graf 2, Tab. 10**). Výjimku tvořil pokles v roce 2006, kdy byl počet léčených pacientů aktivně regulován z důvodů nedostatečných kapacit při obměně ozařovací techniky.



| Rok           | Celkem     | Radiochemoterapie | Pooperační radiochemoterapie | Zařazení   |
|---------------|------------|-------------------|------------------------------|------------|
| 2002          | 47         | 23                | 7                            | 5          |
| 2003          | 111        | 27                | 7                            | 2          |
| 2004          | 109        | 37                | 15                           | 9          |
| 2005          | 139        | 38                | 21                           | 18         |
| 2006          | 106        | 36                | 17                           | 14         |
| 2007          | 170        | 74                | 39                           | 28         |
| 2008          | 188        | 69                | 30                           | 24         |
| <b>Celkem</b> | <b>870</b> | <b>304</b>        | <b>136</b>                   | <b>100</b> |

**Graf 2, Tab. 10:** Pacienti s karcinomem hlavy a krku léčení v ÚRO ve sledovaném období.  
*Pozn.:* údaje pro rok 2002 jsou vztaženy k období počátku hodnocení (červen 2002).

V časovém období, ve kterém probíhalo zařazení pacientů, bylo v ÚRO léčeno pooperační radiochemoterapií pro karcinom hlavy a krku celkem 136 pacientů. 36 pacientů nesplňovalo kritéria zařazení (**Tab. 11**). 3 pacienti byli ztraceni z poléčebného sledování, poslední vyšetření absolvovali v odstupech 2, 8 a 33 měsíců od skončení léčby.

| Důvod vyřazení   | n  |
|--|----|
| Odlíšné složení konkomitantní chemoterapie                                   | 2  |
| Odlíšný režim konkomitantní chemoterapie s cisplatinou                       | 2  |
| Odlíšná frakcionace radioterapie   | 1  |
| Chirurgický výkon omezený na krční disekci                                   | 12 |
| Metastázy do krčních uzlin z neznámého primárního zdroje                     | 8  |
| Metastázy kožního karcinomu do krčních uzlin                                 | 1  |
| Recidiva karcinomu hlavy a krku po předchozím radikálním chirurgickém výkonu | 4  |
| Reiradiace pro recidivu v terénu předchozí radioterapie                      | 6  |
| Celkem   | 36 |

**Tab. 11:** Pacienti nezařazení do hodnocení.

V hodnoceném souboru převažovali muži (poměr muži/ženy ~ 5/1). Věkové rozmezí, vztažené k datu chirurgického výkonu, bylo 32 - 71 let (medián 54, průměr 54,68); nejvíce pacientů bylo zastoupeno ve věkovém rozmezí 51 – 60 let. Základní demografické údaje udává **Tab. 12**.

| Věk (roky)                        | n       | %    |
|-----------------------------------|---------|------|
| medián 54 (32-71)<br>průměr 54,68 |         |      |
| 18 – 40                           | 3       | 3%   |
| 41 – 50                           | 26      | 26%  |
| 51 – 60                           | 46      | 46%  |
| 61 – 70                           | 23      | 23%  |
| ≥ 71                              | 2       | 2%   |
| Celkem                            | 100     | 100% |
| Muži/ženy                         | 84 / 16 |      |

**Tab. 12:** Demografické údaje sledovaného souboru.

V rodinné anamnéze jsme zaznamenali výskyt zhoubného nádoru u příbuzných 1. a 2. linie u 43 pacientů (43%). Celkem bylo u příbuzných 1. a 2. linie zaznamenáno 54 zhoubných nádorů (**Tab. 13**). Převažovaly nádory plic, následovány nádory žaludku a prsu.

| Zhoubné nádory v RA | n zhoubných nádorů v RA | %    |
|---------------------|-------------------------|------|
| Plice               | 11                      | 20%  |
| Žaludek             | 7                       | 13%  |
| Prs                 | 6                       | 11%  |
| Tlusté střevo       | 6                       | 11%  |
| Ledviny             | 5                       | 9%   |
| Hematologické       | 4                       | 7%   |
| Gynekologické       | 3                       | 6%   |
| ORL                 | 2                       | 4%   |
| Žlučník             | 1                       | 2%   |
| Prostata            | 1                       | 2%   |
| Varlata             | 1                       | 2%   |
| Kůže                | 1                       | 2%   |
| Maligní melanom     | 1                       | 2%   |
| Sarkom              | 1                       | 2%   |
| Játra               | 1                       | 2%   |
| CNS                 | 1                       | 2%   |
| Neurčeno            | 2                       | 4%   |
| Celkem              | 54                      | 100% |

**Tab. 13:** Zhoubné nádory v rodinné anamnéze.  
Pozn.: RA=rodinná anamnéza.

Pouze necelá polovina pacientů neudávala závažné onemocnění v osobní anamnéze. Většina pacientů (52%) byla léčena pro nejméně jednu závažnější komorbiditu (**Tab. 14**).

| Závažné komorbidity | n pacientů | %    |
|---------------------|------------|------|
| Žádná               | 48         | 48%  |
| 1 komorbidita       | 25         | 25%  |
| 2 komorbidity       | 16         | 16%  |
| 3 komorbidity       | 9          | 9%   |
| 4 komorbidity       | 1          | 1%   |
| 5 komorbidit        | 1          | 1%   |
| Celkem              | 100        | 100% |

**Tab. 14:** Závažné komorbidity.

Pacienti zastávali ve většině různé dělnické a řemeslnické profese (77%), vysokoškolského vzdělání dosáhlo pouze 7% pacientů (**Tab. 15**).

| Dosažené vzdělání | n pacientů | %    |
|-------------------|------------|------|
| Základní          | 77         | 77%  |
| Středoškolské     | 15         | 15%  |
| Vysokoškolské     | 7          | 7%   |
| Neuvedeno         | 1          | 1%   |
| Celkem            | 100        | 100% |

**Tab. 15:** Stupeň dosaženého vzdělání.

Většina pacientů byli kuřáci případně bývalí kuřáci. Tyto dvě skupiny tvořily 84% pacientů sledovaného souboru. Denní konzumci alkoholu udávalo 60% pacientů (**Tab. 16**).

|   | n pacientů | %    |
|---|------------|------|
| <b>Kouření</b>                                  |            |      |
| Chronický nikotinismus / exnikotinismus < 5 let | 67         | 67%  |
| Exnikotinismus $\geq$ 5 let                     | 17         | 17%  |
| Nekuřák   | 13         | 13%  |
| Neznámo   | 3          | 3%   |
| Celkem  | 100        | 100% |
| <b>Alkohol</b>                                  |            |      |
| Denní konzumpce                                 | 60         | 60%  |
| Příležitostná konzumpce                         | 33         | 33%  |
| Abstinence                                      | 5          | 5%   |
| Neznámo   | 2          | 2%   |
| Celkem  | 100        | 100% |

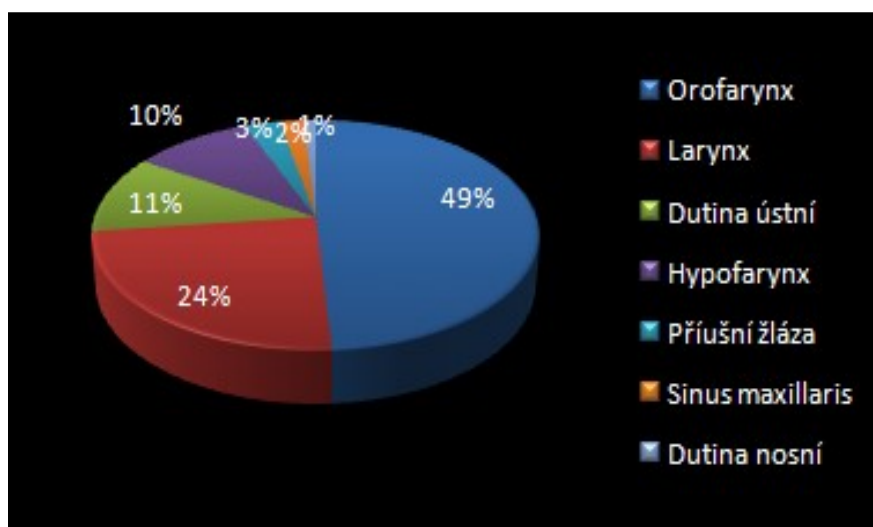
**Tab. 16:** Nikotinismus a konzumpce alkoholu.

Dobu od počátku příznaků do první návštěvy lékaře pacienti udávali v rozmezí 1–12 měsíců (medián 4 měsíce, průměr 4,53 měsíce). Nejčastějšími prvními příznaky, které předcházely návštěvě lékaře, byla přítomnost rezistence zevně na krku (29%) a odynofagie (24%). Podrobné údaje o prvních příznacích ukazuje **Tab. 17**.

| První příznaky                                     | n pacientů                                     | %    |
|--|--|------|
| Rezistence zevně na krku                           | 29   | 29%  |
| Odynofagie   | 24   | 24%  |
| Dysfonie   | 9  | 9%   |
| Dysfagie   | 7  | 7%   |
| Cizí těleso v krku                                 | 4  | 4%   |
| Dyskomfort v dutině ústní                          | 3  | 3%   |
| Dušnost  | 3  | 3%   |
| Pálení v krku                                      | 3  | 3%   |
| Cefalgie   | 2  | 2%   |
| Kašel  | 2  | 2%   |
| Bolest zubů  | 1  | 1%   |
| Otalgie  | 1  | 1%   |
| Výtok z nosu                                       | 1  | 1%   |
| Edém tváře   | 1  | 1%   |
| Stomatitis   | 1  | 1%   |
| Tlak zevně na krku                                 | 1  | 1%   |
| Neznámo  | 8  | 8%   |
| Celkem   | 100  | 100% |
| <b>Doba od počátku příznaků do návštěvy lékaře</b> | 1 – 12 měsíců<br>medián 4 měsíce (průměr 4,53) |      |

**Tab. 17:** První příznaky onemocnění.

Nejčastější lokalizací primárního nádoru byl orofarynx (49%), následovaly nádory laryngu (24%), dutiny ústní (11%) a hypofaryngu (10%). Podrobné informace o lokalizaci primárního nádoru podává **Graf 3** a **Tab. 18**.



| Anatomická lokalizace | n pacientů | %    |
|-----------------------|------------|------|
| Orofarynx             | 49         | 49%  |
| Larynx                | 24         | 24%  |
| Larynx - glottis      | 15         | 15%  |
| Larynx – supraglottis | 9          | 9%   |
| Dutina ústní          | 11         | 11%  |
| Hypofarynx            | 10         | 10%  |
| Příušní žláza         | 3          | 3%   |
| Sinus maxillaris      | 2          | 2%   |
| Dutina nosní          | 1          | 1%   |
| Celkem                | 100        | 100% |

**Graf 3, Tab. 18:** Lokalizace nádorů.

Soubor byl s ohledem na rozsah jednotlivých nádorů prognosticky vysoce nepříznivý s 86% pacientů s nádorem IV. klinického stádia (**Tab. 19**). Podrobné informace o rozsahu nádoru udává **Tab. 20**.

| n=%           | T1 | T2 | T3 | T4 | Celkem |
|---------------|----|----|----|----|--------|
| <b>N0</b>     | 2  | 2  | 4  | 14 | 22     |
| <b>N1</b>     | 1  | 3  | 2  | 7  | 13     |
| <b>N2</b>     | 8  | 16 | 21 | 16 | 61     |
| <b>N3</b>     | 1  | 2  | 1  | 0  | 4      |
| <b>Celkem</b> | 12 | 23 | 28 | 37 | 100    |

**Tab. 19:** Staging nádorů.

Ve vyšetřených resekátech převažoval epidermoidní karcinom (93%). Dominovaly níže diferencované nádory (50%). Plná radikalita resekce byla zachována pouze u 57% pacientů, 10% pacientů mělo linii řezu ve vzdálenosti  $\leq 5$ mm, u ostatních pacientů pak byla potvrzená mikroskopická (21%) nebo makroskopická (10%) rezidua nádoru. U 2 pacientů nebylo možné z histologického vyšetření radikalitu potvrdit. Histopatologické charakteristiky sledovaného souboru zachycuje **Tab. 21**.



| <b>Rozsah</b>           | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|-------------------|----------|
| <b>T-staging</b>        |                   |          |
| T1                      | 12                | 12%      |
| T2                      | 23                | 23%      |
| T3                      | 28                | 28%      |
| T4a                     | 36                | 36%      |
| T4b                     | 1                 | 1%       |
| Celkem                  | 100               | 100%     |
| <b>N-staging</b>        |                   |          |
| N0                      | 22                | 22%      |
| N1                      | 13                | 13%      |
| N2a                     | 3                 | 3%       |
| N2b                     | 45                | 45%      |
| N2c                     | 13                | 13%      |
| N3                      | 4                 | 4%       |
| Celkem                  | 100               | 100%     |
| <b>Klinické stádium</b> |                   |          |
| I                       | 2                 | 2%       |
| II                      | 2                 | 2%       |
| III                     | 10                | 10%      |
| IVA                     | 81                | 81%      |
| IVB                     | 5                 | 5%       |
| Celkem                  | 100               | 100%     |

**Tab. 20:** Rozsah nádorů.

### III.2.2. Léčba

#### Chirurgie

Pacienti byli do ÚRO odesláni z ORL oddělení 12 zdravotnických zařízení – 4 univerzitních nemocnic (64% pacientů) a 8 nemocnic neuniverzitních, regionálních (36% pacientů). Nejvíce pacientů podstoupilo chirurgický výkon na ORL oddělení FN Motol (42%).

Všichni pacienti podstoupili iniciální chirurgický výkon s radikálním záměrem, jehož cílem bylo odstranění primárního nádoru a nádorem postižených krčních uzlin. Plná radikalita R0 byla zachována pouze u 57 pacientů. U 10 pacientů byla detekována R2 reziduální přítomnost nádoru již makroskopicky peroperačně. Procento neradikálních výkonů případně výkonů s nejasnou radikalitou kolísalo mezi jednotlivými pracovišti od 25% do 80% (**Tab. 22**).

| Histologická charakteristika | n pacientů | %    |
|------------------------------|------------|------|
| <b>Histologický typ</b>      |            |      |
| Epidermoidní                 | 93         | 93%  |
| Nediferencovaný              | 4          | 4%   |
| Adenoidně-cystický           | 2          | 2%   |
| Karcinom z přechodných buněk | 1          | 1%   |
| Celkem                       | 100        | 100% |
| <b>Grading</b>               |            |      |
| G1                           | 5          | 5%   |
| G2                           | 33         | 33%  |
| G3/4                         | 50         | 50%  |
| Neznámo                      | 2          | 2%   |
| Celkem                       | 100        | 100% |
| <b>Rizikové faktory</b>      |            |      |
| Lymfangioinvaze              | 16         | 16%  |
| Angioinvaze                  | 9          | 9%   |
| Perineurální šíření          | 8          | 8%   |
| Extrakapsulární propagace    | 11         | 11%  |
| <b>Radikalita</b>            |            |      |
| Resekční okraj > 5mm         | 57         | 57%  |
| Úzký resekční okraj ≤ 5mm    | 10         | 10%  |
| Pozitivní okraj              | 21         | 21%  |
| Makroskopické reziduum       | 10         | 10%  |
| Neznámo                      | 2          | 2%   |
| Celkem                       | 100        | 100% |

**Tab. 21:** Histopatologické charakteristiky nádorů.

| ORL pracoviště                    | n   | R0 (n) | %   | R+ / RX (n) | %   |
|-----------------------------------|-----|--------|-----|-------------|-----|
| Fakultní nemocnice Motol Praha    | 42  | 26     | 62% | 16          | 38% |
| Nemocnice Kladno                  | 12  | 9      | 75% | 3           | 25% |
| Thomayerova nemocnice Praha       | 11  | 6      | 55% | 5           | 45% |
| Nemocnice Kolín                   | 8   | 2      | 25% | 6           | 75% |
| Stomatologická klinika VFN Praha  | 7   | 2      | 29% | 5           | 71% |
| Nemocnice Mladá Boleslav          | 5   | 4      | 75% | 1           | 25% |
| Nemocnice Nymburk                 | 5   | 1      | 20% | 4           | 80% |
| Nemocnice Na Bulovce Praha        | 4   | 3      | 75% | 1           | 25% |
| Ústřední vojenská nemocnice Praha | 3   | 2      | 66% | 1           | 33% |
| Nemocnice Na Homolce Praha        | 1   | 0      |     | 1           |     |
| Nemocnice Jičín                   | 1   | 1      |     | 0           |     |
| Nemocnice Benešov                 | 1   | 1      |     | 0           |     |
| Celkem                            | 100 | 57     |     | 43          |     |

**Tab. 22:** Radikalita resekce podle pracoviště.

*Pozn.:* v procentuálním vyjádření nezahrnuta pracoviště, která odeslala pouze 1 pacienta.

Pouze u 4 pacientů se chirurgický výkon omezil na resekci primárního nádoru bez další chirurgické intervence v oblasti krčních uzlin (karcinom hypofaryngu pT1N0M0, karcinom orofaryngu pT2N0M0, karcinom příušní žlázy pT4aN0M0, karcinom dutiny nosní pT3N0M0), u 1 pacienta s karcinomem laryngu byla provedena pouze oboustranná revize krčních uzlin, bez jejich histologického vyšetření. U všech ostatních pacientů byla provedena resekce primárního nádoru spolu s jedno-/oboustrannou radikální / selektivní krční disekcí. Převažovaly výkony s unilaterální radikální krční disekcí (**Tab. 23**). Z celkového počtu 34 karcinomů laryngu a hypofaryngu jich bylo 24 řešeno totální laryngektomií, 10 pacientů podstoupilo konzervativnější chirurgické zákroky.

| <b>Typ výkonu na krčních uzlinách</b>                          | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| Jednostranná radikální krční disekce                           | 45                | 45%      |
| Jednostranná selektivní krční disekce                          | 23                | 23%      |
| Jednostranná radikální + druhostranná selektivní krční disekce | 13                | 13%      |
| Oboustranná selektivní krční disekce                           | 12                | 12%      |
| Oboustranná radikální krční disekce                            | 2                 | 2%       |
| Oboustranná revize krčních uzlin                               | 1                 | 1%       |
| Bez výkonu na krčních uzlinách                                 | 4                 | 4%       |
| Celkem   | 100               | 100%     |

**Tab. 23:** Typy výkonů na krčních uzlinách.

### **Radiochemoterapie**

Pouze 1 pacient absolvoval celou léčbu ambulantní formou, 4 pacienti byli přijati k hospitalizaci na počátku nebo v závěrečných etapách léčby, 95 pacientů bylo po dobu léčby hospitalizováno s možností víkendových propustek (**Tab. 24**). Medián intervalu mezi chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie byl 54 dnů (19 – 119). Pouze u 53 % pacientů byla radioterapie zahájena do 8 týdnů od chirurgického výkonu (**Tab. 25**). Radioterapie byla provedena pomocí ozařovacích technik v závislosti na vybavení radioterapeutického pracoviště v průběhu prováděného hodnocení – 36 pacientů 2D ozařovací technikou 3 fotonových polí se zadním míšním blokem [144] (**Příloha V**), 40 pacientů 3D konformní radioterapií a 24 pacientů radioterapií s modulovanou intenzitou svazků (IMRT).

Všichni pacienti byli léčeni na lineárním urychlovači o energii 5-6 MeV. U 3 pacientů byla radioterapie kombinována se superficiální hypertermií (**Tab. 26**).

| <b>Forma léčby</b>     | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|------------------------|-------------------|----------|
| Plná ambulantní        | 1                 | 1%       |
| Částečná hospitalizace | 4                 | 4%       |
| Plná hospitalizace     | 95                | 95%      |
| Celkem                 | 100               | 100%     |

**Tab. 24:** Forma léčby.

| <b>Interval chirurgie - radioterapie</b> | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| ≤ 42 dnů                                 | 26                | 26%      |
| 43 – 56 dnů                              | 27                | 27%      |
| ≥ 57 dnů                                 | 47                | 47%      |
| Celkem                                   | 100               | 100%     |

**Tab. 25:** Interval chirurgie – radioterapie.

|                              | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|------------------------------|-------------------|----------|
| <b>Technika radioterapie</b> |                   |          |
| 2D technika 3 polí           | 36                | 36%      |
| 3D konformní radioterapie    | 39                | 39%      |
| IMRT                         | 25                | 25%      |
| Celkem                       | 100               | 100%     |
| <b>Energie svazků</b>        |                   |          |
| 5 MeV                        | 29                | 29%      |
| 6 MeV                        | 69                | 69%      |
| 5 + 6 MeV                    | 2                 | 2%       |
| Celkem                       | 100               | 100%     |
| <b>Hypertermie</b>           | 3                 | 3%       |

**Tab. 26:** Charakteristiky radioterapie.

## Podpůrná léčba

U 72 pacientů léčených ne-IMRT technikami bylo podáváno radioprotektivum amifostin. Amifostin byl podáván rozděleně ve 2 dávkách subkutánně 30 minut před každou frakcí radioterapie. U 92 pacientů byla profylakticky zavedena perkutánní endoskopická gastrostomie, u 2 pacientů pak „klasická“ nutritivní gastrostomie. 6 pacientů zavedení sondy k nutriční podpoře odmítlo (**Tab. 27**).

| Typ podpory                | n pacientů | %    |
|----------------------------|------------|------|
| <b>Nutritivní sonda</b>    |            |      |
| PEG                        | 92         | 92%  |
| Klasická gastrostomie      | 2          | 2%   |
| Odmítnutí nutritivní sondy | 6          | 6%   |
| Celkem                     | 100        | 100% |
| <b>Amifostin</b>           | 72         | 72%  |
| <b>Erythropoetin</b>       | 3          | 3%   |
| <b>Růstové faktory</b>     | 3          | 3%   |
| <b>Krevní převody</b>      | 1          | 1%   |

**Tab. 27:** Podpůrná léčba.

*Pozn.:* PEG=perkutánní endoskopická gastrostomie.

### III.2.3. Compliance léčby

Medián dosažené celkové dávky radioterapie byl 66 Gy (18 – 72; průměr 65,8), u pacientů po R0 resekci byl medián dosažené celkové dávky 64 Gy, u pacientů po R+ resekci 70 Gy. Léčba byla u 1 pacienta ukončena při dávce 68 Gy pro těžkou radiační dermatitidu 4. stupně, 3 další pacienti předčasně ukončili radioterapii z osobních důvodů při celkové dávce 16 Gy, 36 Gy a 68 Gy. Celkem tedy ukončilo léčbu předepsanou dávkou záření 96% pacientů. Medián odchylky celkové doby ozařování od „ideální“ nepřerušované celkové doby byl 2 dny (1-19; průměr 2,75). U čtvrtiny pacientů (25%) byla celková doba radioterapie prodloužena o 4 a více dnů. Compliance radioterapie a důvody prodloužení celkové doby ozařování ukazují **Tab. 28** a **Tab. 29**.

|               | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|---------------|-------------------|----------|
| Bez přerušení | 21                | 21%      |
| 1 den         | 22                | 22%      |
| 2 dny         | 19                | 19%      |
| 3 dny         | 13                | 13%      |
| 4 dny         | 4                 | 4%       |
| 5 dnů         | 6                 | 6%       |
| 6 dnů         | 2                 | 2%       |
| 7 dnů         | 4                 | 4%       |
| 8 dnů         | 5                 | 5%       |
| 9 dnů         | 1                 | 1%       |
| ≥10 dnů       | 3                 | 3%       |
| Celkem        | 100               | 100%     |

**Tab. 28:** Compliance radioterapie.

|  | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|--|-------------------|----------|
| Bez prodloužení  | 21                | 21%      |
| Řádný svátek   | 30                | 30%      |
| Porucha/odstávka ozařovače                               | 16                | 16%      |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače                | 13                | 13%      |
| Toxicita   | 4                 | 4%       |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače + zhoršení PS  | 2                 | 2%       |
| Toxicita + porucha/odstávka ozařovače                    | 1                 | 1%       |
| Zhoršení PS  | 1                 | 1%       |
| Zavádění PEG   | 1                 | 1%       |
| Zavádění tracheostomie                                   | 1                 | 1%       |
| Řádný svátek + toxicita                                  | 1                 | 1%       |
| Řádný svátek + zhoršení PS                               | 1                 | 1%       |
| Řádný svátek + zavádění tracheostomie                    | 1                 | 1%       |
| Řádný svátek + zhoršení PS + zavádění PEG                | 1                 | 1%       |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače + zavádění PEG | 1                 | 1%       |
| Porucha/odstávka ozařovače + zhoršení PS                 | 1                 | 1%       |
| Porucha/odstávka ozařovače + zavádění PEG                | 1                 | 1%       |
| Porucha/odstávka ozařovače + osobní důvody               | 1                 | 1%       |
| Nespolupráce pacienta                                    | 1                 | 1%       |
| Neznámý  | 1                 | 1%       |
| Celkem   | 100               | 100%     |

**Tab. 29:** Příčiny prodloužení celkové doby ozařování.

*Pozn.:* PS=performance status, PEG=perkutánní endoskopická gastrostomie.

Celkem bylo podáno 461 sérií konkomitantní chemoterapie. Medián počtu podaných sérií chemoterapie byl 5 (1-8; průměr 4,61). 5 a více sérií chemoterapie (celková dávka cisplatin  $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ) absolvovalo 59% pacientů, 6 a více sérií pak pouhých 29% pacientů; u 41% pacientů pak byly podány nejvýše 4 série konkomitantní chemoterapie. Průměrná dávka cisplatin byla  $175,6 \text{ mg/m}^2$ . Nejčastější příčinou předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie byla hematologická toxicita. Compliance chemoterapie a důvody jejího předčasného ukončení ukazují **Tab. 30** a **Tab. 31**.

| Počet cyklů | n pacientů | %    |
|-------------|------------|------|
| 8 sérií     | 1          | 1%   |
| 7 sérií     | 6          | 6%   |
| 6 sérií     | 22         | 22%  |
| 5 sérií     | 30         | 30%  |
| 4 série     | 21         | 21%  |
| 3 série     | 11         | 11%  |
| 2 série     | 3          | 3%   |
| 1 série     | 6          | 6%   |
| Celkem      | 100        | 100% |

**Tab.30:** Compliance konkomitantní chemoterapie.

| Příčina                     | n pacientů | %    |
|-----------------------------|------------|------|
| Bez předčasného ukončení    | 23         | 23%  |
| Hematologická toxicita      | 34         | 34%  |
| Renální toxicita            | 17         | 17%  |
| Gastrointestinální toxicita | 7          | 7%   |
| In-field radiační toxicita  | 5          | 5%   |
| Zhoršení celkového stavu    | 5          | 5%   |
| Infekce                     | 3          | 3%   |
| Odmítnutí pacientem         | 6          | 6%   |
| Celkem                      | 100        | 100% |

**Tab. 31:** Příčiny předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie.

### III.2.4. Akutní toxicita

Akutní toxicita byla hodnocena u celého souboru pacientů (n=100). Jakýkoli typ akutní toxicity 3. - 4. stupně byl zaznamenán u 74% pacientů. Dominovala akutní slizniční toxicita (32%) a toxicita jícnu / hltanu (40%).

S ohledem na předpokládanou toxicitu byla u 94 (94%) pacientů profylakticky zavedena nutritivní sonda (perkutánní endoskopická gastrostomie u 92 pacientů, klasická nutritivní gastrostomie u 2 pacientů) s mediánem doby zavedené sondy 173 dnů (29 – 886; průměr 215,3); 6 pacientů zavedení sondy odmítlo (6%). Během léčby bylo 40% pacientů v části ozařovacího cyklu zcela odkázáno na výživu prostřednictvím nutritivní sondy, dalších 40% bylo schopno polykat pouze tekutiny a sondu užívali k nutriční podpoře. Průměrná vstupní hmotnost před zahájením radiochemoterapie byla 74,14 kg (45-110), průměrná výstupní hmotnost na konci léčby byla 66,54 kg (41,5-97). Průměrný hmotnostní úbytek v průběhu léčby byl 10,5% vstupní hmotnosti (median 7 kg, průměr 7,62 kg) i přes nutriční podporu většiny léčených pacientů.

U 2 pacientů (2%) bylo nutné provést v průběhu léčby zajišťovací tracheostomii pro edém s hrozící sufokací. Přehled akutní radiační toxicity ukazuje **Tab. 32**.

| Stupeň     | Sliznice<br>n=% | Kůže<br>n=% | Slinné<br>žlázy<br>n=% | Oči<br>n=% | Uši<br>n=% | Hrtan<br>n=% | Hltan/<br>jícen<br>n=% | GIT<br>n=% |
|------------|-----------------|-------------|------------------------|------------|------------|--------------|------------------------|------------|
| 0          | 0               | 2           | 4                      | 89         | 78         | 57           | 8                      | 0          |
| 1          | 8               | 31          | 37                     | 9          | 11         | 31           | 12                     | 14         |
| 2          | 60              | 49          | 59                     | 2          | 11         | 7            | 40                     | 68         |
| 3          | 30              | 13          | -                      | 0          | 0          | 3            | 39                     | 18         |
| 4          | 2               | 5           | 0                      | 0          | 0          | 2            | 1                      | 0          |
| <b>3/4</b> | <b>32</b>       | <b>18</b>   | <b>0</b>               | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>5</b>     | <b>40</b>              | <b>18</b>  |

**Tab. 32:** Akutní lokální toxicita radiochemoterapie.

*Pozn.:* GIT=horní gastrointestinální trakt.

Závažnější hematologická toxicita se týkala především neutrofilních leukocytů. Neutropenie 3. – 4. stupně byla zaznamenána u 19% pacientů, u 3 pacientů vyústila hematologická toxicita ve febrilní neutropenii. Nízký byl dopad týdenní cisplatiny na změny v četnosti dalších krevních elementů.



Rovněž renální toxicita byla nízká, u žádného pacienta nebylo zastiženo těžší akutní poškození ledvin. Emetogenní potenciál týdenní aplikace cisplatiny byl rovněž malý; těžkou nauzeou / zvracením 3. stupně byly v průběhu léčby postiženi pouze 2 pacienti. Přehled akutní systémové toxicity ukazuje **Tab. 33**.

| Stupeň     | Leu<br>n=% | Neu<br>n=% | Hb<br>n=% | Tr<br>n=% | Ledviny<br>n=% | N/V<br>n=% |
|------------|------------|------------|-----------|-----------|----------------|------------|
| 0          | 17         | 34         | 28        | 77        | 43             | 67         |
| 1          | 20         | 23         | 49        | 21        | 44             | 19         |
| 2          | 33         | 24         | 20        | 1         | 13             | 12         |
| 3          | 23         | 16         | 3         | 0         | 0              | 2          |
| 4          | 7          | 3          | 0         | 1         | 0              | 0          |
| <b>3/4</b> | <b>30</b>  | <b>19</b>  | <b>3</b>  | <b>1</b>  | <b>0</b>       | <b>2</b>   |

**Tab. 33:** Akutní systémová toxicita radiochemoterapie.

*Pozn.:* Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, Tr=trombocyty, N/V=nauzea/ vomitus.

Vysoká míra slizniční a kožní toxicity byla provázena značnou bolestivostí. V průběhu radiochemoterapie vyžadovalo léčbu silnými opioidy 42% pacientů (**Tab. 34**).

| Stupeň bolesti | n pacientů | %         |
|----------------|------------|-----------|
| 0              | 10         | 10        |
| 1              | 17         | 17        |
| 2              | 31         | 31        |
| <b>3/4</b>     | <b>42</b>  | <b>42</b> |

**Tab. 34:** Bolest v průběhu radiochemoterapie.

Závažnost a rozložení akutní toxicity se lišily podle použité techniky ozařování (**Tab. 35**, **Tab. 36**). Mukozitida 3. – 4. stupně byla redukována při užití IMRT oproti 2D- a 3D-radioterapii (24% vs. 33% resp. 36%), rovněž toxicita slinných žláz 2. stupně byla s IMRT výrazně snížena (48% vs. 67% resp. 59%). Oční toxicita a ušní toxicita byla v našem souboru nízká, přesto i zde užití konformních technik vedlo k jejímu snížení (oční toxicita 1. - 4. stupně 22% vs. 8% vs. 0%, ototoxicita 1. - 4. stupně 44% vs. 8% vs. 8%). Rovněž jícnová / hltanová toxicita 3. – 4. stupně byla při ozařování konformními technikami nižší (56% vs. 26% vs. 44%). Kožní toxicita 3. – 4. stupně byla nižší u pacientů ozařovaných IMRT

technikami (8% vs. 23% resp. 19%). U pacientů léčených konformními technikami jsme rovněž zaznamenali nižší stupeň systémové toxicity – nižší počet závažných leukopenií / neutropenií a anémií 3. – 4. stupně, u IMRT byla zaznamenána rovněž nižší renální toxicita stupně 1 - 4 (48% vs. 58% resp. 62%). Všechny 3 případy febrilní neutropenie byly zaznamenány u pacientů léčených 2D- radioterapií. Počet podaných sérií konkomitantní chemoterapie se u jednotlivých technik radioterapie výrazně nelišil (medián 5 vs. 4 vs. 5; průměr 5,00 vs. 4,05 vs. 4,92).

| stupeň                   | sliznice | kůže | sl.žlázy | oči  | uši | hrtan | hltan | GIT | bolest |
|--------------------------|----------|------|----------|------|-----|-------|-------|-----|--------|
| <b>2D - radioterapie</b> |          |      |          |      |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 1    | 1        | 28   | 20  | 20    | 3     | 0   | 3      |
|                          | 0%       | 3%   | 3%       | 78%  | 56% | 55%   | 8%    | 0%  | 8%     |
| <b>1</b>                 | 1        | 11   | 11       | 7    | 9   | 14    | 2     | 4   | 8      |
|                          | 3%       | 30%  | 30%      | 19%  | 25% | 39%   | 6%    | 11% | 22%    |
| <b>2</b>                 | 23       | 17   | 24       | 1    | 7   | 1     | 12    | 25  | 10     |
|                          | 64%      | 47%  | 67%      | 3%   | 19% | 3%    | 33%   | 69% | 28%    |
| <b>3</b>                 | 11       | 4    | -        | 0    | 0   | 1     | 19    | 7   | 7      |
|                          | 30%      | 11%  | -        | 0%   | 0%  | 3%    | 53%   | 19% | 19%    |
| <b>4</b>                 | 1        | 3    | 0        | 0    | 0   | 0     | 0     | 0   | 8      |
|                          | 3%       | 8%   | 0%       | 0%   | 0%  | 0%    | 0%    | 0%  | 22%    |
| <b>3D-radioterapie</b>   |          |      |          |      |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 1    | 0        | 36   | 36  | 23    | 2     | 0   | 4      |
|                          | 0%       | 3%   | 0%       | 92%  | 92% | 59%   | 5%    | 0%  | 10%    |
| <b>1</b>                 | 4        | 8    | 16       | 2    | 1   | 11    | 9     | 5   | 6      |
|                          | 10%      | 21%  | 41%      | 5%   | 3%  | 28%   | 23%   | 13% | 15%    |
| <b>2</b>                 | 21       | 21   | 23       | 1    | 2   | 2     | 18    | 29  | 10     |
|                          | 54%      | 54%  | 59%      | 3%   | 5%  | 5%    | 46%   | 74% | 26%    |
| <b>3</b>                 | 14       | 9    | -        | 0    | 0   | 1     | 10    | 5   | 4      |
|                          | 36%      | 23%  | -        | 0%   | 0%  | 3%    | 26%   | 13% | 10%    |
| <b>4</b>                 | 0        | 0    | 0        | 0    | 0   | 2     | 0     | 0   | 15     |
|                          | 0%       | 0%   | 0%       | 0%   | 0%  | 5%    | 0%    | 0%  | 38%    |
| <b>IMRT</b>              |          |      |          |      |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 0    | 3        | 25   | 23  | 14    | 3     | 0   | 2      |
|                          | 0%       | 0%   | 12%      | 100% | 92% | 56%   | 12%   | 0%  | 8%     |
| <b>1</b>                 | 3        | 12   | 10       | 0    | 2   | 6     | 1     | 5   | 4      |
|                          | 12%      | 48%  | 40%      | 0%   | 8%  | 24%   | 4%    | 20% | 16%    |
| <b>2</b>                 | 16       | 11   | 12       | 0    | 0   | 4     | 10    | 14  | 9      |
|                          | 64%      | 44%  | 48%      | 0%   | 0%  | 16%   | 40%   | 56% | 36%    |
| <b>3</b>                 | 5        | 0    | -        | 0    | 0   | 1     | 10    | 6   | 1      |
|                          | 20%      | 0%   | -        | 0%   | 0%  | 4%    | 40%   | 24% | 4%     |
| <b>4</b>                 | 1        | 2    | 0        | 0    | 0   | 0     | 1     | 0   | 9      |
|                          | 4%       | 8%   | 0%       | 0%   | 0%  | 0%    | 4%    | 0%  | 36%    |

**Tab.35:** Akutní radiační toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.  
*Pozn.:* sl.žlázy=slinné žlázy, GIT=horní gastrointestinální trakt.

| stupeň                 | Leu | Neu | Hb  | Trombo | Ledviny | N/V |
|------------------------|-----|-----|-----|--------|---------|-----|
| <b>2D-radioterapie</b> |     |     |     |        |         |     |
| <b>0</b>               | 7   | 12  | 8   | 33     | 15      | 28  |
|                        | 19% | 33% | 22% | 92%    | 42%     | 78% |
| <b>1</b>               | 3   | 7   | 17  | 2      | 19      | 6   |
|                        | 8%  | 19% | 47% | 8%     | 53%     | 17% |
| <b>2</b>               | 13  | 7   | 10  | 0      | 2       | 1   |
|                        | 36% | 19% | 28% | 0%     | 5%      | 3%  |
| <b>3</b>               | 7   | 8   | 1   | 0      | 0       | 1   |
|                        | 19% | 22% | 3%  | 0%     | 0%      | 3%  |
| <b>4</b>               | 6   | 2   | 0   | 0      | 0       | 0%  |
|                        | 17% | 6%  | 0%  | 0%     | 0%      | 0%  |
| <b>3D-radioterapie</b> |     |     |     |        |         |     |
| <b>0</b>               | 7   | 14  | 13  | 28     | 15      | 25  |
|                        | 18% | 36% | 33% | 72%    | 38%     | 64% |
| <b>1</b>               | 13  | 12  | 19  | 9      | 16      | 8   |
|                        | 33% | 31% | 49% | 23%    | 41%     | 21% |
| <b>2</b>               | 10  | 9   | 5   | 1      | 8       | 5   |
|                        | 26% | 23% | 13% | 3%     | 21%     | 13% |
| <b>3</b>               | 8   | 3   | 2   | 1      | 0       | 1   |
|                        | 21% | 8%  | 5%  | 3%     | 0%      | 2%  |
| <b>4</b>               | 1   | 1   | 0   | 0      | 0       | 0   |
|                        | 3%  | 3%  | 0%  | 0%     | 0%      | 0%  |
| <b>IMRT</b>            |     |     |     |        |         |     |
| <b>0</b>               | 3   | 8   | 7   | 16     | 13      | 14  |
|                        | 12% | 32% | 28% | 64%    | 52%     | 56% |
| <b>1</b>               | 4   | 4   | 13  | 9      | 9       | 5   |
|                        | 16% | 16% | 52% | 36%    | 36%     | 20% |
| <b>2</b>               | 10  | 8   | 5   | 0      | 3       | 6   |
|                        | 40% | 32% | 20% | 0%     | 12%     | 24% |
| <b>3</b>               | 8   | 5   | 0   | 0      | 0       | 0   |
|                        | 32% | 20% | 0%  | 0%     | 0%      | 0%  |
| <b>4</b>               | 0   | 0   | 0   | 0      | 0       | 0   |
|                        | 0%  | 0%  | 0%  | 0%     | 0%      | 0%  |

**Tab.36:** Akutní systémová toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.

*Pozn.:* Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, Trombo=trombocyty, N/V= nauzea/vomitus.

### Mortalita v průběhu léčby

V průběhu léčby nezemřel žádný pacient v důsledku toxicity konkomitantní radiochemoterapie. Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí z jiných příčin.

### III.2.5. Pozdní toxicita

Pozdní radiační toxicitu bylo možné hodnotit v prvním roce u 95 pacientů, v druhém roce pak u 54 pacientů. Pozdní toxicita byla nízká a týkala se především těžkých podkožních fibróz a těžkých xerostomií. Přehled pozdní toxicity ukazuje **Tab. 37**.

| Stupeň | Rok | Sliznice (%) | Kůže (%) | Podkoží (%) | Sl.žlázy (%) | Oči (%) | Hrtan (%) | Mozek (%) | Mícha (%) |
|--------|-----|--------------|----------|-------------|--------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| 0      | 1.  | 31           | 12       | 24          | 8            | 98      | 84        | 98        | 95        |
|        | 2.  | 33           | 9        | 4           | 11           | 98      | 83        | 91        | 92        |
| 1      | 1.  | 62           | 85       | 40          | 54           | 0       | 14        | 2         | 5         |
|        | 2.  | 61           | 87       | 52          | 52           | 0       | 13        | 9         | 8         |
| 2      | 1.  | 7            | 3        | 29          | 32           | 2       | 2         | 0         | 0         |
|        | 2.  | 6            | 4        | 39          | 30           | 2       | 4         | 0         | 0         |
| 3      | 1.  | 0            | 0        | 6           | 6            | 0       | 0         | 0         | 0         |
|        | 2.  | 0            | 0        | 6           | 7            | 0       | 0         | 0         | 0         |
| 4      | 1.  | 0            | 0        | 0           | 0            | 0       | 0         | 0         | 0         |
|        | 2.  | 0            | 0        | 0           | 0            | 0       | 0         | 0         | 0         |
| 3/4    | 1.  | 0            | 0        | 6           | 6            | 0       | 0         | 0         | 0         |
|        | 2.  | 0            | 0        | 6           | 7            | 0       | 0         | 0         | 0         |

**Tab. 37:** Pozdní toxicita léčby.

*Pozn.:* Sl.žlázy=slinné žlázy.

Tuhou stravu bylo schopno polykat v prvním roce po léčbě 60% pacientů, pouze 2 pacienti byli zcela odkázáni na výživu nutriční sondou. Jednalo se o pacienta s rozsáhlým karcinomem orofaryngu po bukofaryngektomii s parciální resekcí mandibuly, dále o pacienta s rozsáhlým karcinomem maxilárního sinu po rozsáhlé resekci maxily a mandibuly s plastikou tvrdé pleny mozkové. Oba byli léčeni 2D- radioterapií. Do 1 roku po ukončení léčby byla nutriční sonda odstraněna u 79 pacientů, 15 pacientů mělo sondu zavedenu 1 rok po léčbě (**Tab. 38**).

| Polykání | 1.rok |    | 2.rok |    |
|----------|-------|----|-------|----|
|          | n     | %  | n     | %  |
| Tuhá     | 57    | 60 | 39    | 72 |
| Kašovitá | 25    | 26 | 12    | 22 |
| Tekutá   | 11    | 12 | 2     | 4  |
| Afagie   | 2     | 2  | 1     | 2  |

**Tab. 38:** Polykání po léčbě.

V průběhu následného follow-up bylo zaznamenáno 6 případů osteoradionekrózy v rozmezí 5 - 61 měsíců od skončení léčby. Všechny případy byly zaznamenány u pacientů, u kterých byla aplikovaná dávka záření 70 Gy. S výjimkou 1 pacienta byla osteoradionekróza diagnostikována u pacientů, u kterých byl nádor ve IV. klinickém stádiu. Osteoradionekróza byla zachycena u všech užitých ozařovacích technik (2D-radioterapie 2 pacienti, 3D-radioterapie 3 pacienti, IMRT 1 pacient). 1 pacient byl léčen konzervativně hyperbarickou komorou, u 5 pacientů komplikace vyžadovala chirurgické řešení.

Trvalá tracheostomie byla v 1. roce po léčbě přítomna u 27 pacientů (28%), ve 2. roce u 14 pacientů (26%), tedy počet přibližně odpovídající počtu pacientů s definitivní tracheostomií po provedení totální laryngektomie před zahájením léčby (24% z celkového počtu pacientů). Postradiační hypothyreóza s nutností lékové substituce byla v průběhu poléčebného sledování zaznamenána u 8 pacientů.

Nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v pozdní toxicitě v 1. roce po skončení léčby podle provedené ozařovací techniky (**Tab. 39, Tab. 40**). Pouze toxicita slinných žláz stupně 2/3 byla zlepšena u IMRT a 2D-radioterapii oproti 3D-radioterapii (32% a 35% vs. 45%), rovněž polykání bylo za užití IMRT mírně zlepšeno (toxicita 2. – 4. stupně 32% vs. 41% a 45%). Oba pacienti s afágií s plnou dependencí na nutritivní sondě byli léčeni 2D radioterapií.

### III.2.6. Celkové přežití

Medián follow-up všech pacientů k datu hodnocení byl 29,5 měsíce (7-83; průměr 35,16). Medián follow-up žijících pacientů pak 28 měsíců (7-82; průměr 32,25).

V průběhu konkomitantní radiochemoterapie nebylo zaznamenáno úmrtí pacienta. V průběhu poléčeného sledování bylo zastiženo 29 úmrtí pacientů. Příčinou úmrtí byla progese základního onemocnění (12 pacientů), progese druhého primárního nádoru (3 pacienti) a úmrtí v důsledku závažných komorbidit (14 pacientů). Tento počet se projikoval do pravděpodobného 2,5 letého celkového přežití 64% (95% CI 52-75%). Průběh křivky celkového přežití ukazuje **Graf 4**.

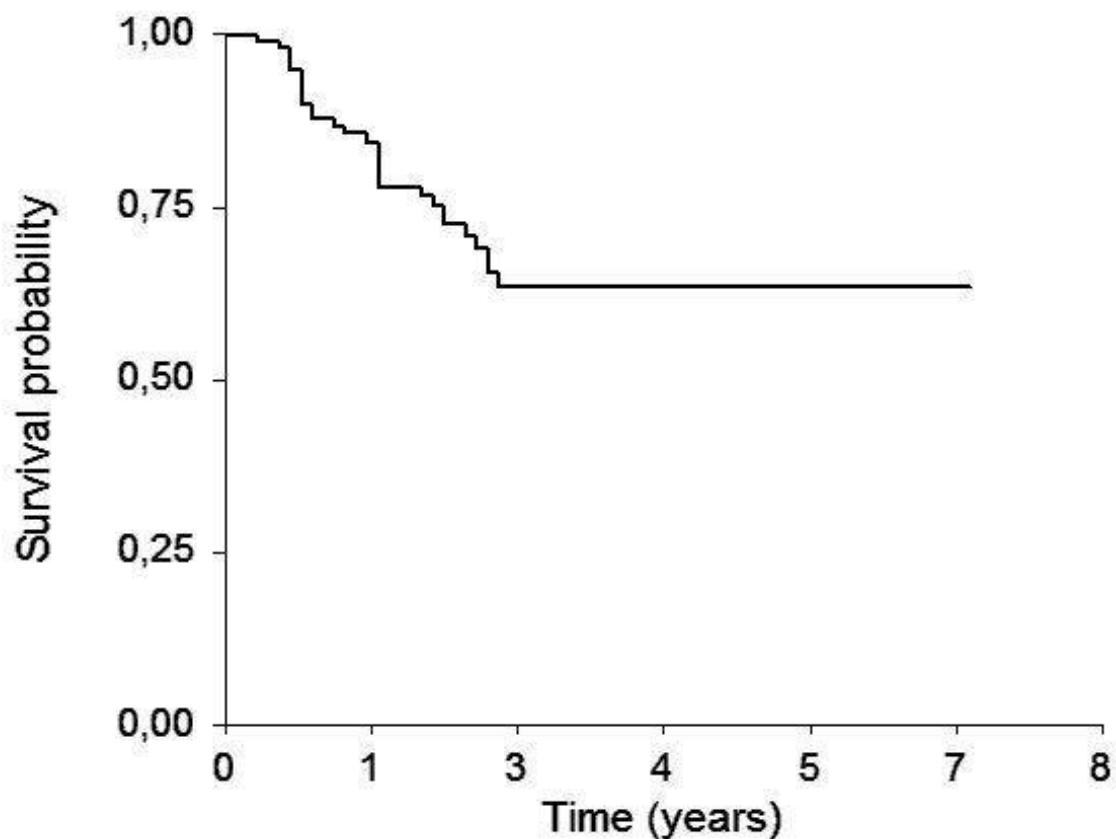
| stupeň                 | sliznice | kůže | podkoží | sl.žlázy | oči  | hrtan | mozek | mícha |
|------------------------|----------|------|---------|----------|------|-------|-------|-------|
| <b>2D-radioterapie</b> |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 11       | 8    | 8       | 3        | 32   | 25    | 33    | 31    |
|                        | 32%      | 23%  | 23%     | 9%       | 94%  | 73%   | 97%   | 91%   |
| <b>1</b>               | 22       | 25   | 16      | 19       | 0    | 7     | 1     | 3     |
|                        | 65%      | 74%  | 47%     | 56%      | 0%   | 21%   | 3%    | 9%    |
| <b>2</b>               | 1        | 1    | 9       | 12       | 2    | 2     | 0     | 0     |
|                        | 3%       | 3%   | 26%     | 35%      | 6%   | 6%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 1       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 3%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>3D-radioterapie</b> |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 11       | 1    | 4       | 1        | 36   | 33    | 36    | 35    |
|                        | 31%      | 3%   | 11%     | 3%       | 100% | 91%   | 100%  | 97%   |
| <b>1</b>               | 21       | 34   | 15      | 19       | 0    | 3     | 0     | 1     |
|                        | 58%      | 94%  | 42%     | 53%      | 0%   | 9%    | 0%    | 3%    |
| <b>2</b>               | 4        | 1    | 14      | 11       | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 11%      | 3%   | 39%     | 31%      | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 3       | 5        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 9%      | 14%      | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>IMRT</b>            |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 7        | 2    | 11      | 4        | 25   | 22    | 25    | 24    |
|                        | 28%      | 8%   | 44%     | 16%      | 100% | 88%   | 100%  | 96%   |
| <b>1</b>               | 16       | 22   | 7       | 13       | 0    | 3     | 0     | 1     |
|                        | 64%      | 88%  | 28%     | 52%      | 0%   | 12%   | 0%    | 4%    |
| <b>2</b>               | 2        | 1    | 5       | 7        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 8%       | 4%   | 20%     | 28%      | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 2       | 1        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 8%      | 4%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |

**Tab.39:** Pozdní radiační toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.

*Pozn.:* sl.žlázy=slinné žlázy.

| Polykání | 2D |     | 3D |     | IMRT |     |
|----------|----|-----|----|-----|------|-----|
|          | n  | %   | N  | %   | n    | %   |
| Tuhá     | 20 | 59% | 20 | 56% | 17   | 68% |
| Kašovitá | 10 | 29% | 10 | 28% | 5    | 20% |
| Tekutá   | 2  | 6%  | 6  | 17% | 3    | 12% |
| Afagie   | 2  | 6%  | 0  | 0%  | 0    | 0%  |

**Tab. 40:** Polykání po léčbě u jednotlivých ozařovacích technik.



**Graf 4:** Křivka Kaplan-Meiera pro celkové přežití.

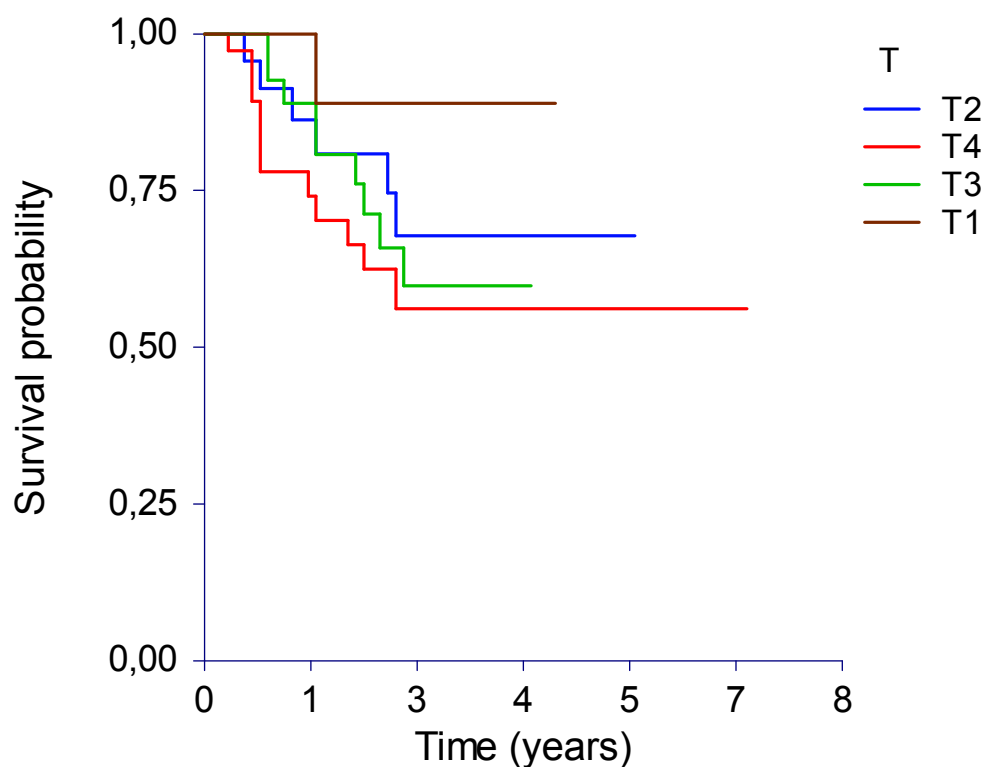
V univariační analýze se prokázaly jako negativní prognostické faktory pro celkové přežití - mužské pohlaví ( $p=0,042$ ), chronický nikotinismus ( $p=0,017$ ),  $pN > pN2a$  ( $p=0,009$ ), klinické stádium IV ( $p=0,010$ ), provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním pracovišti ( $p=0,004$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  (**Tab. 41**). V multivariační analýze se provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním pracovišti ukázalo jako jediný nezávislý statisticky významný negativní prognostický faktor ovlivňující celkové přežití ( $p=0,015$ , HR 2,67; 95%CI 1,21-5,87).

Průběh křivek pro celkové přežití pro pT-staging a pN-staging ukazují **Graf 5** a **Graf 6**.

| Faktor                  | Skupiny                         | p (log-rank) | HR   | 95% CI     |
|-------------------------|---------------------------------|--------------|------|------------|
| Věk                     | <55 let vs ≥55 let              | 0,543        | 0,80 | 0,39-1,66  |
| Pohlaví                 | muž vs žena                     | 0,042*       | 5,99 | 2,31-15,57 |
| Nikotinismus            | ano vs nikdy                    | 0,017*       | NR   | NR         |
| Lokalizace              | dut.úst. + orofarynx vs ostatní | 0,784        | 0,90 | 0,43-1,91  |
| pT                      | T1/T2 vs T3/T4                  | 0,116**      | 0,52 | 0,24-1,09  |
| pN                      | N0-N2a vs N2b-N3                | 0,009*       | 0,30 | 0,15-0,64  |
| Stádium                 | I-III vs IV                     | 0,010*       | NR   | NR         |
| Angio-/ lymfangioinvaze | ne vs ano                       | 0,200**      | 0,61 | 0,26-1,43  |
| Perineurální invaze     | ne vs ano                       | 0,190**      | 0,50 | 0,13-2,01  |
| Grade                   | G1/G2 vs G3                     | 0,466        | 0,76 | 0,36-1,61  |
| Typ resekce             | R0 vs R+                        | 0,494        | 0,77 | 0,35-1,69  |
| Centrum                 | univerzitní centrum vs ostatní  | 0,004*       | 0,37 | 0,16-0,85  |
| Interval chir-RT        | ≤8 týdnů vs >8 týdnů            | 0,230        | 0,65 | 0,31-1,36  |
| Protrakce RT            | 0-3 dny vs >3 dny               | 0,543        | 1,32 | 0,57-3,03  |
| Celková dávka RT        | <66 Gy vs ≥66 Gy                | 0,229        | 0,63 | 0,30-1,31  |
| Úbytek hmotnosti        | ≤10% vs >10%                    | 0,598        | 1,21 | 0,59-3,51  |
| Počet cyklů CHT         | <4 serie vs >4 serie            | 0,923        | 1,04 | 0,49-2,18  |
| Nutritivní sonda        | ≤200 dní vs >200 dní            | 0,810        | 0,92 | 0,44-1,91  |

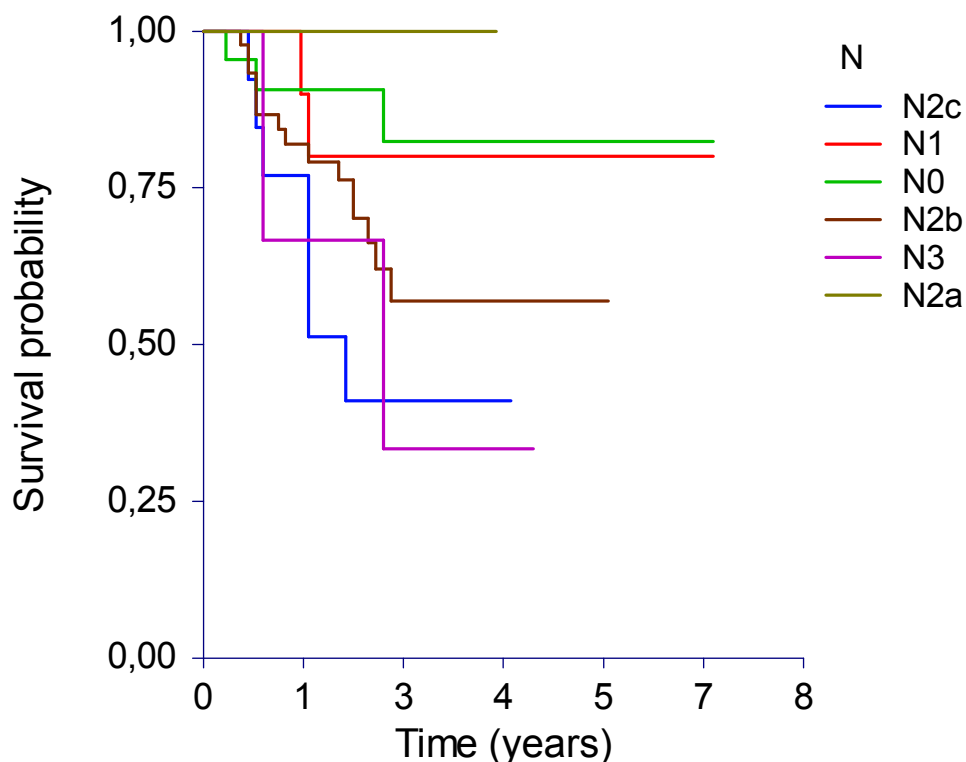
**Tab. 41:** Univariační analýza – celkové přežití.

*Pozn.:* \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ , NR: HR nelze vyjádřit, protože počet událostí v jedné skupině je 0.



**Graf 5:** Křivky Kaplan-Meiera pro celkové přežití v závislosti na T-stagingu.





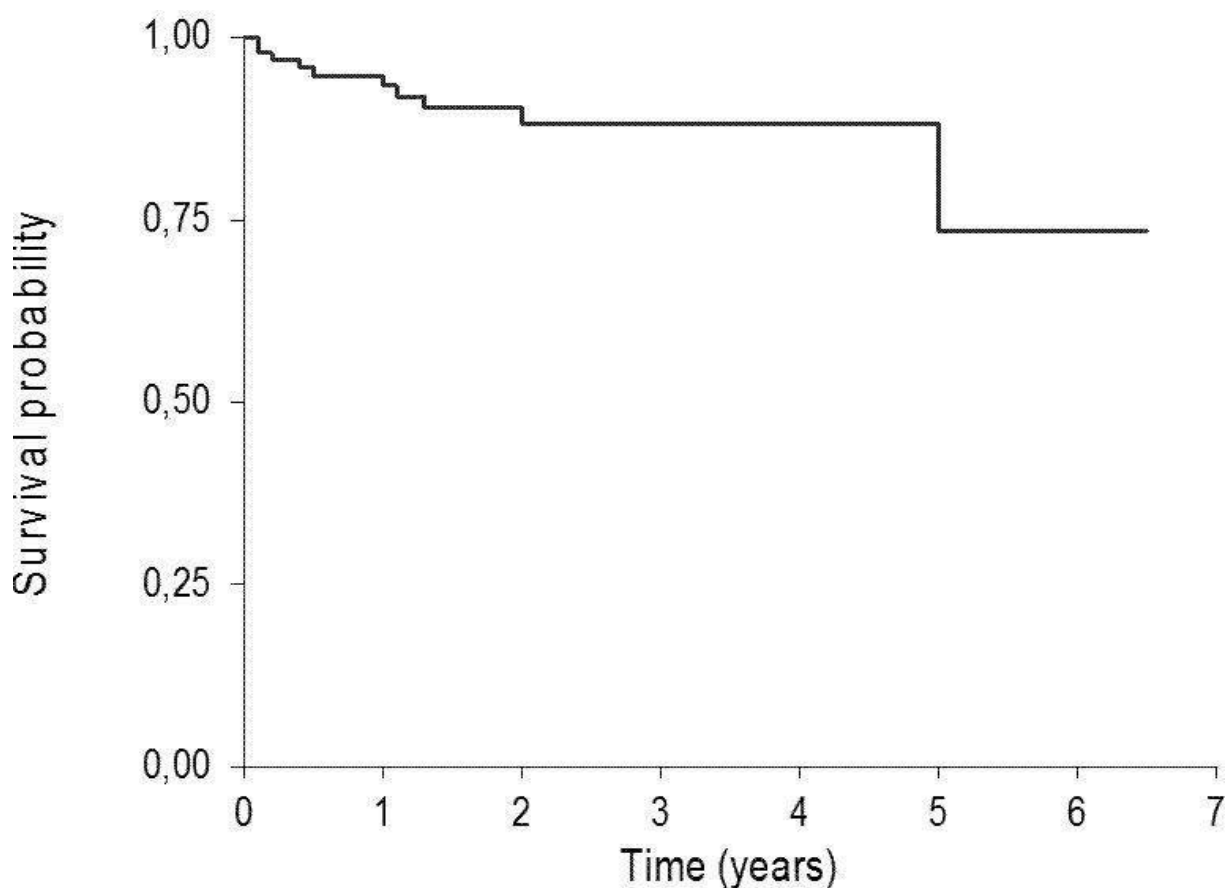
**Graf 6:** Křivky Kaplan-Meiera pro celkové přežití v závislosti na N-stagingu.

### III.2.7. Lokoregionální kontrola

V průběhu poléčebného sledování bylo zastiženo 10 lokoregionálních selhání – v oblasti primárního nádoru u 6 pacientů, v oblasti regionálních krčních uzlin u 2 pacientů, u 2 pacientů pak bylo selhání zastiženo současně v obou lokalitách. Lokoregionální recidiva byla detekována v rozmezí 5 – 62 měsíců od chirurgického výkonu (medián 13 měsíců). Všechna selhání (s výjimkou 1 pacienta s karcinomem hypofaryngu klinického stádia I po R1 resekci) byla zastižena u lokoregionálně pokročilých nádorů IV. klinického stádia. Většina recidiv se vyvinula do 2 let (80%).

Pouze u 2 pacientů byl proveden záchranný chirurgický výkon – u pacienta s regionálním selháním to byla selektivní krční disekce (zemřel 13 měsíců poté), u druhého pacienta byla provedena parciální glossektomie se selektivní krční disekcí (žije bez recidivy 3 měsíce). U 2 pacientů byla podána paliativní chemoterapie (1 zemřel 3 měsíce od záchytu recidivy, druhý žije 32 měsíců od záchytu), u 6 pacientů nebyla žádná záchranná léčba podána (všichni zemřeli v rozmezí 1-3 měsíce od detekce recidivy).

Pravděpodobnost 2,5 leté lokoregionální kontroly sledovaného souboru byla 88% (95% CI 80-96%). Průběh křivky pro lokoregionální kontrolu ukazuje **Graf 7**.



**Graf 7:** Křivka Kaplan-Meiera pro lokoregionální kontrolu

Rizikové faktory (rozsah T3-4, vícečetné postižení krčních uzlin, klinické stádium III-IV, neradikalita resekce, lymfangioinvaze, angioinvaze, perieurální invaze, extrakapsulární propagace) byly u každého selhaného pacienta zastoupeny nejméně 2 (**Tab. 42**).

V univariační analýze pouze přítomnost lymfangio-/angioinvaze prokázala negativní dopad na lokoregionální kontrolu ( $p=0,048$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  (**Tab. 43**). V multivariační analýze žádná s proměnných nedosáhla statistické významnosti.

| Pac | Relaps  | pT   | pN   | Stádium  | Resekce | Lymfangio-<br>invaze | Angio-<br>invaze | Perineuro-<br>invaze | ECE | Skóre |
|-----|---------|------|------|----------|---------|----------------------|------------------|----------------------|-----|-------|
| 1   | reg     | T2   | N3*  | IVB*     | R0      |                      |                  |                      |     | 2     |
| 2   | lok     | T2   | N2b* | IVA*     | R0      |                      | +                | +                    |     | 4     |
| 3   | lokoreg | T4a* | N2b* | IVA*     | R+*     |                      |                  | +                    |     | 5     |
| 4   | lok     | T4a* | N2b* | IVA*     | R0      |                      | +                |                      |     | 4     |
| 5   | lokoreg | T1   | N0   | I        | R+*     | +                    |                  |                      | +   | 3     |
| 6   | lok     | T3*  | N2b* | IVA*     | R0      |                      |                  |                      |     | 3     |
| 7   | reg     | T4a* | N1   | IVA*     | R+*     | +                    |                  |                      | +   | 5     |
| 8   | lok     | T4a* | N2b* | IVA*     | R0      |                      |                  |                      |     | 3     |
| 9   | lok     | T2   | N2c* | IVA*     | R+*     |                      | +                |                      |     | 4     |
| 10  | lok     | T3*  | N3*  | IVB + I* | R+*     | +                    |                  |                      | +   | 6     |

**Tab. 42:** Kumulace rizikových faktorů u pacientů s lokoregionální recidivou.

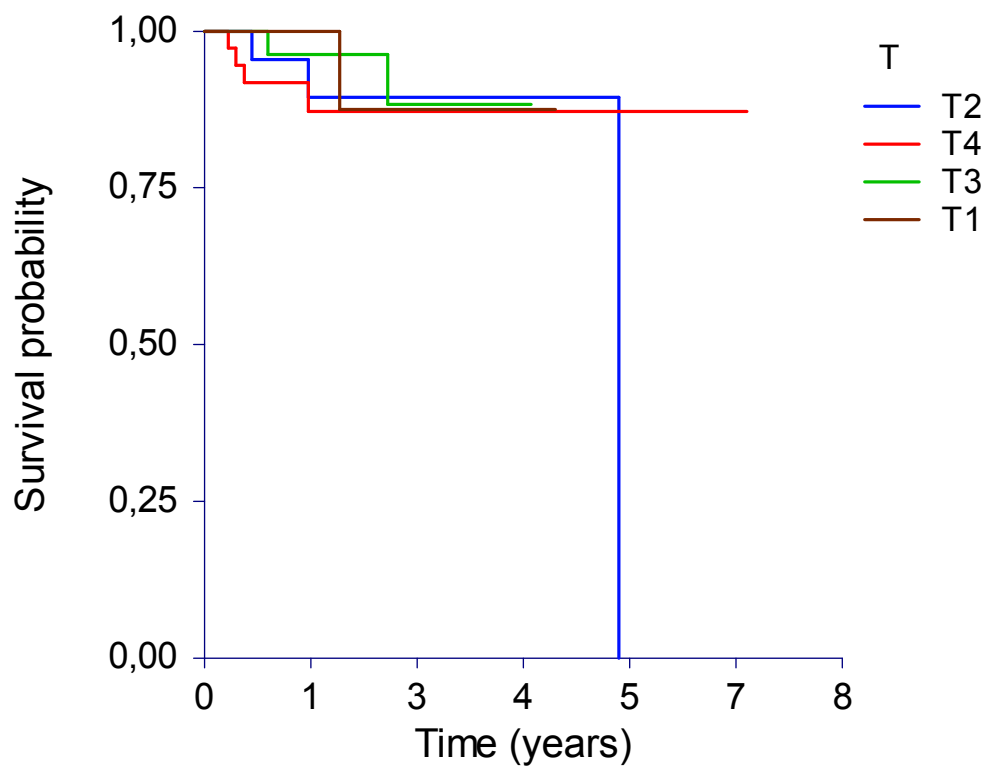
*Pozn.:* \*=rizikový faktor, lok=lokální, reg=regionální, lokoreg=lokoregionální, ECE=extrakapsulární propagace

| Faktor                  | Skupiny                         | p (log-<br>rank) | HR   | 95%CI      |
|-------------------------|---------------------------------|------------------|------|------------|
| Věk                     | <55 let vs ≥55 let              | 0,217            | 0,44 | 0,13-1,52  |
| Pohlaví                 | muž vs žena                     | 0,168**          | NR   | NR         |
| Nikotinismus            | ano vs nikdy                    | 0,172**          | NR   | NR         |
| Lokalizace              | dut.úst. + orofarynx vs ostatní | 0,590            | 0,72 | 0,20-2,52  |
| pT                      | T1/T2 vs T3/T4                  | 0,737            | 1,24 | 0,34-4,54  |
| pN                      | N0-N2a vs N2b-N3                | 0,143**          | 0,34 | 0,10-1,18  |
| Stádium                 | I-III vs IV                     | 0,650            | 0,63 | 0,11-3,55  |
| Angio-/ lymfangioinvaze | ne vs ano                       | 0,048*           | 0,31 | 0,07-1,33  |
| Perineurální invaze     | ne vs ano                       | 0,199**          | 0,38 | 0,04-3,44  |
| Grade                   | G1/G2 vs G3                     | 0,668            | 0,76 | 0,22-2,67  |
| Typ resekce             | R0 vs R+                        | 0,629            | 0,73 | 0,20-2,74  |
| Centrum                 | univerzitní centrum vs ostatní  | 0,909            | 0,92 | 0,23-3,66  |
| Interval chir-RT        | ≤8 týdnů vs >8 týdnů            | 0,981            | 1,01 | 0,29-3,59  |
| Protrakce RT            | 0-3 dny vs >3 dny               | 0,280            | 2,95 | 0,70-12,41 |
| Celková dávka RT        | <66 Gy vs ≥66 Gy                | 0,079**          | 0,28 | 0,08-0,96  |
| Úbytek hmotnosti        | ≤10% vs >10%                    | 0,681            | 1,30 | 0,37-4,49  |
| Počet cyklů CHT         | ≤4 serie vs >4 serie            | 0,517            | 1,50 | 0,42-5,32  |
| Nutritivní sonda        | ≤200 dní vs >200 dní            | 0,930            | 1,06 | 0,30-3,72  |

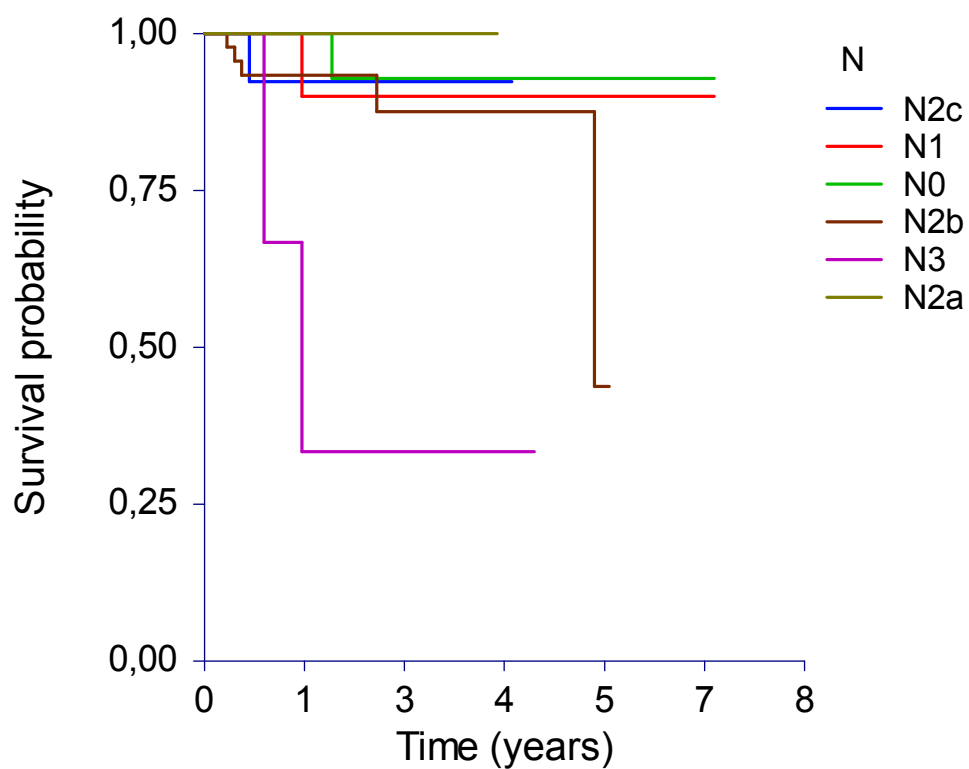
**Tab. 43:** Univariační analýza – lokoregionální kontrola.

*Pozn.:* \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ , NR: HR nelze vyjádřit, protože počet událostí v jedné skupině je 0.

Průběh křivek pro lokoregionální kontrolu pro pT-staging a pN-staging ukazují **Graf 8** a **Graf 9**.



**Graf 8:** Křivky Kaplan-Meiera pro lokoregionální kontrolu v závislosti na pT-stagingu.

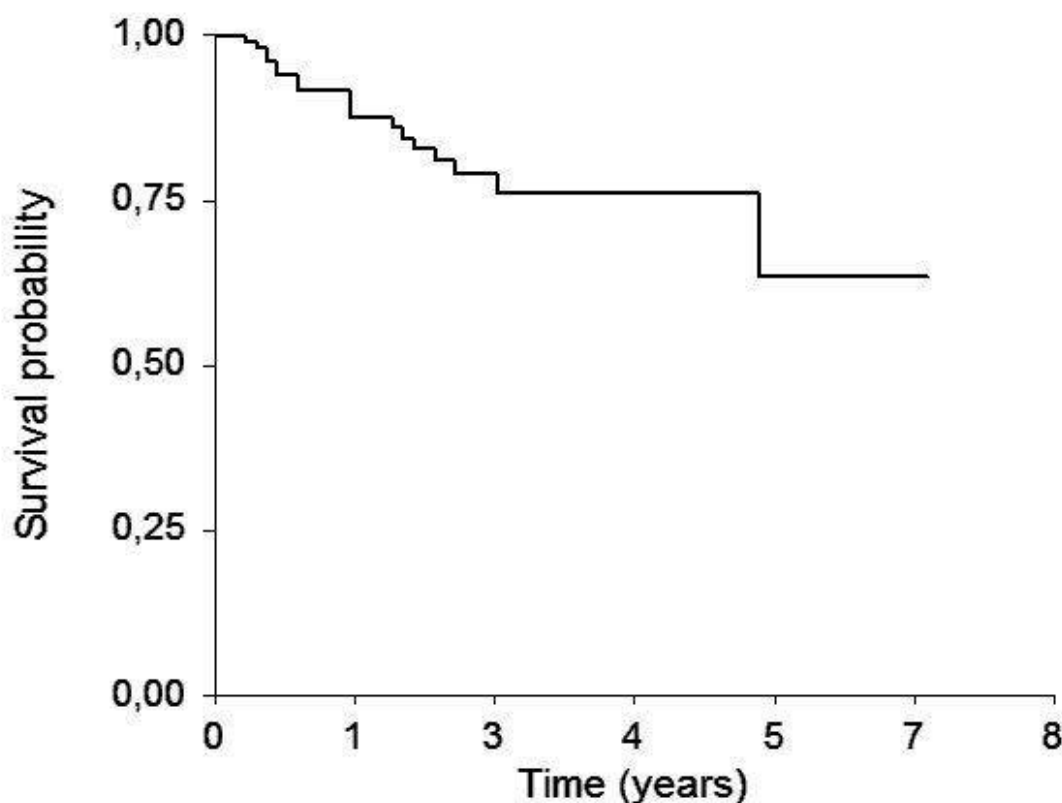


**Graf 9:** Křivky Kaplan-Meiera pro lokoregionální kontrolu v závislosti na pN-stagingu.

### III.2.8. Doba do progresu

V průběhu poléčeného sledování bylo zastiženo 10 lokoregionálních selhání a 8 distančních selhání; u 5 pacientů se jednalo o metastázy do oblasti plic, u 3 byly ozřejmeny distanční metastázy do jiných orgánů - jater, kostí a kůže. Distanční selhání byla zastižena 6 – 33 měsíců po chirurgickém výkonu (medián 19 měsíců). Většina selhání se vyvinula do 2 let (75%). U 5 pacientů byla podána paliativní chemoterapie (1 zemřel měsíc od záchytu recidivy, ostatní žijí 5, 7, 11, 25 měsíců od záchytu vzdálených metastáz), u 3 pacientů nebyla záchranná léčba podána (zemřeli v rozmezí 1-6 měsíců od ozřejmení generalizace). Všechna distanční selhání byla zastižena u lokoregionálně pokročilých nádorů IV. klinického stádia.

Pravděpodobnost 2,5 leté doby do progresu sledovaného souboru je 79 % (95% CI 69-89%). Průběh křivky pro dobu do progresu ukazuje **Graf 10**.



**Graf 10:** Křivka Kaplan-Meiera pro dobu do progresu.

Rizikové faktory (rozsah T3-4, vícečetné postižení krčních uzlin, klinické stádium III-IV, neradikalita resekce, lymfangioinvaze, angioinvaze, perieurální invaze, extrakapsulární propagace) byly u každého distančně selhaného pacienta zastoupeny nejméně 2 (**Tab. 44**).

| Pac | Relaps | pT   | pN   | Stadium | Resekce | Lymfangio-<br>invaze | Angio-<br>invaze | Perineuro-<br>invaze | ECE | Skó-<br>-re |
|-----|--------|------|------|---------|---------|----------------------|------------------|----------------------|-----|-------------|
| 1   | PUL    | T2   | N2c* | IVA*    | R1*     | +                    |                  | +                    |     | 5           |
| 2   | HEP    | T4a* | N2c* | IVA*    | R2*     |                      | +                | +                    |     | 6           |
| 3   | SKI    | T3*  | N2c* | IVA*    | R1*     |                      |                  |                      |     | 4           |
| 4   | PUL    | T3*  | N2b* | IVA*    | R0      | +                    |                  |                      | +   | 5           |
| 5   | PUL    | T3*  | N2c* | IVA*    | R0      |                      |                  |                      |     | 3           |
| 6   | PUL    | T4a* | N0   | IVA*    | R0      |                      |                  |                      |     | 2           |
| 7   | OSS    | T4a* | N2b* | IVA*    | R1      |                      |                  |                      |     | 4           |
| 8   | PUL    | T4a* | N2b* | IVA*    | R2*     | +                    |                  |                      |     | 5           |

**Tab. 44:** Kumulace rizikových faktorů u pacientů s lokoregionální recidivou.

*Pozn.:*\*=rizikový faktor, PUL=plicce, HEP=játra, SKI=kůže, OSS=kosti, ECE=extrakapsulární propagace.

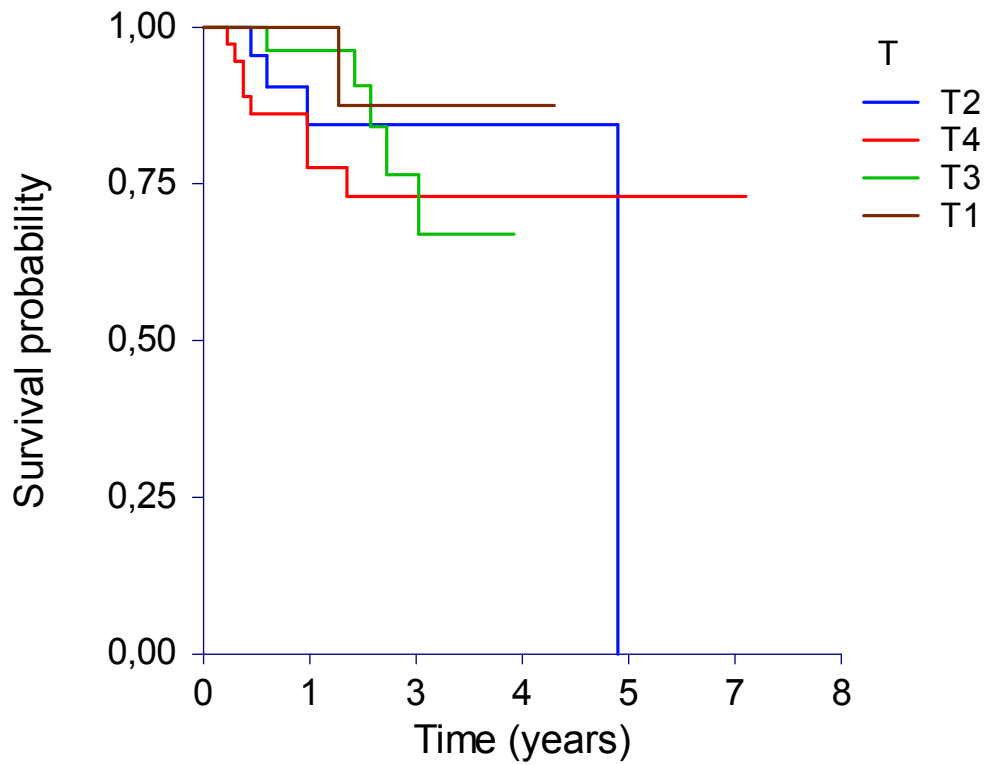
V univariační analýze zaznamenaly negativní prognostický dopad - pN-staging > pN2a ( $p=0,025$ ), angio-/lymfangioinvaze ( $p=0,008$ ), perineurální invaze ( $p=0,022$ ) Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  (**Tab.45**). V multivariační analýze žádná s proměnných nedosáhla statistické významnosti.

| Faktor                 | Skupiny                        | p (log-<br>rank) | HR   | 95% CI     |
|------------------------|--------------------------------|------------------|------|------------|
| Věk                    | <55 let vs $\geq 55$ let       | 0,339            | 0,63 | 0,25-1,60  |
| Pohlaví                | muž vs žena                    | 0,195**          | 3,44 | 1,00-11,83 |
| Nikotinismus           | ano vs nikdy                   | 0,055**          | NR   | NR         |
| Lokalizace             | dut.úst.+orofarynx vs ostatní  | 0,158**          | 0,52 | 0,20-1,35  |
| pT                     | T1/T2 vs T3/T4                 | 0,446            | 0,67 | 0,26-1,76  |
| pN                     | N0-N2a vs N2b-N3               | 0,025*           | 0,27 | 0,11-0,69  |
| Stádium                | I-III vs IV                    | 0,188**          | 0,29 | 0,08-0,98  |
| Angio-/lymfangioinvaze | ne vs ano                      | 0,008*           | 0,31 | 0,11-0,92  |
| Perineurální invaze    | ne vs ano                      | 0,022*           | 0,30 | 0,05-1,66  |
| Grade                  | G1/G2 vs G3                    | 0,873            | 0,93 | 0,36-2,36  |
| Typ resekce            | R0 vs R+                       | 0,115**          | 0,49 | 0,18-1,30  |
| Centrum                | univerzitní centrum vs ostatní | 0,668            | 1,27 | 0,45-3,61  |
| Interval chir-RT       | $\leq 8$ týdnů vs $> 8$ týdnů  | 0,553            | 1,33 | 0,52-3,43  |
| Protrakce RT           | 0-3 dny vs $> 3$ dny           | 0,386            | 1,71 | 0,59-4,94  |
| Celková dávka RT       | $< 66$ Gy vs $\geq 66$ Gy      | 0,100**          | 0,43 | 0,17-1,10  |
| Úbytek hmotnosti       | $\leq 10\%$ vs $> 10\%$        | 0,192**          | 1,88 | 0,75-4,73  |
| Počet cyklů CHT        | $\leq 4$ serie vs $> 4$ serie  | 0,719            | 1,18 | 0,46-3,04  |
| Nutritivní sonda       | $\leq 200$ dní vs $> 200$ dní  | 0,796            | 0,89 | 0,35-2,26  |

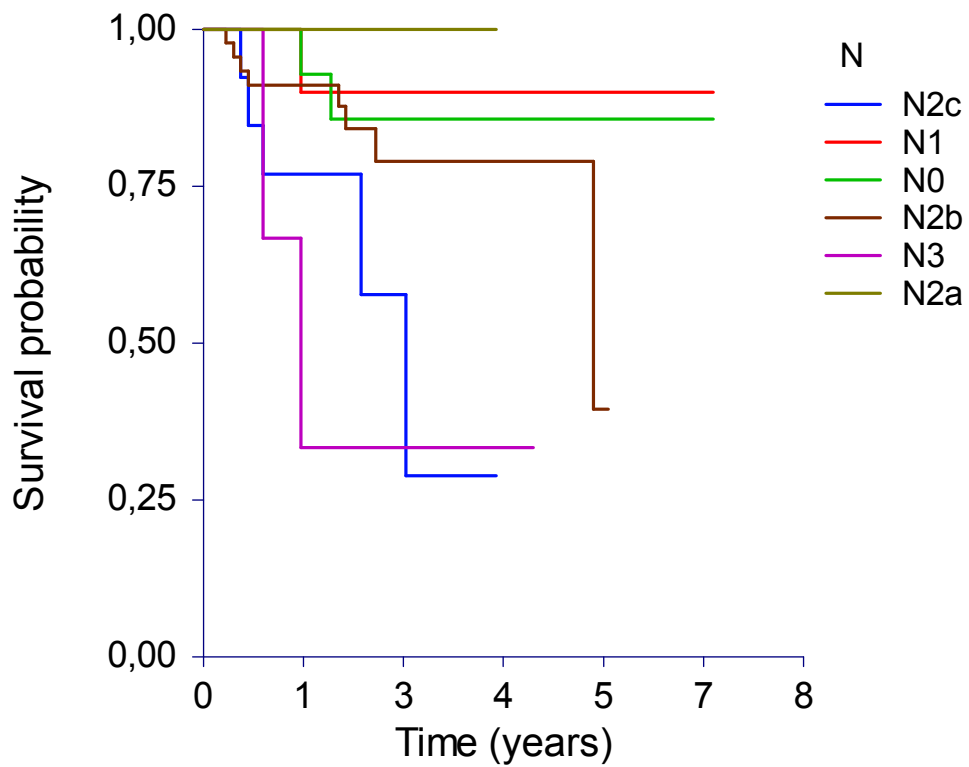
**Tab.46:** Univariační analýza – doba do progresu.

*Pozn.:*\* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ , NR: HR nelze vyjádřit, protože počet událostí v jedné skupině je 0.

Průběh křivek pro dobu do progresu pro pT- a pN-staging ukazují **Graf 11** a **Graf 12**.



Graf 11: Křivky Kaplan-Meiera pro dobu do progresu v závislosti na pT-stagingu.



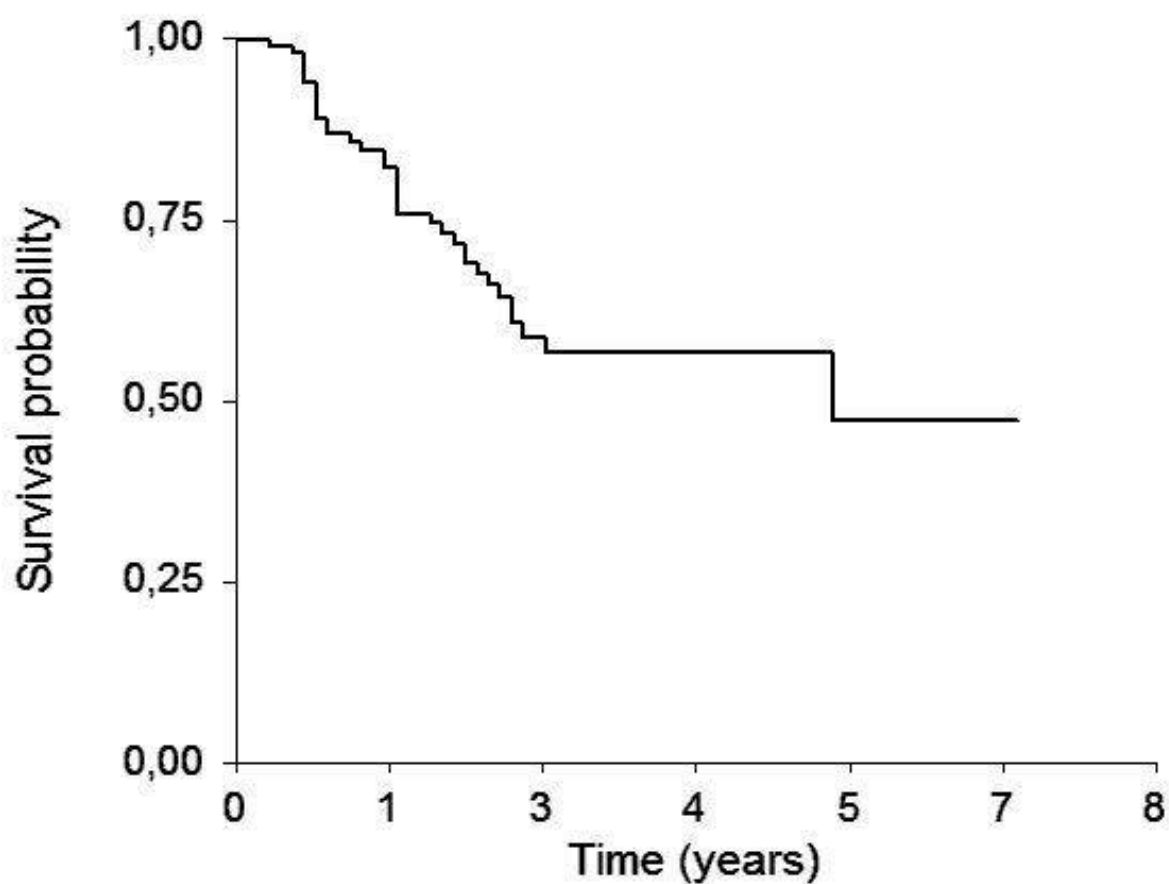
Graf 12: Křivky Kaplan-Meiera pro dobu do progresu v závislosti na pN-stagingu.

## Druhé primární nádory

U pacientů byly v průběhu poléčeného sledování diagnostikovány 3 druhé primární nádory – bronchogenní karcinom, maligní melanom jícnu a karcinom žaludku v odstupu 23, 17 a 10 měsíců od skončení radiochemoterapie.

### III.2.9. Přežití bez nemoci

Pravděpodobnost 2,5 letého přežití bez nemoci je 59% (95%CI 47-70%). Průběh křivky přežití bez nemoci ukazuje **Graf 13**.



**Graf 13:** Křivka Kaplan-Meiera pro přežití bez nemoci.

V univariační analýze se ukázaly jako nepříznivé faktory s negativním prognostickým dopadem na dobu do progresu – chronický nikotinismus ( $p=0,007$ ), pN-staging > pN2a ( $p=0,009$ ), klinické stádium IV ( $p=0,019$ ), provedení chirurgického výkonu na neuniverzitním



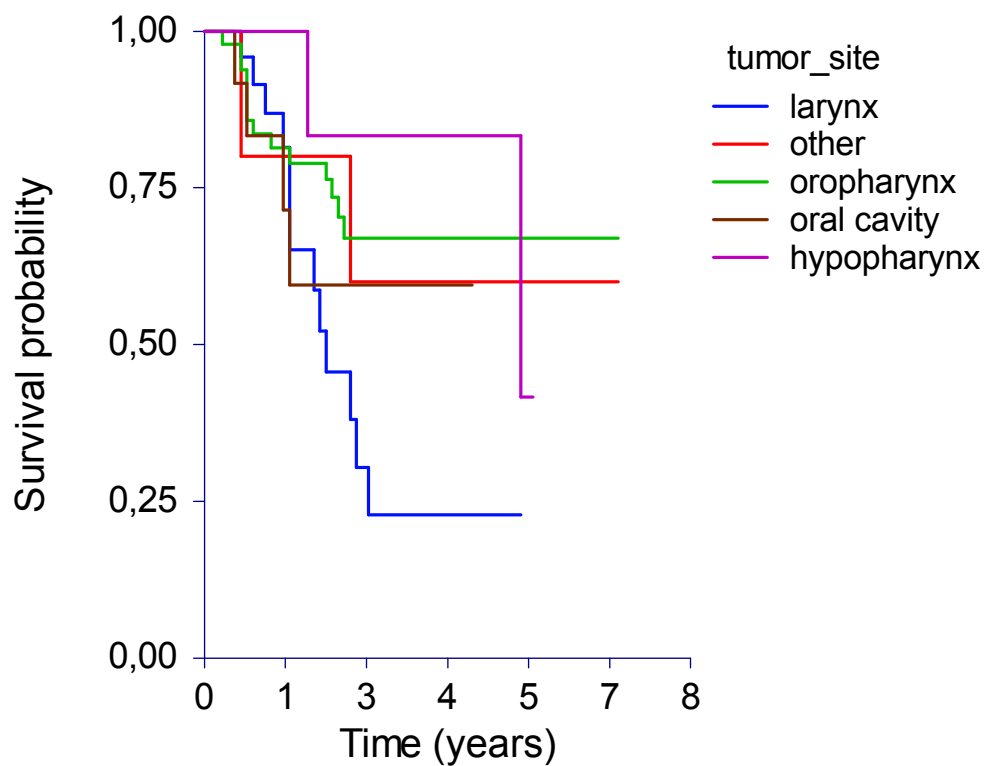
pracovišti ( $p=0,047$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  (**Tab. 46**). V multivariační analýze žádná s proměnných nedosáhla statistické významnosti.

| Faktor                 | Skupiny                        | p (log-rank) | HR   | 95% CI    |
|------------------------|--------------------------------|--------------|------|-----------|
| Věk                    | <55 let vs $\geq 55$ let       | 0,400        | 0,75 | 0,39-1,46 |
| Pohlaví                | muž vs žena                    | 0,062**      | 3,51 | 1,47-8,38 |
| Nikotinismus           | ano vs nikdy                   | 0,007*       | NR   | NR        |
| Lokalizace             | dut.úst.+orofarynx vs ostatní  | 0,224        | 0,67 | 0,34-1,32 |
| pT                     | T1/T2 vs T3/T4                 | 0,135**      | 0,57 | 0,29-1,13 |
| pN                     | N0-N2a vs N2b-N3               | 0,009*       | 0,35 | 0,18-0,69 |
| Stádium                | I-III vs IV                    | 0,019*       | 0,14 | 0,06-0,32 |
| Angio-/lymfangioinvaze | ne vs ano                      | 0,167**      | 0,62 | 0,29-1,34 |
| Perineurální invaze    | ne vs ano                      | 0,156**      | 0,51 | 0,15-1,76 |
| Grade                  | G1/G2 vs G3                    | 0,654        | 0,86 | 0,44-1,69 |
| Typ resekce            | R0 vs R+                       | 0,290        | 0,70 | 0,34-1,42 |
| Centrum                | univerzitní centrum vs ostatní | 0,047*       | 0,52 | 0,24-1,11 |
| Interval chir-RT       | $\leq 8$ týdnů vs $> 8$ týdnů  | 0,445        | 0,78 | 0,39-1,53 |
| Protrakce RT           | 0-3 dny vs $> 3$ dny           | 0,716        | 1,16 | 0,54-2,47 |
| Celková dávka RT       | $< 66$ Gy vs $\geq 66$ Gy      | 0,267        | 0,68 | 0,35-1,33 |
| Úbytek hmotnosti       | $\leq 10\%$ vs $> 10\%$        | 0,473        | 1,27 | 0,66-2,47 |
| Počet cyklů CHT        | $\leq 4$ serie vs $> 4$ serie  | 0,514        | 1,24 | 0,63-2,44 |
| Nutritivní sonda       | $\leq 200$ dní vs $> 200$ dní  | 0,583        | 0,83 | 0,43-1,63 |

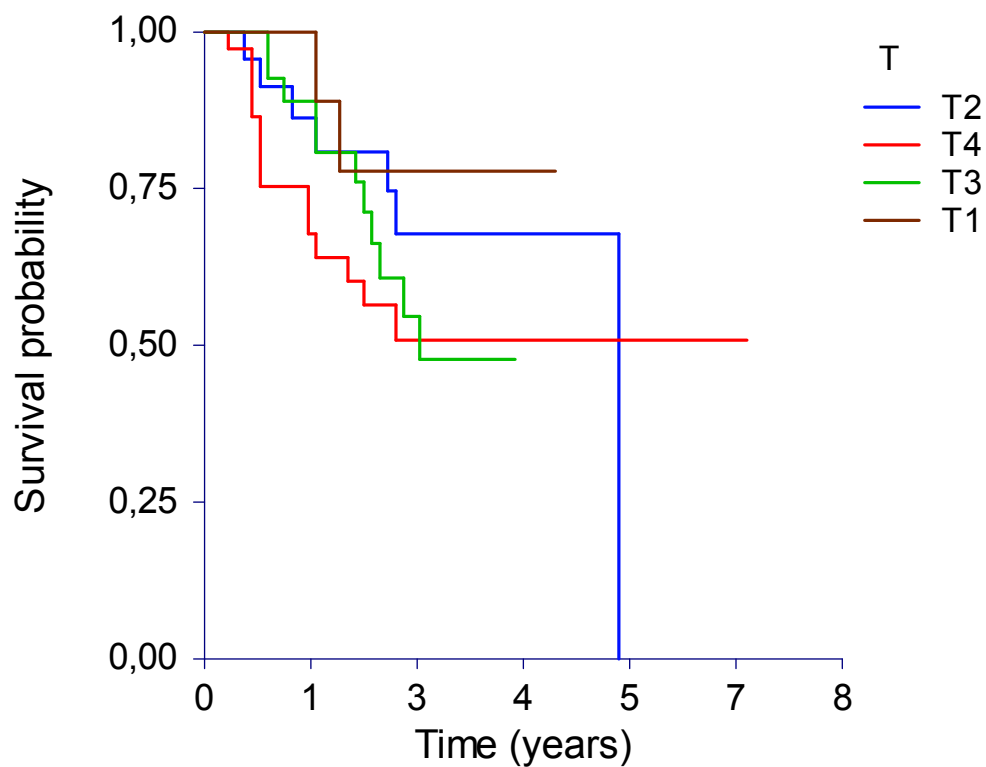
**Tab. 46:** Univariační analýza – přežití bez nemoci.

*Pozn.:* \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ , NR: HR nelze vyjádřit, protože počet událostí v jedné skupině je 0.

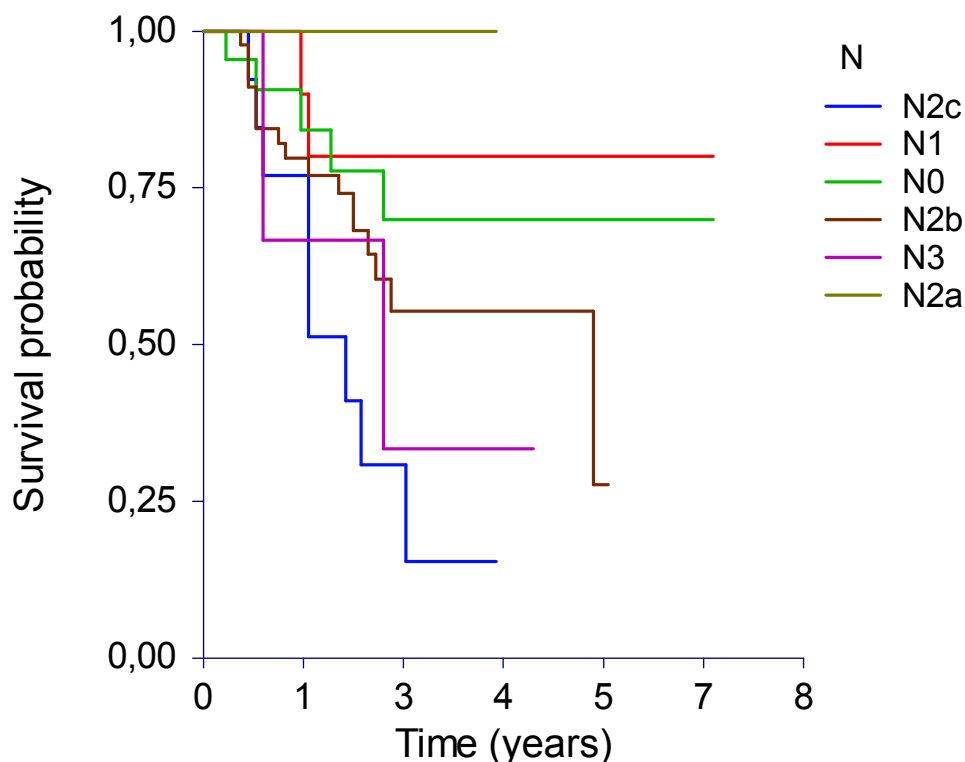
Průběh křivek pro přežití bez nemoci pro jednotlivé lokalizace, pT-staging, pN-staging, klinické stádium ukazují **Graf 14**, **Graf 15** a **Graf 16**.



Graf 14: Křivky Kaplan-Meiera pro přežití bez nemoci v závislosti na lokalizaci nádoru.



Graf 15: Křivky Kaplan-Meiera pro přežití bez nemoci v závislosti na pT-stagingu.



**Graf 16:** Křivky Kaplan-Meiera pro přežití bez nemoci v závislosti na pN-stagingu.

### III.2.10. Kvalita života

Do hodnocení kvality života vstoupilo celkem 40 pacientů, 5 pacientů bylo později vyřazeno pro insuficientní údaje. Celkem tak byla kvalita života hodnocena u 35 pacientů. Téměř třetinu tvořili pacienti po totální laryngektomii (**Tab. 47**).

#### Před zahájením léčby:

Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující finanční a sociální problémy a dále horší zvládnání životních funkcí; z příznaků dominuje slabost a nespavost. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 48**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce, tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 60%, 82% a 16%.

V hodnocení specifických příznaků před zahájením léčby dominuje zhoršení sexuálních funkcí, zhoršené otevírání úst, kašel a ztráta pocitu zdraví. Vysoké skóre je uváděno u úbytku hmotnosti. Celkové skóre tíže příznaků před zahájením léčby bylo 20%. Skóre pro jednotlivé specifické parametry kvality života ukazuje **Tab. 49**.

| <b>Lokalizace n / %</b>       |    |     |
|-------------------------------|----|-----|
| Orofarynx                     | 15 | 43% |
| Larynx                        | 10 | 29% |
| Dutina ústní                  | 4  | 11% |
| Hypofarynx                    | 4  | 11% |
| Ostatní                       | 2  | 6%  |
| <b>Klinické stádium n / %</b> |    |     |
| I                             | 2  | 6%  |
| II                            | 0  | 0%  |
| III                           | 4  | 11% |
| IVA                           | 27 | 77% |
| IVB                           | 2  | 6%  |
| <b>Výkon na hrtanu n / %</b>  |    |     |
| Bez výkonu na laryngu         | 21 | 60% |
| Totální laryngektomie         | 11 | 31% |
| Konzervativní výkon           | 3  | 9%  |

**Tab. 47:** Soubor pacientů hodnocených pro kvalitu života.

| <b>Parametr</b>           | <b>Rozmezí</b> | <b>Průměr</b> | <b>Skóre</b> |
|---------------------------|----------------|---------------|--------------|
| Celková kvalita života    | 1– 7           | 4,63          | 60%          |
| <b>Funkce</b>             |                |               |              |
| Tělesné funkce            | 1 - 4          | 1,39          | 87%          |
| Zvládání životních funkcí | 1 - 4          | 1,74          | 75%          |
| Emoční funkce             | 1 - 4          | 1,57          | 81%          |
| Kognitivní funkce         | 1 - 4          | 1,24          | 92%          |
| Sociální funkce           | 1 - 4          | 1,97          | 68%          |
| <b>Příznaky</b>           |                |               |              |
| Slabost                   | 1 - 4          | 1,76          | 25%          |
| Nauzea/vomitus            | 1 - 4          | 1,09          | 3%           |
| Bolest                    | 1 - 4          | 1,46          | 15%          |
| Dušnost                   | 1 - 4          | 1,26          | 9%           |
| Nespavost                 | 1 - 4          | 1,63          | 21%          |
| Nechutenství              | 1 - 4          | 1,57          | 19%          |
| Zácpa                     | 1 - 4          | 1,23          | 8%           |
| Průměr                    | 1 - 4          | 1,23          | 8%           |
| Finanční problémy         | 1 - 4          | 2,06          | 35%          |

**Tab. 48:** Celková kvalita života před zahájením léčby (n=35).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,46   | 15%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,41   | 14%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,44   | 15%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,34   | 11%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,31   | 10%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,47   | 16%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,29   | 43%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 1,31   | 9%    |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,00   | 33%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 1,51   | 17%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 1,43   | 14%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,69   | 23%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,69   | 23%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,26   | 26%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,31   | 31%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,09   | 9%    |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,26   | 26%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,43   | 43%   |

**Tab. 49:** Hodnocení specifických příznaků před zahájením léčby (n=35).

### Poslední týden radioterapie:

Dochází ke zhoršení všech sledovaných parametrů celkové kvality života. Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující obtíže se zvládáním životních rolí a sociální funkce; z příznaků dominují nechutenství a slabost, dále nespavost a bolest. Největší zhoršení oproti vstupním hodnotám je zaznamenáno u ztráty chuti k jídlu. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 50**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků na konci radioterapie bylo 44%, 61% a 40%.

Rovněž u všech specifických příznaků kvality života došlo na konci léčby k jejich zhoršení. Jako dominující udávají pacienti zhoršení polykání a poruchy sexuálních funkcí, vysoké skóre je rovněž pro vazké sliny, zhoršené otevírání úst, bolest, suchost v ústech, zhoršení mluvy, obtíže v kontaktu s okolím a celkovou ztrátu pocitu zdraví. Závažný je rovněž úbytek hmotnosti a spotřeba léků proti bolesti. Největší zhoršení oproti vstupním hodnotám je zaznamenáno u polykání. Celkové skóre tíže příznaků na konci léčby bylo 49%. Skóre jednotlivých specifických parametrů kvality života ukazuje **Tab. 51**.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1 – 7   | 3,61   | 44%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 – 4   | 2,18   | 61%   |
| Zvládání životních rolí | 1 – 4   | 2,54   | 49%   |
| Emoční funkce           | 1 – 4   | 2,04   | 65%   |
| Kognitivní funkce       | 1 – 4   | 2,10   | 63%   |
| Sociální funkce         | 1 – 4   | 2,43   | 53%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 – 4   | 2,54   | 51%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 – 4   | 2,06   | 35%   |
| Bolest                  | 1 – 4   | 2,24   | 41%   |
| Dušnost                 | 1 – 4   | 1,86   | 29%   |
| Nespavost               | 1 – 4   | 2,29   | 43%   |
| Nechutenství            | 1 – 4   | 2,86   | 62%   |
| Zácpa                   | 1 – 4   | 1,57   | 19%   |
| Průjem                  | 1 – 4   | 1,49   | 16%   |
| Finanční problémy       | 1 – 4   | 2,18   | 39%   |

**Tab. 50:** Celková kvalita života na konci léčby (n=35).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1 – 4   | 2,39   | 46%   |
| Polykání                       | 1 – 4   | 2,88   | 63%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 2,33   | 44%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 2,03   | 34%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 2,33   | 44%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,86   | 62%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,66   | 55%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,34   | 45%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,74   | 58%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 2,03   | 34%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 2,60   | 53%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,74   | 74%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,60   | 60%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,80   | 80%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,89   | 89%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,03   | 3%    |

**Tab. 51:** Hodnocení specifických příznaků na konci léčby (n=35).

## 6 měsíců po skončení léčby:

Dochází k opětovnému zlepšení téměř ve všech sledovaných parametrech celkové kvality života, zhoršení pacienti udávají pouze ve finanční oblasti. Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující obtíže se zvládáním životních rolí a sociální funkce; z příznaků dominují slabost, nespavost a nechutenství. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 52**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo v prvním půlroce po skončení léčby 60%, 79% a 21%.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1 – 7   | 4,61   | 60%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 – 4   | 1,63   | 79%   |
| Zvládání životních rolí | 1 – 4   | 1,74   | 75%   |
| Emoční funkce           | 1 – 4   | 1,61   | 80%   |
| Kognitivní funkce       | 1 – 4   | 1,43   | 86%   |
| Sociální funkce         | 1 – 4   | 1,76   | 75%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 – 4   | 1,99   | 33%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 – 4   | 1,11   | 4%    |
| Bolest                  | 1 – 4   | 1,56   | 19%   |
| Dušnost                 | 1 – 4   | 1,37   | 12%   |
| Nespavost               | 1 – 4   | 1,89   | 30%   |
| Nechutenství            | 1 – 4   | 1,83   | 28%   |
| Zácpa                   | 1 – 4   | 1,40   | 13%   |
| Průjem                  | 1 – 4   | 1,10   | 2%    |
| Finanční problémy       | 1 – 4   | 2,31   | 44%   |

**Tab. 52:** Celková kvalita života 6 měsíců po skončení léčby (n=35).

V hodnocení specifických parametrů dochází rovněž ke zlepšení téměř všech hodnocených parametrů s výjimkou vnímání chuti a čichu a xerostomie. Jako nejzávažnější udávají pacienti obtíže z nedostatečné funkce slinných žláz – vysychání úst a vazké sputum. Celkové skóre příznaků se zlepšilo na 32%. Skóre pro jednotlivé specifické příznaky kvality života ukazuje **Tab. 53**.

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,59   | 20%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,99   | 33%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,94   | 31%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 2,04   | 34%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 2,01   | 34%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,51   | 17%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,60   | 52%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,14   | 38%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,14   | 38%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,77   | 59%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,49   | 50%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,80   | 27%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,83   | 28%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,26   | 26%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,37   | 37%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,34   | 34%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,29   | 29%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,37   | 37%   |

**Tab. 53:** Hodnocení specifických příznaků 6 měsíců po skončení léčby (n=35).

### 12 měsíců po skončení léčby:

Dochází k dalšímu mírnému zlepšení celkové kvality života. Pacienti rovněž referují zlepšení ve zvládání životních rolí. Finanční problémy spojené s léčbou přestávají být zásadní. Trvá postupné zlepšování v sociální oblasti. Slabost a nespavost jsou z příznaků hodnoceny jako nejzávažnější. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 54**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce, tíži příznaků je 63%, 80% a 17%.

Hodnocení specifických příznaků kvality života v 12 měsících od skončení léčby ukazuje postupné zlepšení většiny sledovaných parametrů. I nadále hodnotí pacienti jako nejzávažnější obtíže spojené s xerostomií, výrazné zhoršení udávají u obtíží s chrupem. Zhoršují se rovněž obtíže s otevíráním úst. Zvýšené skóre přetrvává v hodnocení sexuálních funkcí, ale i zde dochází ke zlepšení. Celkové skóre příznaků se zlepšilo na 26%. Skóre jednotlivých specifických příznaků kvality života ukazuje **Tab. 55**.



| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 4,81   | 63%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,57   | 81%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,44   | 85%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,57   | 81%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,46   | 85%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,65   | 78%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,85   | 28%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,12   | 4%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,54   | 18%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,46   | 18%   |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,85   | 28%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,73   | 24%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,23   | 8%    |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,12   | 4%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,81   | 27%   |

**Tab. 54:** Celková kvalita života 12 měsíců po skončení léčby (n=26).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,52   | 17%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,77   | 26%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,81   | 30%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,85   | 28%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,83   | 28%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,33   | 11%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,21   | 40%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,31   | 44%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,38   | 46%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,85   | 62%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,27   | 42%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,69   | 23%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,81   | 27%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,23   | 23%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,15   | 15%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,00   | 0%    |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,15   | 15%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,58   | 58%   |

**Tab. 55:** Hodnocení specifických parametrů 12 měsíců po skončení léčby (n=26).

## 24 měsíců po skončení léčby:

Celková kvalita života se již příliš nemění. Zhoršují se kognitivní funkce, mírně se zhoršuje též fyzická výkonnost. Tíže příznaků zůstává obdobná, i nadále dominují slabost, nespavost, nechutenství. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 56**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků je 63%, 78% a 17%.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 4,75   | 63%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,69   | 77%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,62   | 79%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,63   | 79%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,71   | 76%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,58   | 81%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,83   | 27%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,13   | 4%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,48   | 16%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,50   | 17%   |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,69   | 23%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,15   | 5%    |
| Průměr                  | 1 - 4   | 1,19   | 6%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,65   | 22%   |

**Tab. 56:** Celková kvalita života 24 měsíců po skončení léčby (n=26).

V hodnocení specifických příznaků kvality života v 24 měsících od skončení léčby nenastaly žádné závažné změny. Mírné zhoršení je zaznamenáno u polykání a vazkých slin. Nadále hodnotí pacienti jako nejzávažnější obtíže spojené s xerostomií a obtíže v oblasti sexuálních funkcí. Celkové skóre příznaků se jen mírně zhoršilo z 26% na 29%. Skóre jednotlivých parametrů kvality života ukazuje **Tab. 57**.

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,62   | 21%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,97   | 32%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,98   | 33%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,95   | 32%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,84   | 28%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,44   | 15%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,58   | 53%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,15   | 38%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,38   | 46%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,92   | 64%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,58   | 53%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,81   | 27%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,31   | 31%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,19   | 19%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,08   | 8%    |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,12   | 12%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,27   | 27%   |

**Tab. 57:** Hodnocení specifických příznaků 24 měsíců po skončení léčby (n=26).

### 36 měsíců po skončení léčby:

Oproti předchozímu hodnocení nedochází k výrazným změnám v celkové kvalitě života. Z příznaků nadále dominuje nespavost, slabost a nechutenství. Skóre pro jednotlivé specifické parametry kvality života ukazuje **Tab. 58**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo 64%, 86% a 17%.

V hodnocení specifických příznaků rovněž nenastaly žádné výrazné změny ve srovnání s předchozím hodnocením. Dominují obtíže při xerostomii a s otevíráním úst. Zlepšení je referováno v sexuální oblasti. Žádný z pacientů již nezaznamenal hmotnostní úbytek. Celkové skóre příznaků se zlepšilo na 25%. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 59**.

Porovnání skóre kvality života v jednotlivých časových obdobích uvádí **Tab. 60** a **Tab. 61**.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 4,76   | 64%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,56   | 81%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,67   | 78%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,50   | 83%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,55   | 82%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,45   | 85%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,83   | 28%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,14   | 5%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,45   | 15%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,52   | 17%   |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,86   | 29%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,62   | 21%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,05   | 2%    |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,19   | 6%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,86   | 29%   |

**Tab. 58:** Celková kvalita života 36 měsíců po skončení léčby (n=21).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,60   | 20%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 2,04   | 35%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,74   | 25%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,87   | 29%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,62   | 21%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,38   | 13%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,02   | 34%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,10   | 37%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,50   | 51%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,76   | 59%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,14   | 38%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,76   | 25%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,52   | 17%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,24   | 24%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,24   | 24%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,14   | 14%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,00   | 0%    |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,33   | 33%   |

**Tab. 59:** Hodnocení specifických příznaků 36 měsíců po skončení léčby (n=21).

| Parametr          | Před RT | Konec RT | 6 měsíců | 12 měsíců | 24 měsíců | 36 měsíců |
|-------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Celková kvalita   | 60      | 44       | 60       | 63        | 63        | 64        |
| <b>Funkce %</b>   |         |          |          |           |           |           |
| Tělesné funkce    | 87      | 61       | 79       | 81        | 77        | 81        |
| Zvládnání rolí    | 75      | 49       | 75       | 85        | 79        | 78        |
| Emoční funkce     | 81      | 65       | 80       | 81        | 79        | 83        |
| Kognitivní funkce | 92      | 63       | 86       | 85        | 76        | 82        |
| Sociální funkce   | 68      | 53       | 75       | 78        | 81        | 85        |
| <b>Příznaky %</b> |         |          |          |           |           |           |
| Slabost           | 25      | 51       | 33       | 28        | 27        | 28        |
| Nauzea/vomitus    | 3       | 35       | 4        | 4         | 4         | 5         |
| Bolest            | 15      | 41       | 19       | 18        | 16        | 15        |
| Dušnost           | 9       | 29       | 12       | 18        | 17        | 17        |
| Nespavost         | 21      | 43       | 30       | 28        | 26        | 29        |
| Nechutenství      | 19      | 62       | 28       | 24        | 23        | 21        |
| Zácpa             | 8       | 19       | 13       | 8         | 5         | 2         |
| Průjem            | 8       | 16       | 2        | 4         | 6         | 6         |
| Finanční problémy | 35      | 39       | 44       | 27        | 22        | 29        |

**Tab. 60:** Porovnání skóre celkové kvality života v jednotlivých časových obdobích.  
Pozn.: RT=radioterapie.

| Parametr              | Před RT | Konec RT | 6 měsíců | 12 měsíců | 24 měsíců | 36 měsíců |
|-----------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Bolest                | 15%     | 46%      | 20%      | 17%       | 21%       | 20%       |
| Polykání              | 14%     | 63%      | 33%      | 26%       | 32%       | 35%       |
| Zhoršení chuti, čichu | 15%     | 26%      | 31%      | 30%       | 33%       | 25%       |
| Zhoršení mluvy        | 11%     | 44%      | 34%      | 28%       | 32%       | 29%       |
| Jídlo ve společnosti  | 10%     | 34%      | 34%      | 28%       | 28%       | 21%       |
| Kontakt s lidmi       | 16%     | 44%      | 17%      | 11%       | 15%       | 13%       |
| Sexuální funkce       | 43%     | 62%      | 52%      | 40%       | 53%       | 34%       |
| Chrup                 | 9%      | 26%      | 38%      | 44%       | 38%       | 37%       |
| Otevření úst          | 33%     | 55%      | 38%      | 46%       | 46%       | 51%       |
| Suchost v ústech      | 17%     | 45%      | 59%      | 62%       | 64%       | 59%       |
| Vazké sputum          | 14%     | 58%      | 50%      | 42%       | 53%       | 38%       |
| Kašel                 | 23%     | 34%      | 27%      | 23%       | 27%       | 25%       |
| Ztráta pocitu zdraví  | 23%     | 53%      | 28%      | 27%       | 26%       | 17%       |
| Léky proti bolesti    | 26%     | 74%      | 26%      | 23%       | 31%       | 24%       |
| Potravinové doplňky   | 31%     | 60%      | 37%      | 15%       | 19%       | 24%       |
| Sonda                 | 9%      | 80%      | 34%      | 0%        | 8%        | 14%       |
| Úbytek hmotnosti      | 26%     | 89%      | 29%      | 15%       | 12%       | 0%        |
| Nárůst hmotnosti      | 43%     | 3%       | 37%      | 58%       | 27%       | 33%       |

**Tab. 61:** Porovnání skóre specifických příznaků v jednotlivých časových obdobích.  
Pozn.: RT=radioterapie.

### III.3. Diskuse

Radikální chirurgický výkon, následovaný pooperační radioterapií, byl tradičním standardním léčebným přístupem u pacientů s lokoregionálně pokročilým nebo rizikovým karcinomem hlavy a krku. Ve snaze zlepšit léčebné výsledky, je tento léčebný algoritmus rozšířen o konkomitantní chemoterapii.

Randomizované studie EORTC 22931, RTOG 9501 a ARO 96-3 [89, 90, 94], testující příspěvek konkomitantní chemoterapie k pooperační radioterapii, poukázaly na benefit kombinované léčby ve zlepšení lokoregionální kontroly a v prodloužení celkového přežití. Tyto studie se lišily ve vstupních kritériích zařazených pacientů. Studie EORTC hodnotila pacienty s nádory rozsahu pT3/pT4 nebo pacienty s nádory menšího rozsahu za přítomnosti dalších rizikových faktorů (vícečetné uzlinové postižení, extrakapsulární propagace v metastaticky postižených lymfatických uzlinách, nedostatečné okraje resekátu, neuroinvasze, přítomnost nádorového trombu v cévách, nádory orofaryngu s uzlinovými metastázami oblasti IV/V). Studie RTOG zařadila pacienty s extrakapsulární propagací v metastaticky postižených lymfatických uzlinách, s nedostatečnými okraji resekátu nebo pacienty s vícečetným uzlinovým postižením. A konečně studie ARO randomizovala pacienty s nádory rozsahu pT3 a s nedostatečnými okraji resekátu nebo pacienty s nádory rozsahu pT4 nebo pacienty s 3 a více postiženými krčními uzlinami nebo extrakapsulární propagací mimo pouzdro postižených uzlin. Zatímco EORTC a RTOG studie testovaly účinnost samotné třítydenní cisplatinu, ve studii ARO byla cisplatinu podávána v kombinaci s 5-fluorouracilem. Všechny tyto studie prokázaly vyšší efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné za cenu nárůstu toxicity kombinované léčby. Odlišná vstupní kritéria pro zařazení pacientů stejně jako rozdíly v taktice provedené pooperační léčby mohou být příčinou některých rozdílných výsledků těchto randomizovaných studií.

Na rozdíl od výše uvedených randomizovaných studií, které testovaly vysokodávkovanou třítydenní cisplatinu, náš soubor podstoupil pooperační radiochemoterapii s týdenním režimem cisplatinu. V odborné literatuře dosud nebyly publikovány výsledky prospektivního hodnocení pooperační konkomitantní radiochemoterapie s týdenní aplikací cisplatinu v dávce 40 mg/m<sup>2</sup>. K podávání režimu jsme se rozhodli z důvodů předpokládané snížené akutní toxicity při zachování efektivitu radiochemoterapie, na podkladě našich zkušeností s tímto režimem z jiných nádorových lokalizací. Naším cílem bylo zhodnotit toleranci, toxicitu a účinnost týdenního režimu cisplatinu 40 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s konvenčně frakcionovanou

radioterapií u souboru pacientů léčených podle jednotného protokolu v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce.

Compliance radioterapie byla excelentní (96%). Pouze jeden pacient nedokončil plánovanou dávku z důvodů toxicity. Prodloužení celkové doby ozařování oproti „ideální“ nepřerušované celkové době radioterapie bylo zaznamenáno u 79% pacientů, u většiny pacientů toto prodloužení nepřekročilo týden (91% pacientů  $\leq 7$  dnů prodloužení celkové ozařovací doby). Toxicita vlastní léčby byla příčinou jejího přerušování pouze u malého počtu pacientů. Naprostá většina přerušování byla v důsledku odstavky / poruchy ozařovače a státních svátků.

Compliance konkomitantní chemoterapie byla limitována. V RTOG, EORTC a ARO studiích byla chemoterapie podle plánu ukončena u 49%, 61% a 73%. V našem hodnocení pouze 29% pacientů ukončilo 6 cyklů týdenní cisplatiny. 5 cyklů odpovídající kumulativní dávce  $200 \text{ mg/m}^2$  dokončilo 59% pacientů (EORTC 66%, RTOG 84%) a tento počet týdenních aplikací se ukazuje jako limitující pro většinu pacientů. Nejčastějším důvodem předčasného ukončení chemoterapie byla v našem souboru hematologická toxicita. Oproti experimentálním ramenům výše uvedených randomizovaných studií, byla tedy u našeho souboru dávková intenzita cisplatiny nižší. V randomizovaných studiích [89, 90] 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 celkové dávky radioterapie ani počtu sérií chemoterapie na sledované parametry.

Zásadním problémem kombinované léčby radioterapií a chemoterapií je nárůst akutní radiační a systémové toxicity. S režimem naší studie byla toxicita léčby vysoká, ale léčebně zvládnutelná. Závažná akutní toxicita 3. - 4. stupně pozorována u 74% pacientů našeho souboru (**Příloha VI**). Porovnáním s referovanou toxicitou experimentálních ramen obou zásadních klinických studií s třítýdenní cisplatinou v monochemoterapii jsme nezaznamenali významné rozdíly (**Tab. 62** a **Tab. 63**). Výskyt slizniční toxicity 3. / 4. stupně (32% pacientů) byl obdobný jako ve studii RTOG (30%) a nižší než ve studii EORTC (41%), rovněž hematologická toxicita byla obdobná (neutropenie 3. / 4. stupně 19% oproti 13% u EORTC, 33% u RTOG studie). V našem souboru byl vyšší nárůst toxicity hltnu/jícnu (40% oproti referovaným 25% u RTOG studie).

Vysoký emetogenní potenciál třítýdenního režimu cisplatiny (12% EORTC, 20% RTOG) byl u našeho režimu téměř vyloučen (2% pacientů). Užitá premedikace dokázala utlumit nauzeu / vomitus u naprosté většiny léčených 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 může tento režim favorizovat stejně jako úplná absence těžké renální toxicity. V průběhu léčby jsme rovněž nezaznamenali žádné úmrtí pacienta (4 úmrtí u RTOG studie).

| Studie                 | Celkem | Sliznice | Kůže | Slinné žlázy | Hrtan | Hltan/jícen | GIT |
|------------------------|--------|----------|------|--------------|-------|-------------|-----|
| <b>EORTC 2293 [89]</b> | NR     | 41%      | NR   | NR           | NR    | NR          | NR  |
| <b>RTOG 9501 [90]</b>  | 77%    | 30%      | 7%   | 53%*         | 3%    | 25%         | 16% |
| <b>ÚRO</b>             | 74%    | 32%      | 18%  | 59%*         | 5%    | 40%         | 18% |

**Tab. 62:** Porovnání akutní toxicity 3. - 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen některých randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* \*=toxicita 2. stupně, GIT=horní gastrointestinální trakt, NR=nereferováno.

| Studie                 | Hemat. | Leu | Neu | Hb | Trombo | Ledviny | N/V |
|------------------------|--------|-----|-----|----|--------|---------|-----|
| <b>EORTC 2293 [89]</b> | NR     | 16% | 13% | NR | NR     | NR      | 12% |
| <b>RTOG 9501 [90]</b>  | 38%    | 38% | 33% | 3% | 4%     | 3%      | 20% |
| <b>ÚRO</b>             | 34%    | 30% | 19% | 3% | 1%     | 0%      | 2%  |

**Tab. 63:** Porovnání akutní toxicity 3. - 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen některých randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* NR=nereferováno, Hemat.=celková hematologická toxicita, Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, Trombo=trombocyty, N/V=nauzea / vomitus.

Tíže a rozložení jednotlivých stupňů akutní toxicity se lišily v závislosti na používané technice radioterapie. Užití konformních technik vedlo ke snížení lokální toxicity. Při užití IMRT byla redukována těžká mukozitida (z 36% resp. 33% na 24%) a kožní toxicita (z 19%



resp. 23% na 8%). Rovněž toxicita slinných žláz byla s IMRT významně snížena (z 67% resp. 59% na 48%). U 71 pacientů léčených ne-IMRT technikami bylo v průběhu léčby aplikováno radioprotektivum amifostin (95% pacientů léčených ne-IMRT technikami, **Příloha XV**). Ukazuje se tak, že radioprotektivní efekt IMRT na činnost slinných žláz v průběhu radioterapie je účinnější než radioprotektivní účinek amifostinu v kombinaci s užitím ne-IMRT ozařovacích technik radioterapie. Užití konformních technik vedlo rovněž ke snížení akutní oční toxicity, ušní toxicity a toxicity hltanu/jícnu. Překvapivé je zjištění, že pacienti léčení konformními technikami vykazovali i nižší stupeň systémové toxicity. U pacientů s vysokou lokální toxicitou radiochemoterapie dochází ke snadnějšímu prohloubení hyponutrice a hypohydratace, ať už v důsledku zhoršení 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. V našem souboru z celkového počtu 34 pacientů s hematologickou toxicitou 3. – 4. stupně byla mukozitida 3. – 4. stupně pozorována u 44%, 2. stupně u 56% pacientů. Xerostomie 2. stupně byla pozorována u 65% a jícnová / hltanová toxicita 3. – 4. stupně u 56% pacientů, 2. stupně u 35% pacientů se závažnou hematologickou toxicitou.

40% pacientů bylo v průběhu léčby zcela odkázáno na příjem prostřednictvím nutritivní sondy, 40% pacientů pak bylo schopno tolerovat nejvýše tekutou dietu. 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 / krátce po zahájení léčby a potřebu akcentace nutriční podpory u takto léčených pacientů.

Pozdní toxicita konkomitntní radiochemoterapie byla nízká, u většiny hodnocených parametrů nižší než v obou citovaných randomizovaných studiích (**Tab. 64, Příloha VII**).

1 rok po léčbě mělo zavedenou nutritivní sondu 15 pacientů, ale pouze u 2 z nich přetrvávala afágie s plnou dependencí na PEG. Tuhá resp. kašovitá dieta byla tolerována 1 rok po léčbě 86% pacientů. Naše výsledky poukazují na to, že profylaktické zavádění nutritivní sondy není spojeno s vyšším rizikem plné PEG dependence.

V průběhu poléčebného sledování jsme zaznamenali 6 případů osteoradionekrózy mandibuly, tedy počet vyšší než v EORTC a RTOG studii (3% resp. 2%), ale nijak nevybočující z údajů publikovaných v odborném tisku (2 - 15%). Za hlavní rizikové faktory

pro vznik osteoradionekrózy jsou považovány – věk, klinické stádium IV, pooperační radioterapie, celková dávka radioterapie, absence dentálních extrakcí před zahájením radioterapie [145-151]. U 5 z 6 pacientů se zachycenou osteoradionekrózou byl nádor ve IV. klinickém stádiu. Zvýšený výskyt osteoradionekróz 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).

| Studie                 | Sliznice | Kůže | Podkoží | Slinné žlázy | Hrtan | Hltan | Mícha | ORN |
|------------------------|----------|------|---------|--------------|-------|-------|-------|-----|
| <b>EORTC 2293 [89]</b> | NR       | NR   | 10%     | 14%          | 2%    | 10%   | NR    | 2%  |
| <b>RTOG 9501 [90]</b>  | 2%       | 3%   | 2%      | 4%           | 3%    | 10%   | 2%    | 3%  |
| <b>ÚRO</b>             | 0%       | 0%   | 6%      | 6%           | 0%    | 6%    | 0%    | 6%  |

**Tab. 64:** Porovnání pozdní toxicity 3. - 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen některých randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* NR=nereferováno, ORN=osteoradionekróza.

Náš soubor byl prognosticky vysoce nepříznivý, většina nádorů vykazovala některé známé rizikové faktory jako pokročilý rozsah nádoru (86% klinické stádium IV), nedostatečné okraje resekce (41%), pokročilé uzlinové postižení (62%), tedy charakteristiky, které soubor prognosticky znevýhodňují (**Příloha VIII**). I přesto, s ohledem na limitovanou délku poléčeného sledování, jsou výsledky srovnatelné s výsledky experimentálních ramen výše zmíněných randomizovaných studií. 2 leté celkové přežití bylo 64% resp. 71% ve studii RTOG resp. EORTC (v naší studii 64% ve 2,5 letech), 2 letá lokoregionální kontrola 60% resp. 78% (v naší studii 88% ve 2,5 letech), a 2 leté přežití bez známek onemocnění 54% resp. 63% (v naší studii 59% ve 2,5 letech). Krátkodobé výsledky tak týdenní režim favorizují. Je nutné mít napaměti, že mezi porovnávanými hodnoceními panuje určitá nerovnoměrnost z důvodů odlišných vstupních kritérií i taktiky léčby, která průkaznost takového závěru omezují (**Tab. 65**). Z univariační analýzy vzešlé statisticky významné proměnné ve vztahu ke kontrole onemocnění a přežití shrnuje **Tab. 66**.

| studie                 | n   | vstupní kritéria                         | R+  | režim CHT   | 2y LRC | 2y DFS | 2y OS |
|------------------------|-----|--|-----|-------------|--------|--------|-------|
| <b>EORTC 2004</b> [89] | 167 | pT3-4/ pT1-2 + N2-3/ ECE/R+/ neuro/angio | 31% | CDDP q3w    | 78%    | 63%    | 71%   |
| <b>RTOG 2004</b> [90]  | 231 | ≥ 2N+/ ECE/R+                            | 17% | CDDP q3w    | 60%    | 54%    | 64%   |
| <b>ARO 2006</b> [94]   | 214 | pT3 a R1/pT4/ ≥ 3N+/ ECE                 | NR  | CDDP+FU q3w | 86%    | 73%    | 80%   |
| <b>ÚRO</b>             | 100 | III/IV/R+                                | 41% | CDDP qw     | 88%*   | 59%*   | 64%*  |

**Tab. 65:** Porovnání efektivity léčby našeho souboru a experimentálních ramen některých randomizovaných studií.

*Pozn.:* \*=2,5 roční data, CHT=chemoterapie, LRC=lokoregionální kontrola, OS=celkové přežití, DFS=přežití bez nemociR+=neradikální výkon, ECE=extrakapsulární propagace.

| 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   |

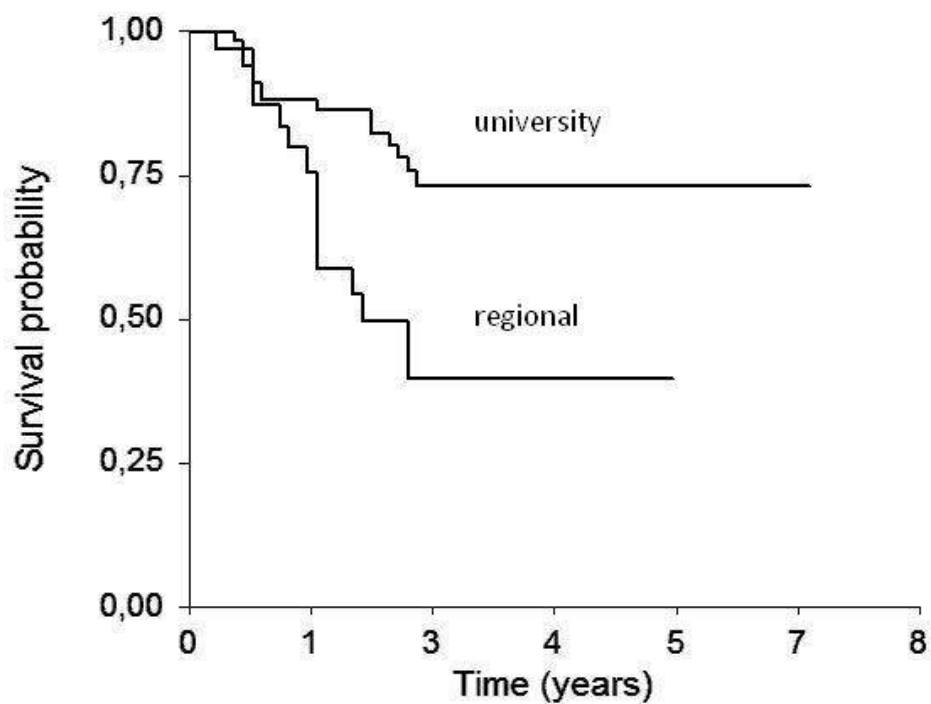
**Tab. 66:** Statisticky významné prognostické faktory – univariační analýza.

Jedním z nejrizikovějších faktorů pro ztrátu lokoregionální kontroly je nedostatečná radikalita chirurgického výkonu [152,153]. Analýza studií EORTC a RTOG ukázala, že pozitivní okraje resekce spolu s extrakapsulární propagací v metastaticky postižených uzlinách jsou nejzávažnější negativní prognostické faktory [93]. V některých retrospektivních hodnoceních [154-156] byl zaznamenán vztah mezi vyšší dávkou a dosaženými výsledky v případech pozitivních resekčních okrajů. V našem hodnocení se pozitivita resekčních okrajů neukázala ani v univariační analýze jako důležitý prognostický faktor pro lokoregionální kontrolu nebo přežití. Vyšší dávka záření u pacientů po R+ resekci v kombinaci s konkomitantní radiochemoterapií proto toto riziko činí méně naléhavým.

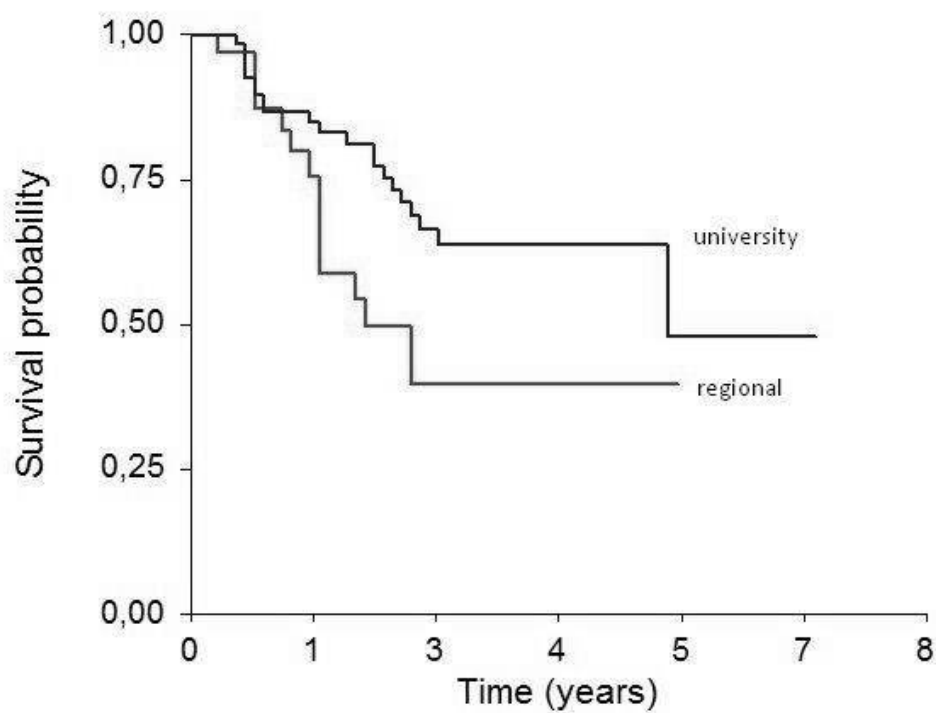
Některé studie referovaly o negativním dopadu prodlouženého intervalu mezi chirurgickým výkonem a zahájením radioterapie na léčebnou prognózu [157,158]. Prodloužení čekací doby

na radioterapii je spojeno se signifikantně nižší lokoregionální kontrolou a celkovým přežitím. V našem souboru pouze polovina pacientů zahájila radioterapii do 8 týdnů po provedení chirurgického výkonu. Přesto interval mezi chirurgickým výkonem a radioterapií nebyl shledán jako důležitý prognostický faktor ovlivňující lokoregionální kontrolu nebo přežití. Prodloužení tohoto intervalu za přítomnosti konkomitantní chemoterapie tak nemusí být zásadní.

Ze všech statisticky významných prognostických faktorů z univariační analýzy (pohlaví, nikotinismus, pN-staging, klinické stádium, perineurální invaze, lymfangio/angioinvaze, statut centra) se pouze statut léčebného centra prokázal jako významný nezávislý faktor s dopadem na celkové přežití. Některé práce demonstrovaly vztah mezi centrem a dosaženými výsledky u nádorů různých lokalizací, bohužel v oblasti léčby karcinomu hlavy a krku jsou tyto zprávy sporé [159-162]. V našem souboru byl iniciální chirurgický výkon prováděn jak v univerzitních centrech, tak na ORL odděleních regionálních zdravotnických zařízení a právě status zdravotnického zařízení (univerzitní nebo regionální) výrazně nezávisle koreloval s přežitím pacientů léčených pooperační radiochemoterapií (**Graf 17**, **Graf 18**), tedy výsledek, který u pooperační radiochemoterapie dosud nebyl publikován. Pro tento jev neznáme jasné vysvětlení. Procento pacientů s dostatečnými resekčními okraji se mezi oběma skupinami léčebných center lišilo jen minimálně (regionální nemocnice 55%, univerzitní centra 58%), obdobně procento lokoregionálních recidiv bylo mezi oběma skupinami center obdobné (regionální 9%, univerzitní 10%). Naše hodnocení ukázalo, že typ centra, kde pacienti podstoupili iniciální chirurgický výkon, bylo nezávislým prognostickým faktorem nikoli pro lokoregionální kontrolu, ale pro přežití. Procento úmrtí spojených s progresí základního onemocnění bylo shodné v obou skupinách (12%), proto 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 karcinmem hlavy a krku, svou roli může sehrát i snížená dostupnost lékařské péče v těchto lokalitách. Nelze vyloučit ani možnost horší kvality histopatologického vyšetření na menších regionálních pracovištích.

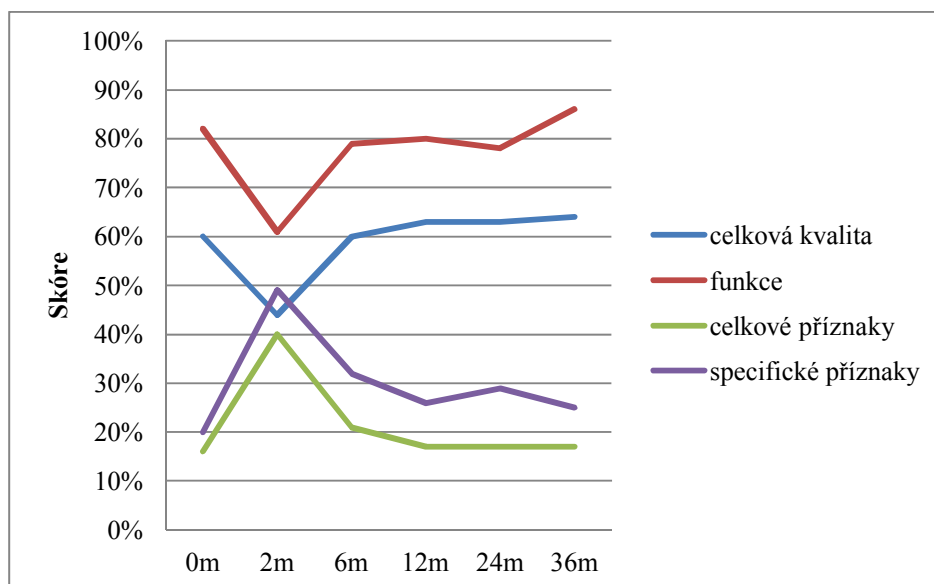


**Graf 17:** Celkové přežití pacientů operovaných v regionálních a univerzitních centrech.



**Graf 18:** Přežití bez nemoci pacientů operovaných v regionálních a univerzitních centrech.

Kvalita života před zahájením léčby byla poměrně vysoká a to i přes to, že téměř třetina pacientů podstoupila před radiochemoterapií úplné odstranění laryngu. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 60%, 82% a 16%; celkové skóre tíže specifických příznaků před zahájením léčby bylo 20%. V průběhu léčby dochází k výraznému zhoršení ve všech parametrech kvality života. K původním hodnotám před zahájením léčby se stav vrací po 6 – 12 měsících po jejím skončení (**Graf 19**). 12 měsíců po skončení léčby je celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků 63%, 80% a 17%; celkové skóre příznaků je 26%.



**Graf.19:** Porovnání skóre kvality života v jednotlivých časových obdobích.

## **IV. DEFINITIVNÍ RADIOCHEMOTERAPIE S TÝDENNÍM REŽIMEM CISPLATINY**

### **IV.1. Metodika a soubor pacientů**

Do hodnocení byli zařazeni pacienti s histologicky ověřeným karcinomem hlavy a krku (kromě karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin) klinického stádia II - IV, bez vzdálených metastáz. Podmínkou zařazení byl dobrý celkový výkonnostní stav (Karnofsky performance status  $\geq 70\%$ ). Před zahájením léčby byl vyžadován písemný informovaný souhlas.

#### **IV.1.1. Cíle**

- Iniciální odpověď vyjádřená procentuálním zastoupením iniciálních kompletních remisí (CR), parciálních remisí (PR), stacionárního onemocnění (SD) a progresí onemocnění (PD).
- Celkové přežití vyjádřené pravděpodobností 2 letého celkového přežití při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Lokoregionální kontrola vyjádřená pravděpodobností 2 leté lokální a regionální kontroly při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Doba do progresu vyjádřená pravděpodobností 2 leté lokoregionální a distanční kontroly při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Přežití bez známek onemocnění vyjádřené pravděpodobností 2 letého přežití bez příznaků onemocnění při mediánu follow-up  $\geq 24$  měsíců.
- Akutní toxicita – vyjádřená procentuálním zastoupením jednotlivých sledovaných typů akutní radiační a systémové toxicity podle mezinárodních klasifikačních kritérií.
- Pozdní toxicita vyjádřená procentuálním zastoupením jednotlivých sledovaných typů pozdní radiační toxicity podle mezinárodních klasifikačních kritérií.
- Univariační a multivariační analýza zvolených proměnných potenciálně ovlivňujících výsledky léčby.
- Kvalita života vyjádřená hodnotou skóre podle metodiky mezinárodních standardizovaných dotazníků u podskupiny pacientů souboru.

#### **IV.1.2. Kritéria zařazení**

- Dosud neléčený vzdáleně nemetastazující karcinom hlavy a krku.
- Iniciální chirurgický výkon umožněn pouze ve formě krční disekce bez resekce primárního nádoru.
- Klinické stádium II-IV.
- Věk  $\geq 18$  let.
- Uspokojivé hematologické parametry (počet neutrofilních leukocytů  $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ , počet trombocytů  $\geq 100 \cdot 10^9/l$ , hemoglobin  $\geq 90$  g/l).
- Uspokojivé renální parametry (clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min).
- KPS  $\geq 70\%$ .
- Souhlas pacienta s provedením léčby.

#### **IV.1.3. Kritéria vyřazení**

- Karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin nebo karcinom kůže metastazující do krčních uzlin.
- Chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění primárního nádoru.
- Recidivující karcinom po předchozí chirurgické nebo radiační léčbě.
- Klinické stádium I.
- Neuspokojivé hematologické a renální parametry.
- Synchronní duplicitní zhoubný nádor (kromě synchronního karcinomu hlavy a krku nebo karcinomu kůže nebo karcinomu in situ čípku děložního) nebo duplicitní zhoubný nádor po kurativní léčbě  $\leq 6$  měsíců v kompletní remisi.
- KPS  $< 70\%$ .
- Závažné interní / psychiatrické onemocnění neumožňující radikální radioterapii nebo konkomitantní chemoterapii s cisplatinou.
- Těhotná nebo kojící pacientka.
- Nesouhlas pacienta s léčbou.

#### **IV.1.4. 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.

#### **IV.1.5. Léčba**

*Chirurgie:* Chirurgický výkon byl omezen na bioptickou verifikaci primárního nádoru případně postižených uzlin. Umožněno bylo rovněž zařazení pacientů, u kterých byla provedená krční disekce bez resekcce primárního nádoru.

*Radioterapie:* Zevní radioterapie do celkové dávky 70 Gy 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 povinně imobilizováni termoplastickými maskami v supinační poloze. Povoleny byly 2D-radioterapie, 3D-konformní radioterapie a IMRT. Cílové objemy byly definovány pomocí plánovacího CT. Iniciální cílový objem zahrnoval všechny oblasti rizika subklinického šíření - primární nádor a postižené lymfatické uzliny a uzlinové oblasti k elektivnímu ozáření podle institucionálního protokolu pro různé primární lokalizace nádorů (ve většině případů uzlinové oblastí Ib – V + retrofaryngeální oboustranně). V další fázi zahrnoval pouze primární nádor + postižené lymfatické uzliny.

*Chemoterapie:* Intravenózní systémová chemoterapie byla aplikována režimem cisplatina v monochemoterapii 40 mg/m<sup>2</sup> 1 x týdně. Chemoterapie byla podávána v hydratačním režimu s antiemetickou profylaxí. Profylaxe sestávala ze setronových antiemetik (ondasetron nebo granisetron), dexamethasonu a metoclopramidu. Před každým podáním chemoterapie byly hodnoceny hematologické a renální parametry. Plánovaný počet sérií chemoterapie byl 7. U pacientů s karcinomem nazofaryngu klinického stádia II - IV byla podána adjuvantní chemoterapie v kombinaci cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup>) a 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup>/4d). Adjuvantní chemoterapie byla zahájena v intervalu  $\geq 28$  dnů po skončení radiochemoterapie v závislosti na celkovém stavu a hematologických parametrech. Chemoterapie byla podávána v hydratačním režimu s antiemetickou profylaxí. Profylaxe sestávala ze setronových antiemetik (ondasetron nebo granisetron), dexamethasonu a metoclopramidu. Před každým podáním chemoterapie byly hodnoceny hematologické a renální parametry. Plánovaný počet

sérií adjuvantní chemoterapie byl 3 v intervalu 3-4 týdnů. Pokud celkový stav, laboratorní parametry nebo jiné skutečnosti neumožnily zahájení adjuvantní léčby  $\leq 90$  dnů od skončení radiochemoterapie, chemoterapie nebyla podána.

*Podpůrná léčba:* S ohledem na předpokládanou toxicitu bylo pacientům doporučeno zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie, při nemožnosti jejího zavedení pak inzerce jiného typu nutritivní sondy (klasická gastrostomie, nazogastrická sonda). 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. Pacienti byli hospitalizováni v průběhu celé léčby s výjimkou víkendových dnů a oficiálních svátků.

*Toxicita léčby:* Akutní toxicita radiační léčby byla hodnocena užitím kritérií RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [138] 1 x týdně v průběhu léčby a dále v rámci poléčebného sledování sledování  $\leq 90$  dnů po skončení radioterapie; sledována byla toxicita slizniční, kožní, toxicita slinných žláz, očí, uší, hrtanu, hltanu/jícnu a gastrointestinální toxicita. Akutní toxicita systémové léčby byla hodnocena užitím kritérií NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) verze 3.0 [139]. Pozdní toxicita byla hodnocena užitím RTOG/EORTC kritérií (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer) při každé kontrole v rámci poléčebného sledování  $> 90$  dnů po skončení radiochemoterapie) [140]. Akutní bolest byla hodnocena WHO kritérii hodnocení bolesti [141]. Akutní toxicita byla zaznamenávána do preformovaných formulářů hodnocení akutní toxicity (**Příloha I**), které byly zakládány do dokumentace pacienta, pozdní toxicita byla zaznamenávána do běžné dokumentace pacienta v rámci poléčebného sledování.

*Poléčebné sledování:* Pacienti byli sledováni 1 a 3 měsíce po skončení léčby a dále každé 3 měsíce v průběhu prvních 12 měsíců, každé 4 měsíce v průběhu druhých 12 měsíců, každých 6 měsíců v následujících 3 letech a poté jednou ročně. Kontroly probíhaly v Ústavu radiační onkologie onkologem a ORL specialistou, v individuálních případech v součinnosti s ORL specialisty na spádových pracovištích.

#### IV.1.6. Statistické zhodnocení

Sledované parametry byly zadávány v programu Microsoft Office Excel. Zadávány byly tyto údaje: pořadové číslo, jméno, rodné číslo, hlavní číslo (tzn. identifikační číslo v databázi ÚRO), pohlaví, forma léčby (ambulantní, nemocniční), anatomická lokalizace, kód MKN, hlavní diagnóza, cTNM staging, (cTpNM staging v případě provedené krční disekce), klinické stádium, histologický typ, histopatologický kód, číslo histologie, datum histologie, podrobný histologický nálezn, grading, onkologická rodinná anamnéza, závažné komorbidity, počátek a forma příznaků, konzumce nikotinu, alkoholu a drog, zaměstnání, výsledky klinického vyšetření a zobrazovacích metod (pro případnou reklasifikaci při změně TNM systému), typ chirurgického výkonu na krčních uzlinách (byl-li proveden), datum a místo chirurgického výkonu na krčních uzlinách (byl-li proveden), datum zahájení a ukončení radioterapie, celková doba radioterapie, celková dávka radioterapie, technika radioterapie, energie ozařovače, režim chemoterapie, datum ukončení chemoterapie, počet sérií chemoterapie, jednotlivé dávky chemoterapie, akutní toxicita radiochemoterapie, podpůrná léčba (aplikace radioprotektiv, růstových faktorů, transfúzí, nutriční sonda), iniciální výsledek léčby  $\leq 3$  měsíců po skončení léčby, data follow-up (výsledky a pozdní toxicita), datum a typ případného relapsu, datum a příčina úmrtí.

Potencionální délka follow-up byla počítána od data zahájení radiochemoterapie k datu hodnocení (31. srpna 2009) pro všechny pacienty. Data pro celkové přežití, lokoregionální kontrolu, dobu do progresu a přežití bez nemoci byla analyzována podle technik Kaplan-Meiera s 95% confidence intervalem (CI). Iniciální odpověď na protinádorovou léčbu byla hodnocena podle WHO kritérií do 3 měsíců po skončení radiochemoterapie [163]. Celkové přežití bylo definováno jako doba k úmrtí z jakékoli příčiny. Lokoregionální kontrola byla definována jako doba k detekci prvního lokálního nebo regionálního selhání; v případě lokoregionální perzistence po radioterapii je jako datum selhání zvoleno datum ukončení radioterapie. Doba do progresu byla definována jako doba k detekci prvního lokálního nebo regionálního nebo distančního selhání. Přežití bez nemoci bylo definováno jako doba k úmrtí z jakékoli příčiny nebo k detekci prvního lokálního nebo regionálního nebo distančního selhání.

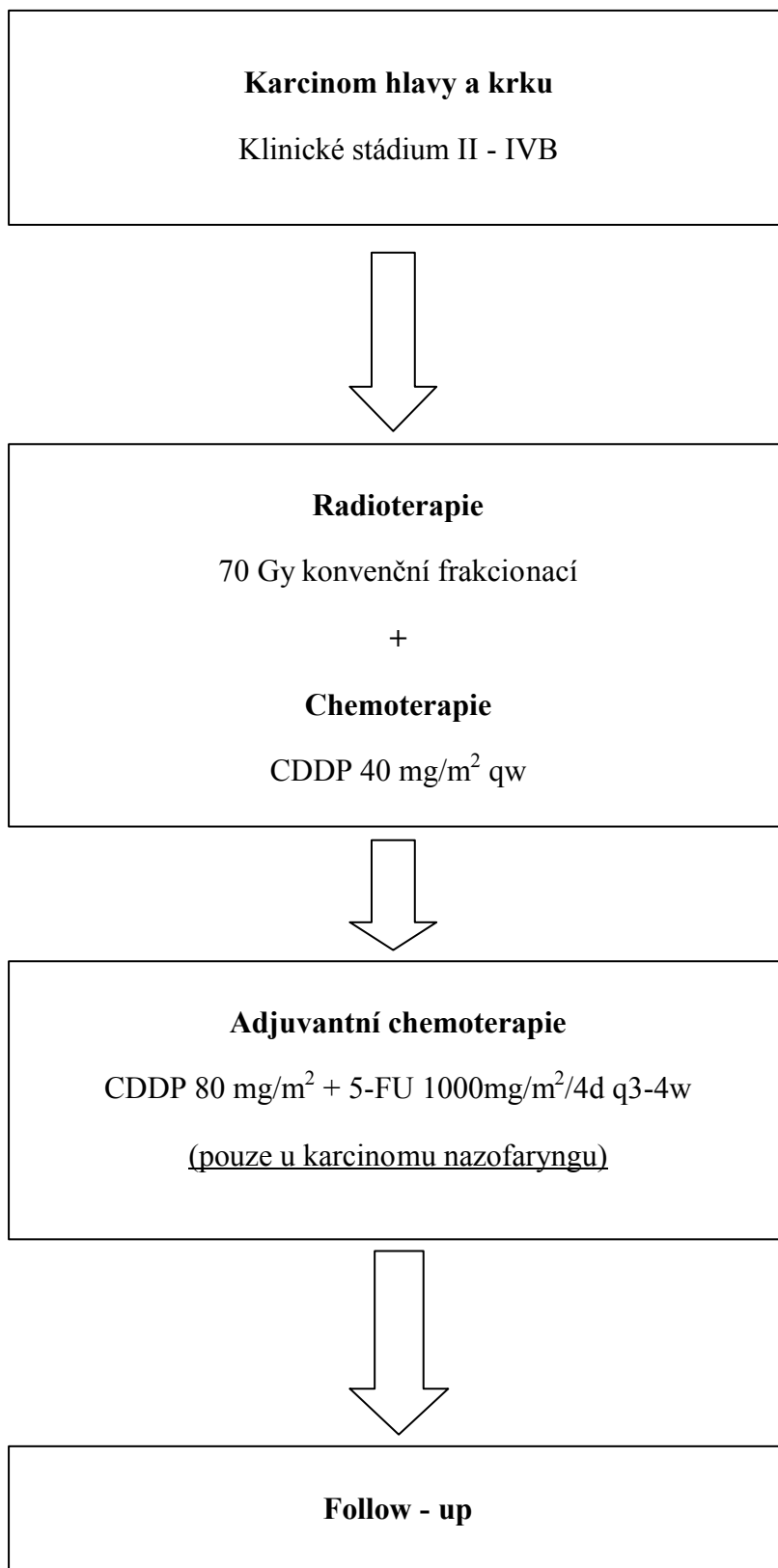
Univariační a multivariační regresní analýza byla provedena s cílem zhodnocení zvolených prognostických faktorů potencionálně spjatých s celkovým přežitím, lokoregionální kontrolou, dobou do progresu a přežitím bez nemoci. V univariační analýze byl užít log-rank

test, v multivariační pak Coxova regrese. Aplikována byla hladina významnosti  $p < 0,05$ . Analyzovány byly – věk, nikotinismus, denní konzumace alkoholu, počet závažných komorbidit (**Příloha II**), klinické stádium, T- klasifikace, N-klasifikace (pN-klasifikace v případě provedené krční disekce), grading, provedení krční disekce, celková doba radioterapie, celková dávka radioterapie, počet cyklů konkomitantní chemoterapie, úbytek hmotnosti v průběhu léčby, doba zavedené nutritivní sondy.

#### **IV.1.7. Hodnocení kvality života**

U podskupiny pacientů bylo provedeno globální hodnocení kvality života pomocí EORTC Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 verze 3.0 [142] (**Příloha III**), specifické hodnocení kvality života pro pacienty s nádory hlavy a krku pomocí EORTC QLQ-H&N35 verze 3.0 [143] (**Příloha IV**). Dotazníky byly vyplňovány pacienty před zahájením léčby, v posledním týdnu léčby a dále v 6 měsících, 12 měsících, 24 měsících a 36 měsících po skončení léčby. Do konečného hodnocení byli zařazeni pacienti, kteří úspěšně vyplnili nejméně: vstupní hodnocení před zahájením léčby, hodnocení v posledním týdnu léčby a dále nejméně jedno hodnocení  $> 3$  měsíce od skončení léčby. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života bylo stanoveno lineární transformací podle metodiky EORTC. Vyšší skóre pro fyzickou výkonnost, celkový zdravotní stav a jednotlivé příznaky reprezentuje vyšší úroveň funkcí, kvality života, ale rovněž i závažnosti příznaků.

Schéma léčebného protokolu ukazuje **Graf 20**.

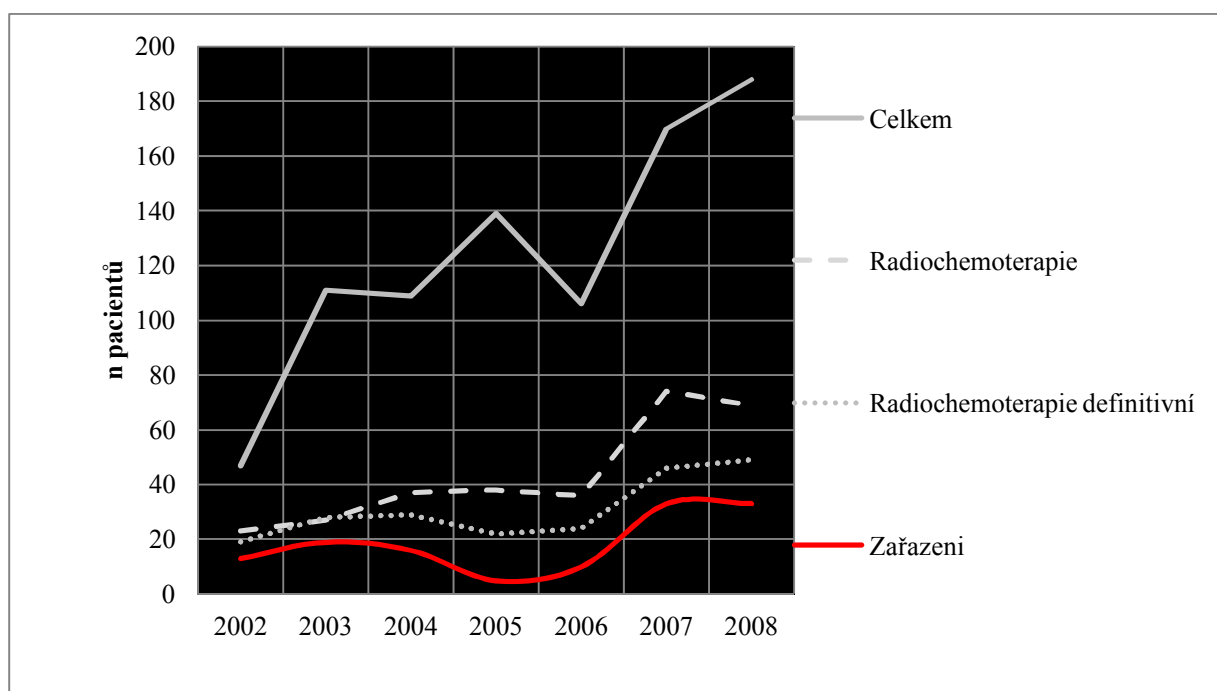


**Graf 20:** Schéma léčebného protokolu.

## IV.2. Výsledky

### IV.2.1. Soubor pacientů

V období od února 2002 do srpna 2009 bylo v ÚRO léčeno 148 pacientů se 149 karcinomy hlavy a krku, kteří splnili kritéria pro zařazení. Počet zařazených pacientů vzrůstal úměrně s postupným nárůstem celkového počtu pacientů s diagnózou karcinomu hlavy a krku léčených v ÚRO (**Graf 21, Tab. 67**). Výjimku tvořil pokles v roce 2006, kdy byl počet léčených pacientů regulován z důvodů nedostatečných kapacit při obměně ozařovací techniky.



| Rok    | Celkem | Radiochemoterapie | Definitivní radiochemoterapie | Zařazení |
|--------|--------|-------------------|-------------------------------|----------|
| 2002   | 47     | 23                | 19                            | 13       |
| 2003   | 111    | 27                | 28                            | 19       |
| 2004   | 109    | 37                | 29                            | 16       |
| 2005   | 139    | 38                | 22                            | 5        |
| 2006   | 106    | 36                | 24                            | 10       |
| 2007   | 170    | 74                | 46                            | 33       |
| 2008   | 188    | 69                | 49                            | 33       |
| 2009   | 102    | 48                | 28                            | 19       |
| celkem | 972    | 352               | 245                           | 148      |

**Graf 21, Tab. 67:** Pacienti s karcinomem hlavy a krku léčení v ÚRO ve sledovaném období.  
*Pozn.:* údaje pro rok 2002 jsou vztaženy k období počátku hodnocení: únor–prosinec 2002, údaje pro rok 2009 jsou vztaženy k období ke konci hodnocení: leden–srpen 2009.

V časovém období, ve kterém probíhalo zařazení pacientů, bylo v ÚRO léčeno definitivní radiochemoterapií pro karcinom hlavy a krku 245 pacientů. 97 pacientů nesplňovalo kritéria zařazení (**Tab. 68**). 1 pacient byl ztracen z poléčeného sledování, poslední vyšetření absolvoval v odstavu 10 měsíců od skončení léčby.

| Důvod vyřazení   | n  |
|--|----|
| Odlíšné složení konkomitantní chemoterapie               | 4  |
| Odlíšný režim konkomitantní chemoterapie s cisplatinou   | 21 |
| Neoadjuvantní + konkomitantní chemoterapie               | 15 |
| Odlíšná frakcionace radioterapie                         | 17 |
| Metastázy do krčních uzlin z neznámého primárního zdroje | 18 |
| Recidiva po předchozím chirurgickém výkonu               | 9  |
| Reiradiace pro recidivu v terénu předchozí radioterapie  | 11 |
| Paliativní záměr   | 2  |
| Celkem   | 97 |

**Tab. 68:** Pacienti nezařazení do hodnocení.

Ve sledovaném souboru převažovali muži (poměr muži/ženy ~ 6/1). Věkové rozmezí, vztažené k datu zahájení radioterapie, bylo 19 - 76 let (medián 56, průměr 55,41). Nejvíce pacientů bylo zastoupeno ve věkovém rozmezí 51 – 60 let. Základní demografické údaje udává **Tab. 69**.

| Věk (roky)                        | n        | %    |
|-----------------------------------|----------|------|
| medián 56 (19-76)<br>průměr 55,41 |          |      |
| 0 – 40                            | 6        | 4%   |
| 41 – 50                           | 29       | 19%  |
| 51 – 60                           | 63       | 43%  |
| 61 – 70                           | 47       | 32%  |
| ≥ 71                              | 3        | 2%   |
| Celkem                            | 148      | 100% |
| <b>Muži/ženy</b>                  | 127 / 21 |      |

**Tab. 69:** Demografické údaje sledovaného souboru.

V rodinné anamnéze jsme zaznamenali výskyt zhoubného nádoru u příbuzných 1. a 2. linie u 65 pacientů (44%). Celkem bylo u příbuzných 1. a 2. linie zaznamenáno 87 zhoubných nádorů (**Tab. 70**). Převažovaly nádory plic, následovány nádory ORL oblasti a kolorektálním karcinomem.

| Zhoubné nádory v RA | n zhoubných nádorů v RA | %    |
|---------------------|-------------------------|------|
| Plice               | 14                      | 16%  |
| ORL                 | 12                      | 14%  |
| Tlusté střevo       | 12                      | 14%  |
| Prs                 | 11                      | 13%  |
| Gynekologické       | 8                       | 9%   |
| Žaludek             | 7                       | 8%   |
| Žlučník             | 4                       | 5%   |
| Ledviny             | 3                       | 3%   |
| CNS                 | 3                       | 3%   |
| Hematologické       | 3                       | 3%   |
| Pankreas            | 2                       | 2%   |
| Prostata            | 1                       | 1%   |
| Neurčeno            | 7                       | 8%   |
| Celkem              | 87                      | 100% |

**Tab. 70:** Zhoubné nádory v rodinné anamnéze.

*Pozn.:* RA=rodinná anamnéza.

Pouze třetina pacientů neudávala závažné onemocnění v osobní anamnéze. Většina pacientů (65%) byla léčena pro nejméně jednu závažnější komorbiditu (**Tab. 71**).

| Závažné komorbidity | n pacientů | %    |
|---------------------|------------|------|
| Žádná               | 52         | 35%  |
| 1 komorbidita       | 50         | 34%  |
| 2 komorbidity       | 25         | 17%  |
| 3 komorbidity       | 11         | 7%   |
| 4 komorbidity       | 5          | 3%   |
| 5 komorbidit        | 3          | 2%   |
| 6 komorbidit        | 1          | 1%   |
| 7 komorbidit        | 1          | 1%   |
| Celkem              | 148        | 100% |

**Tab. 71:** Závažné komorbidity.



Léčbu podstoupilo i 8 pacientů s duplicitními nádory, které byly v době zahájení radiochemoterapie v kompletní remisi. Jejich přehled udává **Tab. 72**.

|    | <b>Duplicitní nádor</b> | <b>Rozsah</b> | <b>Doba před RCHT (r)</b> | <b>Typ léčby</b> |
|----|-------------------------|---------------|---------------------------|------------------|
| 1. | Karcinom sigmoidu       | T3N0M0        | 2                         | CHIR             |
| 2. | Karcinom těla děložního | T2N0M0        | 3,5                       | CHIR + RT        |
| 3. | Non-Hodgkinský lymfom   | Neuvedeno     | 37                        | CHT + RT         |
| 4. | Karcinom prostaty       | Neuvedeno     | 10                        | CHIR + HRT       |
| 5. | Hodgkinský lymfom       | IBE           | 6                         | CHT + RT         |
| 6. | Karcinom plic           | Neuvedeno     | Neuvedeno                 | CHT + CHIR       |
| 7. | Karcinom prostaty       | Neuvedeno     | Neuvedeno                 | CHIR             |
| 8. | Karcinom plic           | T4N2M0        | 2                         | RT + CHT         |

**Tab. 72:** Duplicitní nádory ve sledovaném souboru.

*Pozn.:* CHIR=chirurgický zákrok, RCHT=radiochemoterapie, HRT=hormonoterapie, RT=radioterapie, CHT=chemoterapie.

Pacienti zastávali ve většině různé dělnické a řemeslnické profese (82%), vysokoškolského vzdělání dosáhly pouze 3% pacientů (**Tab. 73**).

| <b>Dosažené vzdělání</b> | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|-------------------|----------|
| Základní                 | 122               | 82%      |
| Středoškolské            | 15                | 10%      |
| Vysokoškolské            | 4                 | 3%       |
| Neuvedeno                | 7                 | 5%       |
| Celkem                   | 148               | 100%     |

**Tab. 73:** Stupeň dosaženého vzdělání

Většina pacientů byli kuřáci případně bývalí kuřáci. Tyto dvě skupiny tvořili 89% pacientů sledovaného souboru. Denní konzumaci alkoholu udávalo 61% pacientů (**Tab. 74**).

Dobu od počátku příznaků do první návštěvy lékaře pacienti udávali v rozmezí 1–24 měsíců (medián 2 měsíce, průměr 3,93 měsíce). Nejčastějšími prvními příznaky, které předcházely návštěvě lékaře, byly odynofagie (32%) a přítomnost rezistence zevně na krku (29%). Podrobné údaje o prvních příznacích ukazuje **Tab. 75**.

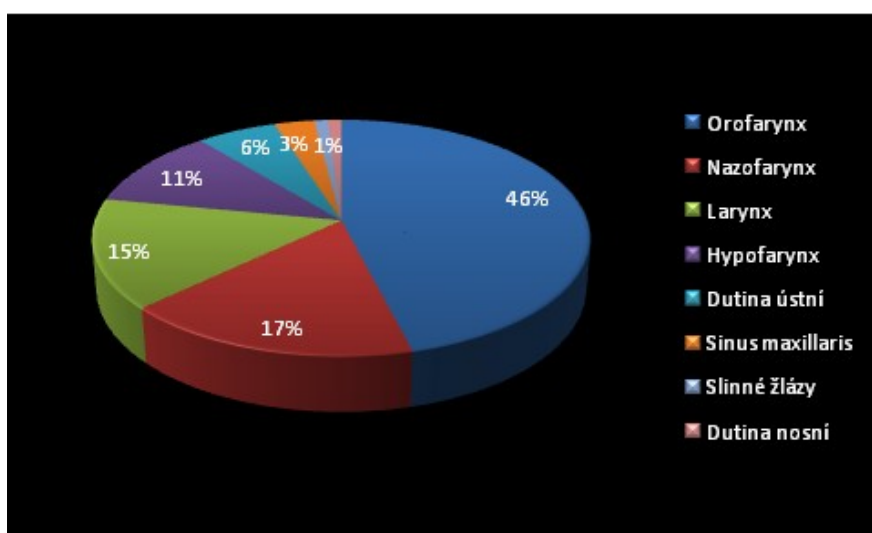
|   | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|---|-------------------|----------|
| <b>Kouření</b>                                  |                   |          |
| Chronický nikotinismus / exnikotinismus < 5 let | 112               | 76%      |
| Exnikotinismus ≥ 5 let                          | 19                | 13%      |
| Nekuřák   | 17                | 11%      |
| Celkem  | 148               | 100%     |
| <b>Alkohol</b>                                  |                   |          |
| Denní konzumpce                                 | 91                | 61%      |
| Příležitostná konzumpce                         | 47                | 32%      |
| Abstinence                                      | 9                 | 6%       |
| Neznámo   | 1                 | 1%       |
| Celkem  | 148               | 100%     |

**Tab. 74:** Nikotinismus a konzumpce alkoholu.

| <b>První příznaky</b>                              | <b>n pacientů</b>                              | <b>%</b> |
|--|--|----------|
| Odynofagie   | 47   | 32%      |
| Rezistence zevně na krku                           | 35   | 23%      |
| Dysfonie   | 19   | 13%      |
| Otalgie, zhoršení sluchu                           | 13   | 9%       |
| Dysfagie   | 12   | 8%       |
| Zhoršená průchodnost nosu                          | 4  | 3%       |
| Cizí těleso, vřed intraorálně                      | 3  | 2%       |
| Oční obtíže  | 2  | 1%       |
| Krvácení   | 2  | 1%       |
| Edém měkkých tkání                                 | 2  | 1%       |
| Dušnost  | 1  | < 1%     |
| Pálení v krku                                      | 1  | < 1%     |
| Sucho v krku                                       | 1  | < 1%     |
| Cefalgie   | 1  | < 1%     |
| Porucha čichu                                      | 1  | < 1%     |
| Výtok z nosu                                       | 1  | < 1%     |
| Sinusitis  | 1  | < 1%     |
| Zhoršení mluvy                                     | 1  | < 1%     |
| Neznámo  | 1  | < 1%     |
| Celkem   | 148  | 100%     |
| <b>Doba od počátku příznaků do návštěvy lékaře</b> | 1 – 24 měsíce<br>medián 2 měsíce (průměr 3,93) |          |

**Tab. 75:** První příznaky onemocnění.

Nejčastější lokalizací primárního nádoru byl orofarynx (46%), následovaly nádory nazofaryngu (17%), laryngu (15%), hypofaryngu (11%) a dutiny ústní (6%). Jeden pacient byl léčen pro duplicitní karcinom hlavy a krku – karcinom orofaryngu T3 a karcinom dutiny ústní T2. Podrobné informace o lokalizaci nádoru udává **Graf 22** a **Tab. 76**.



| Anatomická lokalizace | n nádorů | %    |
|-----------------------|----------|------|
| Orofarynx             | 68       | 46%  |
| Nazofarynx            | 25       | 17%  |
| Larynx                | 23       | 15%  |
| Larynx - glottis      | 15       | 10%  |
| Larynx – supraglottis | 8        | 5%   |
| Hypofarynx            | 17       | 11%  |
| Dutina ústní          | 9        | 6%   |
| Sinus maxillaris      | 5        | 3%   |
| Slinné žlázy          | 1        | <1%  |
| Dutina nosní          | 1        | <1%  |
| Celkem                | 149      | 100% |

**Graf 22, Tab. 76:** Lokalizace nádorů.

Soubor byl s ohledem na rozsah jednotlivých nádorů prognosticky vysoce nepříznivý s 80% pacientů s nádorem IV. klinického stádia (**Tab. 77**). Podrobné informace o rozsahu nádoru udává **Tab. 78**.

| n (%)         | T1      | T2       | T3       | T4       | Celkem     |
|---------------|---------|----------|----------|----------|------------|
| <b>N0</b>     | 0 (0%)  | 4 (3%)   | 3 (2%)   | 15 (10%) | 22 (15%)   |
| <b>N1</b>     | 4 (3%)  | 5 (3%)   | 4 (3%)   | 12 (8%)  | 25 (17%)   |
| <b>N2</b>     | 5 (3%)  | 13 (9%)  | 18 (12%) | 50 (34%) | 86 (58%)   |
| <b>N3</b>     | 1 (<1%) | 0 (0%)   | 2 (1%)   | 13 (9%)  | 16 (10%)   |
| <b>Celkem</b> | 10 (7%) | 22 (15%) | 27 (18%) | 90 (60%) | 149 (100%) |

**Tab. 77:** Staging nádorů.

| Rozsah                  | n nádorů | %    |
|-------------------------|----------|------|
| <b>T-staging</b>        |          |      |
| T1                      | 10       | 7%   |
| T2                      | 16       | 11%  |
| T2a                     | 4        | 3%   |
| T2b                     | 2        | 1%   |
| T3                      | 27       | 18%  |
| T4                      | 5        | 3%   |
| T4a                     | 74       | 50%  |
| T4b                     | 11       | 7%   |
| Celkem                  | 149      | 100% |
| <b>N-staging</b>        |          |      |
| N0                      | 22       | 15%  |
| N1                      | 25       | 17%  |
| N2                      | 15       | 10%  |
| N2a                     | 9        | 6%   |
| N2b                     | 30       | 20%  |
| N2c                     | 32       | 21%  |
| N3                      | 16       | 11%  |
| Celkem                  | 149      | 100% |
| <b>Klinické stádium</b> |          |      |
| II                      | 8        | 5%   |
| III                     | 23       | 15%  |
| IVA                     | 96       | 65%  |
| IVB                     | 22       | 15%  |
| Celkem                  | 149      | 100% |

**Tab. 78:** Rozsah nádorů.

U 103 pacientů byl primární nález shledán jako nerezekabilní z důvodů rozsahu. U 20 pacientů byl nález hodnocen jako resekabilní a primární radiochemoterapie byla volena z důvodů její preference pacientem. U 25 pacientů s karcinomem nazofaryngu byla radiochemoterapie volena jako metoda volby.

Ve vyšetřovaných biopsiích převažoval epidermoidní karcinom (91%). Dominovaly nádory se středním (42%) a nízkým (35%) stupněm diferenciaci. Histopatologické charakteristiky sledovaného souboru zachycuje **Tab. 79**.

| Histologická charakteristika | n pacientů | %    |
|------------------------------|------------|------|
| <b>Histologický typ</b>      |            |      |
| Epidermoidní                 | 136        | 91%  |
| Nediferencovaný              | 8          | 5%   |
| Karcinosarkom                | 2          | 1%   |
| Adenoskvamozní karcinom      | 1          | 1%   |
| Adenokarcinom                | 1          | 1%   |
| Mukoepidermoidní karcinom    | 1          | 1%   |
| Celkem                       | 149        | 100% |
| <b>Grading</b>               |            |      |
| G1                           | 18         | 12%  |
| G2                           | 62         | 42%  |
| G3/4                         | 53         | 35%  |
| Neznámo                      | 16         | 11%  |
| Celkem                       | 149        | 100% |

**Tab. 79:** Histopatologické charakteristiky nádorů.

#### IV.2.2. Léčba

##### Chirurgie

U 11 pacientů (7%) byla před zahájením radiochemoterapie provedena krční disekce různého typu (**Tab. 80**)

| Typ výkonu na krčních uzlinách                                 | n pacientů | %    |
|--|------------|------|
| Jednostranná selektivní krční disekce                          | 4          | 3%   |
| Oboustranná selektivní krční disekce                           | 4          | 3%   |
| Jednostranná radikální krční disekce                           | 2          | 1%   |
| Jednostranná radikální + druhostranná selektivní krční disekce | 1          | <1%  |
| Bez výkonu na krčních uzlinách                                 | 137        | 93%  |
| Celkem   | 148        | 100% |

**Tab. 80:** Typy výkonů na krčních uzlinách.

## Radiochemoterapie

Pouze 1 pacient absolvoval celou léčbu ambulantní formou, 3 pacienti byli přijati k hospitalizaci pouze na počátku nebo v závěrečných etapách léčby, 144 pacientů bylo léčeno za hospitalizace (**Tab. 81**).

| Forma léčby            | n pacientů | %    |
|------------------------|------------|------|
| Plná ambulantní        | 1          | 1%   |
| Částečná hospitalizace | 3          | 2%   |
| Plná hospitalizace     | 144        | 97%  |
| Celkem                 | 148        | 100% |

**Tab. 81:** Forma léčby.

Radioterapie byla provedena pomocí ozařovacích technik v závislosti na vybavení radioterapeutického pracoviště v průběhu prováděného hodnocení – 53 pacientů 2D ozařovací technikou 3 fotonových polí se zadním míšním blokem [144], 39 pacientů 3D konformní radioterapií kombinací více fotonových polí a 56 pacientů radioterapií s modulovanou intenzitou svazků (IMRT). Pacienti byli léčeni na lineárním urychlovači s energií 5-6 MeV. U 29 pacientů byla radioterapie kombinována se superficiální hypertermií (**Tab.82**).

|                              | n pacientů | %    |
|------------------------------|------------|------|
| <b>Technika radioterapie</b> |            |      |
| 2D technika 3 polí           | 53         | 36%  |
| 3D konformní radioterapie    | 39         | 26%  |
| IMRT                         | 56         | 38%  |
| Celkem                       | 148        | 100% |
| <b>Energie svazků</b>        |            |      |
| 5 MeV                        | 50         | 34%  |
| 6 MeV                        | 96         | 64%  |
| 5 + 6 MeV                    | 2          | 2%   |
| Celkem                       | 148        | 100% |
| <b>Hypertermie</b>           | 29         | 20%  |

**Tab. 82:** Charakteristiky radioterapie.

### Podpůrná léčba:

U 85 pacientů léčených ne-IMRT technikami (92%) bylo podáváno radioprotektivum amifostin. Amifostin byl podáván rozděleně ve 2 dávkách subkutánně 30 minut před každou frakcí radioterapie. U 125 pacientů byla profylakticky zavedena perkutánní endoskopická gastrostomie, u 8 pacientů pak „klasická“ nutritivní gastrostomie, 3 pacienti absolvovali léčbu se zavedenou nazogastrickou sondou, 12 pacientů zavedení sondy odmítlo (**Tab. 83**).

| Typ podpory                | n pacientů | %    |
|----------------------------|------------|------|
| <b>Nutritivní sonda</b>    |            |      |
| PEG                        | 125        | 84%  |
| Klasická gastrostomie      | 8          | 6%   |
| Nazogastrická sonda        | 3          | 2%   |
| Odmítnutí nutritivní sondy | 12         | 8%   |
| Celkem                     | 148        | 100% |
| <b>Amifostin</b>           | 85         | 57%  |
| <b>Erytropoetin</b>        | 19         | 13%  |
| <b>Růstové faktory</b>     | 6          | 4%   |
| <b>Krevní deriváty</b>     | 10         | 7%   |

**Tab. 83:** Podpůrná léčba.

*Pozn.:* PEG=perkutánní endoskopická gastrostomie.

### IV.2.3. Compliance léčby

Medián dosažené celkové dávky radioterapie byl 70 Gy (26 – 74 Gy, průměr 68,32). Nejčastější příčinou nedosažení plné dávky radioterapie bylo úmrtí pacienta před dosažením plánované dávky, 2 pacienti odmítli poslední frakci radioterapie, u 2 pacientů byla léčba ukončena předčasně při celkové dávce 58 Gy a 66 Gy z důvodů zhoršení klinického stavu pacienta. Celkem tedy ukončilo léčbu předepsanou dávkou záření 89% pacientů. Medián odchylky celkové doby ozařování od „ideální“ nepřerušované celkové doby byl 2 dny (1-17; průměr 3,13). U třetiny pacientů (32%) byla celková doba radioterapie prodloužena o 4 a více dnů. Compliance radioterapie, příčiny předčasného ukončení radioterapie a důvody prodloužení celkové doby ozařování ukazují **Tab. 84**, **Tab. 85** a **Tab. 86**.

|               | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|---------------|-------------------|----------|
| Bez přerušení | 32                | 22%      |
| 1 den         | 21                | 14%      |
| 2 dny         | 30                | 20%      |
| 3 dny         | 16                | 11%      |
| 4 dny         | 11                | 7%       |
| 5 dnů         | 12                | 8%       |
| 6 dnů         | 5                 | 3%       |
| 7 dnů         | 5                 | 3%       |
| 8 dnů         | 5                 | 3%       |
| 9 dnů         | 4                 | 3%       |
| ≥10 dnů       | 7                 | 5%       |
| Celkem        | 148               | 100%     |

**Tab. 84:** Compliance radioterapie.

| <b>Příčina předčasného ukončení radioterapie</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|--|----------|----------|
| Úmrtí v průběhu léčby                            | 12       | 8%       |
| Odmítnutí poslední frakce pacientem              | 2        | 1%       |
| Zhoršení klinického stavu                        | 2        | 1%       |
| Ukončení léčby podle plánu                       | 132      | 89%      |
| Celkem   | 148      | 100%     |

**Tab. 85:** Příčiny předčasného ukončení radioterapie.

Celkem bylo podáno 717 sérií konkomitantní chemoterapie. Medián počtu podaných sérií chemoterapie byl 5 (1-8, průměr 4,84). 5 a více sérií chemoterapie (celková dávka CDDP  $\geq$  200 mg/m<sup>2</sup>) absolvovalo 64% pacientů, 6 a více sérií 38% a plných 7 sérií pak pouhých 18% pacientů; u 36% pacientů pak byly podány nejvýše 4 série konkomitantní chemoterapie. Průměrná podaná dávka cisplatin byla 189,6 mg/m<sup>2</sup> (medián 200 mg/m<sup>2</sup>). U 10 pacientů s karcinomem nazofaryngu byla podána adjuvantní chemoterapie režimem CDDP + 5-FU v počtu 1 – 3 sérií (medián 2). Nejčastější příčinou předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie byla hematologická toxicita. Compliance chemoterapie a důvody jejího předčasného ukončení ukazují **Tab. 87** a **Tab. 88**.



|   | <b>n pacientů</b> | <b>%</b>    |
|---|-------------------|-------------|
| Bez prodloužení   | 32                | 22%         |
| Řádný svátek  | 36                | 24%         |
| Porucha/odstávka ozařovače  | 27                | 18%         |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače                           | 23                | 16%         |
| Toxicita  | 5                 | 3%          |
| Porucha/odstávka ozařovače + zhoršení PS                            | 3                 | 2%          |
| Řádný svátek + zavádění tracheostomie                               | 2                 | 1%          |
| Toxicita + neodkladné vyšetření                                     | 1                 | < 1%        |
| Zhoršení PS   | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + toxicita   | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + zhoršení PS  | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + nedisciplinovanost pacienta                          | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + zavádění TS  | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + neodkladné vyšetření                                 | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače + zhoršení PS             | 1                 | < 1%        |
| Řádný svátek + porucha/odstávka ozařovače + provedení tracheostomie | 1                 | < 1%        |
| Porucha/odstávka ozařovače + toxicita + zhoršení PS                 | 1                 | < 1%        |
| Porucha/odstávka ozařovače + zavádění PEG                           | 1                 | < 1%        |
| Porucha/odstávka ozařovače + zavádění tracheostomie                 | 1                 | < 1%        |
| Porucha/odstávka ozařovače + osobní důvody                          | 1                 | < 1%        |
| Neodkladné vyšetření  | 1                 | < 1%        |
| Zavádění PEG  | 1                 | < 1%        |
| Osobní důvody pacienta  | 1                 | < 1%        |
| Nespolupráce pacienta   | 1                 | < 1%        |
| Neznámý   | 3                 | 2%          |
| <b>Celkem</b>   | <b>148</b>        | <b>100%</b> |

**Tab. 86:** Příčiny prodloužení celkové doby ozařování.

*Pozn.:* PS=performance status, PEG=perkutánní endoskopická gastrostomie.

|               | <b>n pacientů</b> | <b>%</b>    |
|---------------|-------------------|-------------|
| 8 sérií       | 6                 | 4%          |
| 7 sérií       | 20                | 14%         |
| 6 sérií       | 30                | 20%         |
| 5 sérií       | 38                | 26%         |
| 4 série       | 24                | 16%         |
| 3 série       | 13                | 9%          |
| 2 série       | 7                 | 5%          |
| 1 série       | 10                | 7%          |
| <b>Celkem</b> | <b>148</b>        | <b>100%</b> |

**Tab. 87:** Compliance konkomitantní chemoterapie.

| <b>Příčina</b>              | <b>n pacientů</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|-------------------|----------|
| Bez předčasného ukončení    | 26                | 18       |
| Hematologická toxicita      | 56                | 38       |
| Renální toxicita            | 27                | 18       |
| In-field radiační toxicita  | 10                | 7        |
| Zhoršení celkového stavu    | 9                 | 6        |
| Gastrointestinální toxicita | 5                 | 3        |
| Infekce                     | 5                 | 3        |
| Exitus letalis              | 5                 | 3        |
| Odmítnutí pacientem         | 3                 | 2        |
| Předčasné ukončení léčby    | 1                 | 1        |
| Interní komplikace          | 1                 | 1        |
| Celkem                      | 148               | 100      |

**Tab. 88:** Příčiny předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie.

#### **IV.2.4. Akutní toxicita**

Časná toxicita byla hodnocena u celého souboru pacientů (n=148). Jakýkoli typ akutní toxicity 3. - 4. stupně byl zaznamenán u 83% pacientů. Dominovala akutní slizniční toxicita (32%) a toxicita jícnu / hltanu (38%).

S ohledem na předpokládanou toxicitu byla u 136 (92%) pacientů profylakticky zavedena nutritivní sonda (perkutánní endoskopická gastrostomie u 125 pacientů, klasická nutritivní gastrostomie u 8 pacientů, nazogastrická sonda u 3 pacientů) s mediánem doby zavedené sondy 153,5 dnů (8-706; průměr 197,4)), 12 pacientů zavedení sondy odmítlo (8%). Během léčby bylo 38% pacientů v části ozařovacího cyklu zcela odkázáno na výživu prostřednictvím nutritivní sondy, dalších 34% bylo schopno polykat pouze tekutiny a sondu užívali k nutriční podpoře. Průměrná vstupní hmotnost před zahájením léčby byla 72,80 kg (35-131), průměrná výstupní hmotnost na konci léčby byla 64,74 kg (30-117). Průměrný hmotnostní úbytek v průběhu léčby byl 10,74% vstupní hmotnosti (median 8 kg, průměr 8,12 kg) i přes nutriční podporu většiny léčených pacientů.

U 8 pacientů (5%) bylo nutné provést v průběhu léčby zajišťovací tracheostomii pro edém s hrozící sufokací. Přehled akutní radiační toxicity ukazuje **Tab. 89**.

Závažnější hematologická toxicita se týkala především neutrofilních leukocytů. Neutropenie 3. – 4. stupně byla zaznamenána u 24% pacientů, u 4 pacientů vyústila hematologická toxicita ve febrilní neutropenii. Nízký byl pak dopad týdenní cisplatinu na změny v četnosti dalších krevních elementů.

| Stupeň | Sliznice<br>n (%) | Kůže<br>n (%) | Slinné<br>žlázy<br>n (%) | Oči<br>n (%) | Uši<br>n (%) | Hrtan<br>n (%) | Hltan/<br>jícen<br>n (%) | GIT<br>n (%) |
|--------|-------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------|----------------|--------------------------|--------------|
| 0      | 0<br>(0%)         | 1<br>(1%)     | 6<br>(4%)                | 128<br>(87%) | 113<br>(76%) | 81<br>(55%)    | 11<br>(7%)               | 2<br>(1%)    |
| 1      | 10<br>(7%)        | 49<br>(33%)   | 52<br>(35%)              | 18<br>(12%)  | 29<br>(20%)  | 45<br>(30%)    | 31<br>(21%)              | 12<br>(8%)   |
| 2      | 91<br>(61%)       | 74<br>(50%)   | 90<br>(61%)              | 2<br>(1%)    | 6<br>(4%)    | 14<br>(10%)    | 50<br>(34%)              | 82<br>(56%)  |
| 3      | 46<br>(31%)       | 20<br>(14%)   | -                        | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)    | 5<br>(3%)      | 56<br>(38%)              | 52<br>(35%)  |
| 4      | 1<br>(1%)         | 4<br>(3%)     | 0<br>(0%)                | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)    | 3<br>(2%)      | 0<br>(0%)                | 0<br>(0%)    |
| 3/4    | 47<br>(32%)       | 24<br>(17%)   | 0<br>(0%)                | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)    | 8<br>(5%)      | 56<br>(38%)              | 52<br>(35%)  |

**Tab. 89:** Akutní lokální toxicita radiochemoterapie.

*Pozn.:* GIT=horní gastrointestinální trakt.

Rovněž renální toxicita byla nízká, pouze u 3 pacientů bylo zastiženo závažnější postižení ledvin 3. stupně (2%). Emetogenní potenciál týdenní aplikace cisplatiny byl rovněž malý; těžkou nauzeou / zvracením 3. stupně byly v průběhu léčby postiženi pouze 4 pacienti. Přehled akutní systémové toxicity ukazuje **Tab. 90**.

| Stupeň | Leu<br>n (%) | Neu<br>n (%) | Hb<br>n (%) | Tr<br>n (%) | Ledviny<br>n (%) | N/V<br>n (%) |
|--------|--------------|--------------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| 0      | 22 (15%)     | 49 (33%)     | 16 (11%)    | 102 (69%)   | 63 (43%)         | 90 (61%)     |
| 1      | 27 (18%)     | 29 (20%)     | 58 (39%)    | 26 (18%)    | 54 (36%)         | 39 (26%)     |
| 2      | 48 (32%)     | 34 (23%)     | 62 (42%)    | 11 (7%)     | 28 (19%)         | 15 (10%)     |
| 3      | 44 (30%)     | 30 (20%)     | 10 (7%)     | 7 (5%)      | 3 (2%)           | 4 (3%)       |
| 4      | 7 (5%)       | 6 (4%)       | 2 (1%)      | 2 (1%)      | 0 (0%)           | 0 (0%)       |
| 3/4    | 51 (35%)     | 36 (24%)     | 12 (8%)     | 9 (6%)      | 3 (2%)           | 4 (3%)       |

**Tab. 90:** Akutní systémová toxicita radiochemoterapie.

*Pozn.:* Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, Tr=trombocyty, N/V=nauzea/ vomitus

Vysoká míra slizniční a kožní toxicity byla provázena značnou bolestivostí. V průběhu radiochemoterapie vyžadovalo léčbu silnými opioidy 41% pacientů (**Tab. 91**).

| Stupeň     | n pacientů | %         |
|------------|------------|-----------|
| 0          | 13         | 9         |
| 1          | 23         | 16        |
| 2          | 51         | 34        |
| <b>3/4</b> | <b>61</b>  | <b>41</b> |

**Tab. 91:** Bolest v průběhu radiochemoterapie.

Závažnost a rozložení akutní toxicity se lišily podle použité techniky ozařování (**Tab. 92**, **Tab. 93**). Mukozitida 3. – 4. stupně byla výrazně redukována při užití IMRT oproti 2D- a 3D-radioterapii (18% vs. 40% resp. 41%), rovněž toxicita slinných žláz 2. stupně byla s IMRT výrazně snížena (50% vs. 70% resp. 64%). Oční toxicita a ušní toxicita byla v našem souboru nízká, přesto i zde užití konformních technik vedlo k jejímu snížení (oční toxicita 1. - 4. stupně 28% vs. 3% vs. 7%, ototoxicita 1. - 4. stupně 51% vs. 8% vs. 9%). Rovněž jícnová / hltanová toxicita 3. – 4. stupně byla při ozařování konformními technikami nižší (47% vs. 36% vs. 30%). Kožní toxicita 3. – 4. stupně byla obdobná u všech ozařovacích technik, toxicita horního GIT byla mírně zhoršena u 3D- radioterapie. U pacientů léčených konformními technikami jsme rovněž zaznamenali nižší stupeň systémové toxicity – nižší počet závažných leukopenií a neutropenií 3. – 4. stupně a anémií 2. – 4. stupně. Ze 4 případů febrilní neutropenie byli 3 léčeni 2D- radioterapií a 1 pacient technikou IMRT. Počet podaných sérií konkomitantní chemoterapie se u jednotlivých technik radioterapie výrazně nelišil (medián 5 vs. 4 vs. 5; průměr 4,92 vs. 4,85 vs. 4,77).

### **Mortalita v průběhu léčby**

V průběhu léčby zemřelo 12 pacientů (8%). Příčina úmrtí byla určena na podkladě pitevního nálezu u 7 pacientů (bronchopneumonie 2, plicní embolie 1, srdeční selhání 1, šokový stav po operaci pro sterkorální peritonitidu 1, perforace žaludku po zavedení PEG 1, cévní mozková příhoda 1). U 1 pacienta pitevní nález nedokázal určit příčinu úmrtí. U 4 pacientů nebyla pitva provedena pro technicko-organizační problémy patologického oddělení NNB. Z těchto 4 pacientů, kteří nepodstoupili pitvu, byla u 1 pacienta určena příčina úmrtí na podkladě rentgenového nálezu (bronchopneumonie), u dalších 3 pacientů pak pouze na podkladě klinického obrazu (plicní embolie 2, bronchopneumonie 1). Příčiny úmrtí v průběhu léčby

shrnuje **Tab. 94**. Dvě třetiny všech úmrtí byly zaznamenány v prvních 2,5 letech od zahájení sledování. Počet úmrtí v jednotlivých letech sledování ukazuje **Tab. 95**.

| stupeň                   | sliznice | kůže | sl.žlázy | oči | uši | hrtan | hltan | GIT | bolest |
|--------------------------|----------|------|----------|-----|-----|-------|-------|-----|--------|
| <b>2D - radioterapie</b> |          |      |          |     |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 1    | 1        | 38  | 26  | 33    | 1     | 0   | 6      |
|                          | 0%       | 2%   | 2%       | 72% | 49% | 62%   | 2%    | 0%  | 11%    |
| <b>1</b>                 | 3        | 19   | 15       | 14  | 22  | 18    | 12    | 4   | 6      |
|                          | 5%       | 36%  | 28%      | 26% | 42% | 34%   | 23%   | 7%  | 11%    |
| <b>2</b>                 | 23       | 24   | 37       | 1   | 5   | 2     | 15    | 30  | 22     |
|                          | 55%      | 45%  | 70%      | 2%  | 9%  | 4%    | 28%   | 57% | 42%    |
| <b>3</b>                 | 21       | 7    | -        | 0   | 0   | 0     | 25    | 19  | 8      |
|                          | 40%      | 13%  | -        | 0%  | 0%  | 0%    | 47%   | 36% | 16%    |
| <b>4</b>                 | 0        | 2    | 0        | 0   | 0   | 0     | 0     | 0   | 11     |
|                          | 0%       | 4%   | 0%       | 0%  | 0%  | 0%    | 0%    | 0%  | 20%    |
| <b>3D-radioterapie</b>   |          |      |          |     |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 0    | 3        | 38  | 36  | 18    | 3     | 0   | 3      |
|                          | 0%       | 0%   | 8%       | 97% | 92% | 46%   | 8%    | 0%  | 8%     |
| <b>1</b>                 | 2        | 8    | 11       | 1   | 2   | 14    | 8     | 3   | 7      |
|                          | 5%       | 20%  | 28%      | 3%  | 5%  | 36%   | 20%   | 8%  | 18%    |
| <b>2</b>                 | 21       | 24   | 25       | 0   | 1   | 6     | 14    | 18  | 10     |
|                          | 54%      | 62%  | 64%      | 0%  | 3%  | 15%   | 36%   | 46% | 26%    |
| <b>3</b>                 | 15       | 7    | -        | 0   | 0   | 1     | 14    | 18  | 4      |
|                          | 38%      | 18%  | -        | 0%  | 0%  | 3%    | 36%   | 46% | 10%    |
| <b>4</b>                 | 1        | 0    | 0        | 0   | 0   | 0     | 0     | 0   | 15     |
|                          | 3%       | 0%   | 0%       | 0%  | 0%  | 0%    | 0%    | 0%  | 38%    |
| <b>IMRT</b>              |          |      |          |     |     |       |       |     |        |
| <b>0</b>                 | 0        | 0    | 2        | 52  | 51  | 30    | 7     | 2   | 4      |
|                          | 0%       | 0%   | 4%       | 93% | 91% | 54%   | 12%   | 4%  | 7%     |
| <b>1</b>                 | 5        | 22   | 26       | 3   | 5   | 13    | 11    | 5   | 10     |
|                          | 9%       | 39%  | 46%      | 5%  | 9%  | 23%   | 20%   | 9%  | 18%    |
| <b>2</b>                 | 41       | 26   | 28       | 1   | 0   | 6     | 21    | 34  | 19     |
|                          | 73%      | 46%  | 50%      | 2%  | 0%  | 11%   | 38%   | 60% | 34%    |
| <b>3</b>                 | 10       | 6    | -        | 0   | 0   | 4     | 17    | 15  | 3      |
|                          | 18%      | 11%  | -        | 0%  | 0%  | 7%    | 30%   | 27% | 5%     |
| <b>4</b>                 | 0        | 2    | 0        | 0   | 0   | 3     | 0     | 0   | 20     |
|                          | 0%       | 4%   | 0%       | 0%  | 0%  | 5%    | 0%    | 0%  | 36%    |

**Tab. 92:** Akutní radiační toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.  
*Pozn.:* sl.žlázy=slinné žlázy, GIT=horní gastrointestinální trakt.

| stupeň                 | Leu | Neu | Hb  | Tr  | N/V |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>2D-radioterapie</b> |     |     |     |     |     |
| <b>0</b>               | 10  | 19  | 4   | 43  | 28  |
|                        | 19% | 36% | 7%  | 81% | 53% |
| <b>1</b>               | 6   | 6   | 14  | 3   | 17  |
|                        | 11% | 11% | 26% | 6%  | 32% |
| <b>2</b>               | 14  | 10  | 30  | 2   | 7   |
|                        | 26% | 19% | 57% | 4%  | 13% |
| <b>3</b>               | 20  | 15  | 4   | 4   | 1   |
|                        | 38% | 28% | 8%  | 7%  | 2%  |
| <b>4</b>               | 3   | 3   | 1   | 1   | 0   |
|                        | 6%  | 6%  | 2%  | 2%  | 0%  |
| <b>3D-radioterapie</b> |     |     |     |     |     |
| <b>0</b>               | 3   | 12  | 5   | 28  | 11  |
|                        | 7%  | 30% | 13% | 72% | 28% |
| <b>I</b>               | 10  | 10  | 19  | 5   | 20  |
|                        | 26% | 26% | 49% | 13% | 51% |
| <b>II</b>              | 14  | 10  | 12  | 5   | 8   |
|                        | 36% | 26% | 31% | 13% | 21% |
| <b>III</b>             | 10  | 5   | 3   | 1   | 0   |
|                        | 26% | 13% | 7%  | 3%  | 0%  |
| <b>IV</b>              | 2   | 2   | 0   | 0   | 0   |
|                        | 5%  | 5%  | 0%  | 0%  | 0%  |
| <b>IMRT</b>            |     |     |     |     |     |
| <b>0</b>               | 9   | 18  | 7   | 31  | 24  |
|                        | 15% | 32% | 12% | 55% | 43% |
| <b>I</b>               | 11  | 13  | 25  | 18  | 17  |
|                        | 20% | 23% | 45% | 32% | 30% |
| <b>II</b>              | 20  | 13  | 20  | 4   | 13  |
|                        | 36% | 23% | 36% | 7%  | 23% |
| <b>III</b>             | 14  | 10  | 3   | 2   | 2   |
|                        | 25% | 18% | 5%  | 4%  | 4%  |
| <b>IV</b>              | 2   | 1   | 1   | 1   | 0   |
|                        | 4%  | 2%  | 2%  | 2%  | 0%  |

**Tab. 93:** Akutní systémová toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.

*Pozn.:* Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, Tr=trombocyty, N/V=nauzea/ vomitus.

| Příčina úmrtí            | n pacientů |
|--------------------------|------------|
| Bronchopneumonie         | 4          |
| Plicní embolie           | 3          |
| Srdeční selhání          | 1          |
| Sterkorální peritonitida | 1          |
| Perforace žaludku PEG    | 1          |
| Cévní mozková příhoda    | 1          |
| Neznámo                  | 1          |
| Celkem                   | 12         |

**Tab. 94:** Příčiny úmrtí v průběhu radiochemoterapie.

*Pozn.:* PEG=perkutánní endoskopická gastrostomie.

| Rok  | n úmrtí |
|------|---------|
| 2002 | 0       |
| 2003 | 3       |
| 2004 | 5       |
| 2005 | 1       |
| 2006 | 0       |
| 2007 | 1       |
| 2008 | 2       |

**Tab. 95:** Úmrtí v průběhu léčby dle roku sledování.

#### IV.2.5. Pozdní toxicita

Pozdní radiační toxicitu bylo možné hodnotit v prvním roce u 96 pacientů, v druhém roce pak u 47 pacientů, ve třetím roce u 20 pacientů. Pozdní toxicita byla nízká a týkala se především těžkých podkožních fibróz a xerostomií. Přehled pozdní toxicity ukazuje **Tab. 96**.

Tuhou stravu bylo schopno polykat v prvním roce po léčbě 74% pacientů, 4 pacienti byli zcela odkázáni na výživu nutritivní sondou (**Tab. 97**). Všichni pacienti, u kterých přetrvávala plná afágie, byli muži, kuřáci, ve 3 případech se jednalo o karcinom laryngu, v 1 případě pak o karcinom orofaryngu s propagací do laryngu a hypofaryngu. 2 pacienti byli léčeni pomocí IMRT, 2 pacienti 3D technikami. V odstupu 1 roku po skončení léčby přetrvávala nutritivní sonda u 18 pacientů (15% z celkového počtu, 26% z počtu přežívajících 1 rok), v odstupu 2 let přetrvávala u 1 pacienta (1% z celkového počtu, 3% z počtu přežívajících 1 rok).

V průběhu follow-up bylo zaznamenáno 5 případů osteoradionekrózy v rozmezí 1 - 43 měsíců od skončení léčby. Všechny případy byly zaznamenány u pacientů s karcinomem IV. klinického stádia, u kterých byla aplikována dávka  $\geq 70$  Gy. Osteoradionekróza byla zachycena u pacientů léčených 2D- radioterapií (4 pacienti) a 3D- radioterapií (1 pacient). 2 pacienti byli léčeni konzervativně hyperbarickou komorou, u 3 pacientů komplikace vyžadovala chirurgické řešení. Definitivní tracheostomie byla v 1. roce po léčbě přítomna u 22% pacientů, ve druhém u 17% pacientů (**Tab. 98**). Postradiační hypotyreóza s nutností lékové substituce byla zaznamenána u 4 pacientů. V průběhu poléčebného sledování zemřeli 2 pacienti na v důsledku arteriálního krvácení bez ozřejmené přítomnosti nádorového onemocnění. U těchto 2 pacientů nelze vyloučit, že k tomuto krvácení došlo v důsledku pozdní radiační toxicity.

| Stupeň | Rok | Sliznice<br>n (%) | Kůže<br>n (%) | Podkoží<br>n (%) | Sl.žlázy<br>n (%) | Oči<br>n (%) | Hrtan<br>n (%) | Mozek<br>n (%) | Mícha<br>n (%) |
|--------|-----|-------------------|---------------|------------------|-------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 0      | 1.  | 29<br>(30%)       | 12<br>(13%)   | 16<br>(17%)      | 15<br>(16%)       | 94<br>(98%)  | 68<br>(71%)    | 95<br>(99%)    | 88<br>(92%)    |
|        | 2.  | 15<br>(32%)       | 9<br>(19%)    | 6<br>(13%)       | 5<br>(10%)        | 45<br>(96%)  | 45<br>(96%)    | 45<br>(96%)    | 46<br>(98%)    |
|        | 3.  | 7<br>(35%)        | 7<br>(35%)    | 4<br>(20%)       | 1<br>(5%)         | 18<br>(90%)  | 20<br>(100%)   | 19<br>(95%)    | 18<br>(90%)    |
| 1      | 1.  | 63<br>(66%)       | 82<br>(85%)   | 41<br>(43%)      | 39<br>(41%)       | 1<br>(1%)    | 22<br>(23%)    | 1<br>(1%)      | 8<br>(8%)      |
|        | 2.  | 29<br>(62%)       | 37<br>(79%)   | 23<br>(49%)      | 17<br>(36%)       | 1<br>(2%)    | 1<br>(2%)      | 2<br>(4%)      | 1<br>(2%)      |
|        | 3.  | 12<br>(60%)       | 13<br>(65%)   | 8<br>(40%)       | 5<br>(25%)        | 1<br>(5%)    | 0<br>(0%)      | 1<br>(5%)      | 2<br>(10%)     |
| 2      | 1.  | 4<br>(4%)         | 2<br>(2%)     | 37<br>(38%)      | 35<br>(36%)       | 0<br>(0%)    | 6<br>(6%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 2.  | 3<br>(6%)         | 1<br>(2%)     | 15<br>(32%)      | 21<br>(45%)       | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 3.  | 1<br>(5%)         | 0<br>(0%)     | 7<br>(35%)       | 11<br>(55%)       | 1<br>(5%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
| 3      | 1.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 2<br>(2%)        | 7<br>(7%)         | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 2.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 3<br>(6%)        | 4<br>(9%)         | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 3.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 1<br>(5%)        | 3<br>(15%)        | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
| 4      | 1.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 0<br>(0%)        | 0<br>(0%)         | 1<br>(1%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 2.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 0<br>(0%)        | 0<br>(0%)         | 1<br>(2%)    | 1<br>(2%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 3.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 0<br>(0%)        | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
| 3/4    | 1.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 2<br>(2%)        | 7<br>(7%)         | 1<br>(1%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 2.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 3<br>(6%)        | 4<br>(9%)         | 1<br>(2%)    | 1<br>(2%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |
|        | 3.  | 0<br>(0%)         | 0<br>(0%)     | 1<br>(5%)        | 3<br>(15%)        | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      | 0<br>(0%)      |

Tab. 96: Pozdní toxicita léčby.

| Polykání n (%) | 1.rok    | 2.rok    | 3.rok    |
|----------------|----------|----------|----------|
| Tuhá           | 71 (74%) | 36 (77%) | 16 (80%) |
| Kašovitá       | 15 (16%) | 7 (15%)  | 4 (20%)  |
| Tekutá         | 6 (6%)   | 2 (4%)   | 0 (0%)   |
| Afagie         | 4 (4%)   | 2 (4%)   | 0 (0%)   |

Tab. 97: Polykání po léčbě.



| rok   | Tracheostomie + | Tracheostomie - |
|-------|-----------------|-----------------|
| 1.rok | 21 (22%)        | 75 (78%)        |
| 2.rok | 8 (17%)         | 39 (83%)        |
| 3.rok | 3 (15%)         | 17 (85%)        |

**Tab. 98:** Přítomnost / nepřítomnost tracheostomie po léčbě.

Nebyly zaznamenány výrazné rozdíly v pozdní toxicitě v 1. roce po skončení léčby podle provedené ozařovací techniky (**Tab. 99**, **Tab. 100**). Snížena byla toxicita podkoží 2. / 3. stupně u konformních technik (58% vs. 30% vs. 34%), rovněž postradiační myelopatie je konformními technikami téměř eliminována.

#### IV.2.6. Iniciální odpověď

Časná odpověď byla zhodnocena do 3 měsíců od skončení léčby (**Příloha IX-XII**). Celková odpověď (ORR) byla 83% (70% kompletních odpovědí, 13% parciálních odpovědí). Iniciální odpověď ukazuje **Tab. 101**. Z 31 pacientů s perzistujícím onemocněním po skončení radioterapie (PR + SD + PD) byla v 11 případech perzistence lokální, v 7 regionální, v 9 lokoregionální. U 4 pacientů byl nález hodnocen jako progresse distančních metastáz.

#### IV.2.7. Celkové přežití

Medián follow-up všech pacientů k datu hodnocení, bez ohledu na jejich vitální status, byl 30 měsíců (4-93; průměr 39,64). Medián follow-up žijících pacientů pak 23 měsíců (4-86; průměr 29,51).

V průběhu konkomitantní radiochemoterapie bylo zaznamenáno 12 úmrtí (**Tab. 94**), v průběhu poléčeného sledování bylo zastiženo 71 úmrtí pacientů. Nejčastější příčinou úmrtí byla progresse základního onemocnění (39 pacientů). U 16 pacientů nebyla příčina úmrtí zjištěna. U 13 z nich bylo při posledním kontrolním vyšetření onemocnění v kompletní remisi v odstupu 2 – 30 měsíců od úmrtí, u 3 zbývajících nebylo možné odpověď na léčbu hodnotit. Příčiny úmrtí v průběhu poléčebného sledování shrnuje **Tab. 102**. Tento počet se projíkal do pravděpodobného 3 letého celkového přežití 34% (95% CI 25-44%). Medián celkového přežití je 10,32 měsíců (0-82,56). Průběh křivky pro celkové přežití ukazuje **Graf 23**.

| stupeň                 | sliznice | kůže | podkoží | sl.žlázy | oči  | hrtan | mozek | mícha |
|------------------------|----------|------|---------|----------|------|-------|-------|-------|
| <b>2D-radioterapie</b> |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 12       | 6    | 6       | 5        | 30   | 21    | 30    | 24    |
|                        | 39%      | 19%  | 19%     | 16%      | 97%  | 68%   | 97%   | 77%   |
| <b>1</b>               | 19       | 23   | 7       | 13       | 1    | 8     | 1     | 7     |
|                        | 61%      | 74%  | 23%     | 42%      | 3%   | 26%   | 3%    | 23%   |
| <b>2</b>               | 0        | 2    | 18      | 12       | 0    | 2     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 6%   | 58%     | 39%      | 0%   | 6%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 0       | 1        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 3%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>3D-radioterapie</b> |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 8        | 4    | 7       | 4        | 29   | 21    | 30    | 30    |
|                        | 27%      | 13%  | 23%     | 13%      | 97%  | 70%   | 100%  | 100%  |
| <b>1</b>               | 19       | 26   | 14      | 12       | 0    | 8     | 0     | 0     |
|                        | 63%      | 87%  | 46%     | 40%      | 0%   | 27%   | 0%    | 0%    |
| <b>2</b>               | 3        | 0    | 8       | 14       | 0    | 1     | 0     | 0     |
|                        | 10%      | 0%   | 27%     | 47%      | 0%   | 3%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 1       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 3%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 1    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 3%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>IMRT</b>            |          |      |         |          |      |       |       |       |
| <b>0</b>               | 9        | 2    | 3       | 6        | 35   | 26    | 35    | 34    |
|                        | 26%      | 6%   | 9%      | 17%      | 100% | 74%   | 100%  | 97%   |
| <b>1</b>               | 25       | 33   | 20      | 14       | 0    | 6     | 0     | 1     |
|                        | 71%      | 94%  | 57%     | 40%      | 0%   | 17%   | 0%    | 3%    |
| <b>2</b>               | 1        | 0    | 11      | 9        | 0    | 3     | 0     | 0     |
|                        | 3%       | 0%   | 31%     | 26%      | 0%   | 9%    | 0%    | 0%    |
| <b>3</b>               | 0        | 0    | 1       | 6        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 3%      | 17%      | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>4</b>               | 0        | 0    | 0       | 0        | 0    | 0     | 0     | 0     |
|                        | 0%       | 0%   | 0%      | 0%       | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |

**Tab. 99:** Pozdní radiační toxicita u jednotlivých ozařovacích technik.  
*Pozn.:* sl.žlázy=slinné žlázy.

| Polykání | 2D |     | 3D |     | IMRT |     |
|----------|----|-----|----|-----|------|-----|
|          | n  | %   | n  | %   | n    | %   |
| Tuhá     | 24 | 77% | 19 | 63% | 28   | 80% |
| Kašovitá | 6  | 19% | 7  | 23% | 2    | 6%  |
| Tekutá   | 1  | 3%  | 2  | 7%  | 3    | 9%  |
| Afagie   | 2  | 6%  | 0  | 0%  | 2    | 6%  |

**Tab. 100:** Polykání po léčbě u jednotlivých ozařovacích technik.

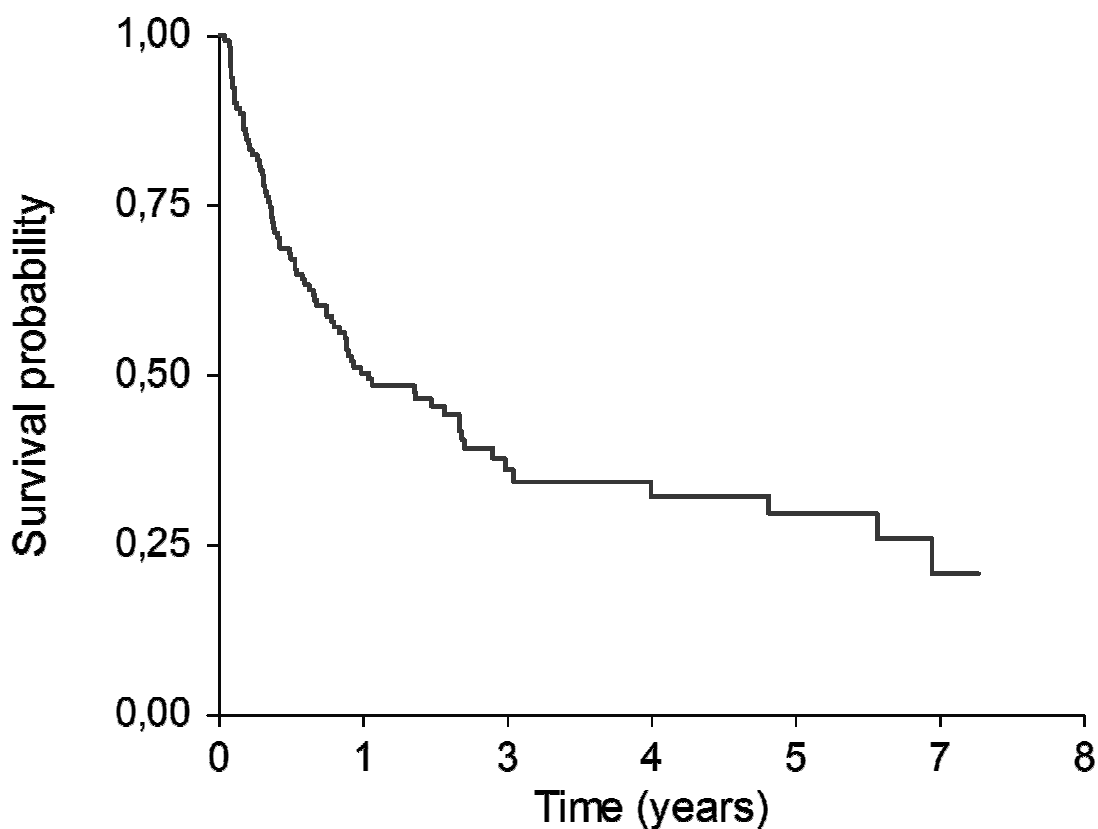
| <b>Iniciální odpověď</b> | <b>n nádorů</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|-----------------|----------|
| CR                       | 105             | 70%      |
| PR                       | 19              | 13%      |
| SD                       | 6               | 4%       |
| PD                       | 6               | 4%       |
| Neznámo                  | 13              | 9%       |
| Celkem                   | 149             | 100%     |

**Tab. 101:** Iniciální odpověď.

*Pozn.:* CR=kompletní remise, PR=parciální remise, SD=stable disease, PD=progressive disease.

| <b>Příčina úmrtí</b>                       | <b>n pacientů</b> |
|--|-------------------|
| Progrese primárního nádoru                 | 39                |
| Bronchopneumonie                           | 2                 |
| Arteriální krvácení bez přítomnosti nádoru | 2                 |
| Toxicita paliativní chemoterapie           | 2                 |
| Toxicita radiochemoterapie                 | 1                 |
| Progrese duplicitního tumoru               | 1                 |
| Srdeční selhání                            | 1                 |
| Suicidium                                  | 1                 |
| Chronická obstrukční nemoc plic            | 1                 |
| Plicní edém                                | 1                 |
| Plicní embolie                             | 1                 |
| Plicní tuberkulóza                         | 1                 |
| Metabolický rozvrat                        | 1                 |
| Dehydratace                                | 1                 |
| Neznámo                                    | 16                |
| Celkem                                     | 71                |

**Tab. 102:** Příčiny úmrtí v průběhu léčebného sledování.



**Graf 23:** Křivka Kaplan-Meiera pro celkové přežití.

V univariační analýze se prokázaly jako negativní prognostické faktory pro celkové přežití – chronický nikotinismus ( $p < 0,01$ ), denní konzumpce alkoholu ( $p < 0,01$ ),  $N > N2a$  ( $p < 0,01$ ), klinické stádium IV ( $p < 0,01$ ), dobře a středně diferencovaný karcinom ( $p = 0,03$ ), celková dávka záření  $< 70$  Gy ( $p < 0,01$ ), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p = 0,01$ ), přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p < 0,01$ ), nedosažení kompletní remise ( $p < 0,01$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  s vyloučením iniciální odpovědi (**Tab. 103**). V multivariační analýze (**Tab. 104**) se pro celkové přežití ukázaly jako nezávislé negativní prognostické faktory - denní konzumpce alkoholu ( $p = 0,0002$ , HR 2,67; 95%CI 1,82-7,04), chronický nikotinismus / exnikotinismus  $\leq 5$  roků ( $p = 0,045$ , HR 2,38; 95% CI 1,02-5,57), celková dávka záření  $< 70$  Gy ( $p < 0,0001$ , HR 0,16; 95% CI 0,07-0,605), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p = 0,0052$ , HR 0,50; 95% CI 0,30-0,81),  $N > N2a$  ( $p = 0,001$ , HR 2,38; 95% CI 1,46-4,39).

| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | Diference skupin |
|------------------|------------------------------|--------------|------------------|
| Věk              | ≤55 let vs >55 let           | 0,39         | 34 vs 32%        |
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | <0.01*       | 63 vs 26%        |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | <0.01*       | 64 vs 19%        |
| T                | T1-T3 vs T4                  | 0,07**       | 43 vs 31%        |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | <0.01*       | 47 vs 28%        |
| Stádium          | I-III vs IV                  | <0.01*       | 66 vs 29%        |
| Grade            | G1/G2 vs G3                  | 0,03*        | 19 vs 50%        |
| Krční disekce    | ne vs ano                    | 0,78         | 34 vs 45%        |
| Protrakce RT     | 0-4 dny vs > 4 dny           | 0,19**       | 37 vs 29%        |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | <0.01*       | 13 vs 37%        |
| Úbytek hmotnosti | ≤10% vs >10%                 | 0,48         | 30 vs 39%        |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,01*        | 28 vs 39%        |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | <0.01*       | 30 vs 39%        |
| Odpověď          | CR ne vs CR ano              | <0.01*       | 5 vs 50%         |
| Komorbidity      | ne vs ano                    | 0,30         | 42 vs 28%        |

**Tab. 103:** Univariační analýza – celkové přežití.

*Pozn.:* \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ .

| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | HR   | 95% CI    |
|------------------|------------------------------|--------------|------|-----------|
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | 0,0455*      | 2,38 | 1,02-5,57 |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | 0,0002*      | 3,58 | 1,82-7,04 |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | 0,0010*      | 2,53 | 1,46-4,39 |
| Stádium          | I-III vs IV                  | 0,3938       | 1,48 | 0,60-3,65 |
| Grade            | G1/G2 vs G3                  | 0,5854       | 1,16 | 0,68-1,99 |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | 0,0001*      | 0,16 | 0,07-0,36 |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,0052*      | 0,50 | 0,30-0,81 |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0,1543       | 0,68 | 0,40-1,16 |

**Tab. 104:** Multiivariační analýza – celkové přežití.

*Pozn.:* \* statisticky významné.

#### IV.2.8. Lokoregionální kontrola

Po skončení radiochemoterapie byla ozřejmena lokoregionální perzistence u 27 pacientů (11 lokálních, 7 regionálních, 9 lokoregionálních), v průběhu poléčeného sledování pak bylo zastiženo 19 lokoregionálních selhání (13 lokálních, 1 regionální, 3 lokoregionální; současné lokoregionální a distanční selhání u 2 pacientů). Celkem tak bylo zastiženo 46

lokoregionálních selhání. U pacientů v iniciální kompletní remisi byla lokoregionální recidiva zastížena v rozmezí 5 – 66 měsíců od skončení radioterapie (medián 9 měsíců). 37 recidivujících nádorů bylo u pacientů s původně diagnostikovaným pokročilým karcinomem IV. klinického stádia (80%), 6 u pacientů s nádorem klinického stádia III (13%), 3 u pacientů s nádorem klinického stádia II. Většina recidiv se vyvinula do 2 let (84%).

Z celkového počtu 44 selhání, omezených na výchozí lokoregionální oblast, byl záchranný chirurgický výkon proveden pouze u 7 pacientů (16%). Typ záchranného výkonu a výsledky záchranné chirurgické léčby ukazuje **Tab. 105**.

| n  | Recidiva / perzistence | Záchranný výkon          | Doba k záchranné léčbě (m) | Přežití od záchranného výkonu (m) | Současný stav     |
|----|------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 1. | lokální                | resekce+unilaterální CND | 8                          | 81                                | žije bez recidivy |
| 2. | regionální             | oboustranná SND          | 2                          | 5                                 | zemřel - progrese |
| 3. | lokální                | resekce+unilaterální CND | 4                          | 33                                | zemřel - progrese |
| 4. | lokoregionální         | unilaterální SND+CHT     | 3                          | 62                                | žije bez recidivy |
| 5. | lokální                | resekce+unilaterální SND | 4                          | 22                                | žije s recidivou  |
| 6. | regionální             | unilaterální SND         | 12                         | 2                                 | zemřel - progrese |
| 7. | regionální             | unilaterální SND         | 3                          | 3                                 | žije s recidivou  |

**Tab. 105:** Záchranná chirurgická léčba.

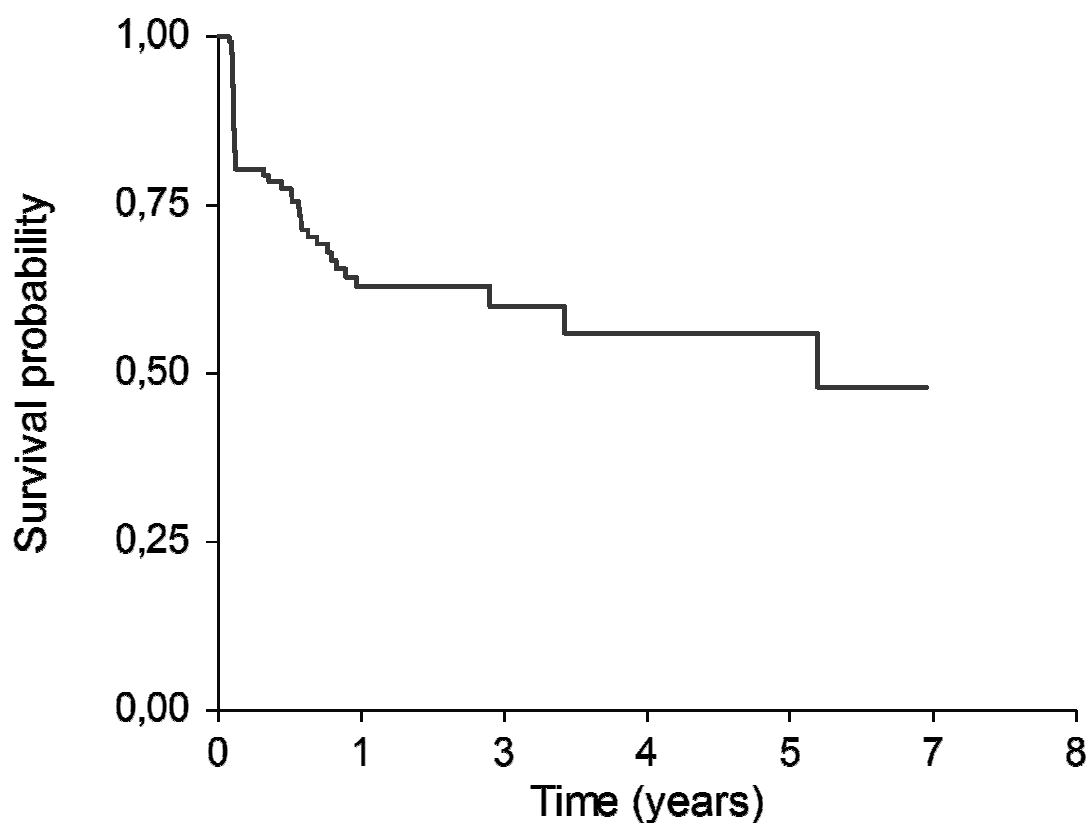
*Pozn.:* CND=radikální krční disekce, SND=selektivní krční disekce, CHT=chemoterapie.

Ostatní záchranné postupy zahrnovaly reiradiaci (4 pacienti) a paliativní systémovou chemoterapii (12 pacientů). U 21 pacientů nebyla aplikována žádná forma záchranné léčby, pacienti byli léčeni pouze symptomaticky. Přehled o záchranné léčbě u lokoregionálních selhání udává **Tab. 106**. 2 pacienti, u kterých byl zaznamenán současný výskyt lokoregionálního a distančního selhání, byli léčeni paliativní chemoterapií (**Příloha XIII**).

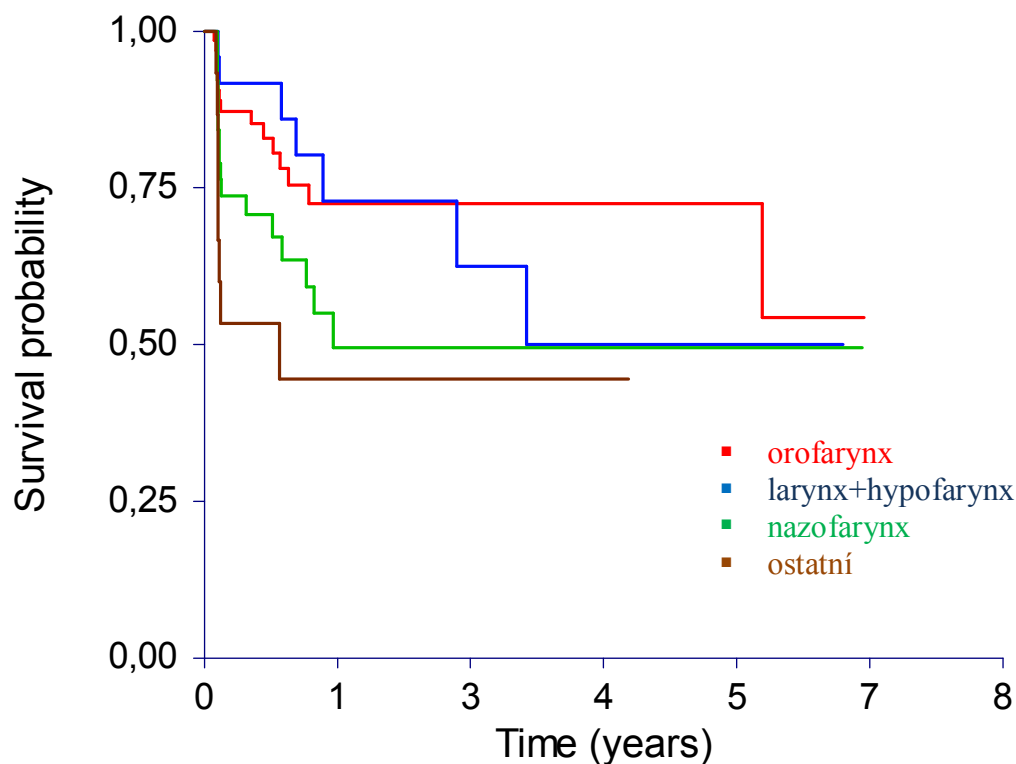
| Typ záchranné léčby               | n pacientů | %   |
|-----------------------------------|------------|-----|
| Chirurgický výkon                 | 7          | 16  |
| Reiradiace zevní radioterapií     | 1          | 2   |
| Reiradiace brachyradioterapií     | 1          | 2   |
| Reiradiace Leksellovým gama nožem | 2          | 5   |
| Paliativní chemoterapie           | 12         | 27  |
| Symptomatická léčba               | 21         | 48  |
| Celkem                            | 44         | 100 |

**Tab.106:** Záchranná léčba.

Pravděpodobnost 3 leté lokoregionální kontroly byla 60% (95% CI 49-71%). Průběh křivky pro lokoregionální kontrolu ukazuje **Graf 24**. Průběh křivek pro jednotlivé lokalizace ukazuje **Graf 25**.



**Graf 24:** Křivka Kaplan-Meiera pro lokoregionální kontrolu.



**Graf 25:** Křivka Kaplan-Meiera pro lokoregionální kontrolu pro jednotlivé lokalizace.

V univariační analýze (**Tab. 107**) se pro lokoregionální kontrolu prokázaly jako negativní prognostické faktory - denní konzumce alkoholu ( $p < 0,01$ ), nedosažení kompletní remise ( $p < 0,01$ ), přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p = 0,02$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  s výjimkou iniciální odpovědi (**Tab. 108**). V multivariační analýze se jako negativní prognostický faktor pro lokoregionální kontrolu ukázala denní konzumce alkoholu ( $p = 0,0032$ , HR 3,12; 95%CI 1,46-6,63), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p = 0,0355$ , HR 2,20; 95% CI 1,06-4,59) a přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dní ( $p = 0,0020$ , HR 0,38; 95% CI 0,21-0,71).



| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | Diference skupin |
|------------------|------------------------------|--------------|------------------|
| Věk              | ≤55 let vs >55 let           | 0,18**       | 53 vs 68%        |
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | 0.08**       | 74 vs 55%        |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | <0.01*       | 74 vs 50%        |
| T                | T1-T3 vs T4                  | 0,78         | 54 vs 59%        |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | 0.17**       | 64 vs 59%        |
| Stádium          | I-III vs IV                  | 0,47         | 59 vs 61%        |
| Grade            | G1/G2 vs G3                  | 0,56         | 60 vs 57%        |
| Krční disekce    | ne vs ano                    | 0,86         | 60 vs 58%        |
| Protrakce RT     | 0-4 dny vs > 4 dny           | 0,22         | 63 vs 52%        |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | 0.37         | 68 vs 60%        |
| Úbytek hmotnosti | ≤10% vs >10%                 | 0,62         | 61 vs 60%        |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,06**       | 69 vs 56%        |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0.02*        | 48 vs 72%        |
| Odpověď          | CR ne vs CR ano              | <0.01*       | 10 vs 75%        |
| Komorbidita      | ne vs ano                    | 0,29         | 64 vs 59%        |

**Tab. 107:** Univariační analýza – lokoregionální kontrola.

*Pozn.:* \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ .

| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | HR   | 95% CI    |
|------------------|------------------------------|--------------|------|-----------|
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | 0,5132       | 1,31 | 0,58-2,98 |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | 0,0032*      | 3,12 | 1,46-6,63 |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,0355*      | 2,20 | 1,06-4,59 |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0,0115*      | 0,50 | 0,29-0,85 |

**Tab. 108:** Multiivariační analýza – lokoregionální kontrola.

*Pozn.:* \* statisticky významné.

#### IV.2.9. Doba do progresu

Po skončení radiochemoterapie byla ozřejmena lokoregionální perzistence u 27 pacientů, v průběhu poléčeného sledování pak byla zachycena lokoregionální recidiva u 19 pacientů. Celkem bylo tedy zastiženo 46 lokoregionálních selhání, z toho u 2 pacientů bylo zastiženo současné lokoregionální a distanční selhání (v obou případech plicní metastázy). Distanční selhání bez detekce lokoregionální recidivy bylo zastiženo celkem u 11 pacientů. U 4 pacientů se jednalo o metastázy do plic, u 2 pacientů současně do plic a do jater, u 1 pacienta současně do plic a skeletu, u 4 pacientů byly ozřejmeny distanční metastázy do jiných vzdálených

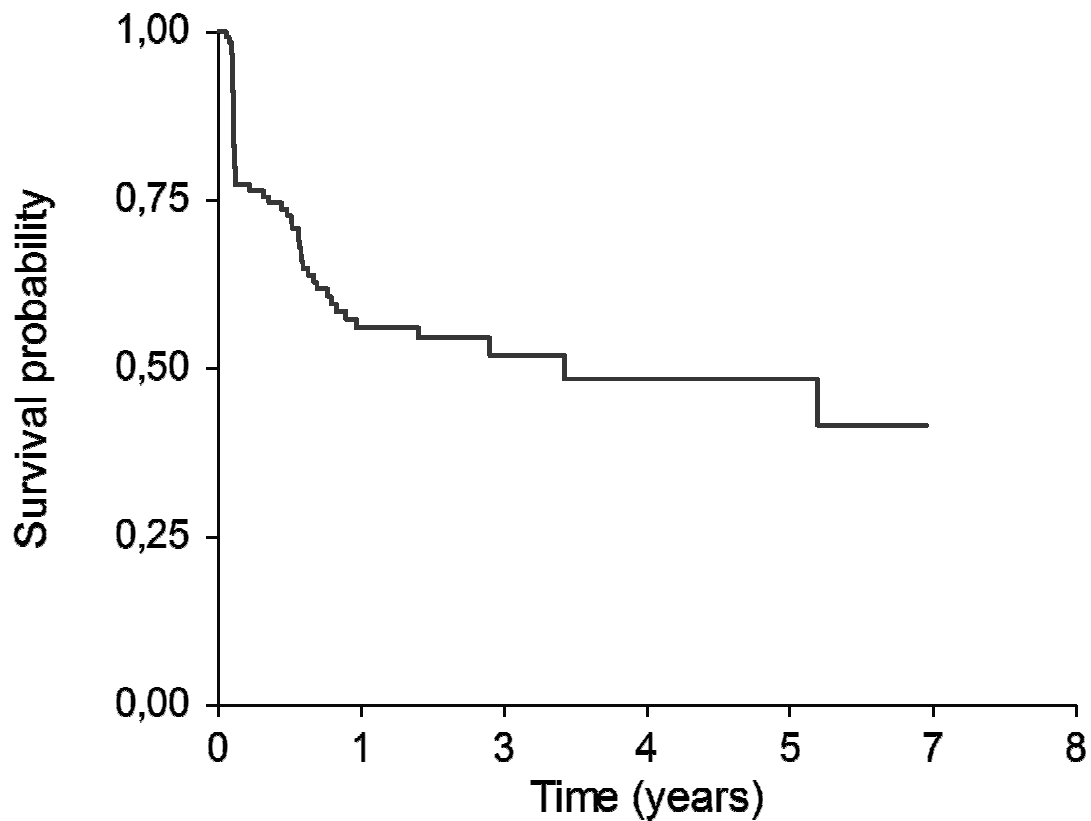
orgánů - kůže a podkoží, skeletu, pleury a perikardu (**Tab. 109**). Distanční selhání byla zastižena v rozmezí 1 – 21 měsíců od ukončení radiochemoterapie (medián 6 měsíců). Všechna distanční selhání se vyvinula do 2 let od skončení léčby (100%). U 2 pacientů byla podána paliativní chemoterapie, z toho u jednoho v kombinaci s paliativní radioterapií, u 2 pacientů byla aplikována paliativní radioterapie, u zbývajících 9 pacientů byla volena pouze léčba symptomatická. Všechna distanční selhání s výjimkou jediného pacienta (klinické stádium III) byla zastižena o lokoregionálně pokročilých nádorů IV. klinického stádia.

| Lokalizace vzdálených metastáz | n  |
|--------------------------------|----|
| plíce                          | 6  |
| plíce + játra                  | 2  |
| plíce + skelet                 | 1  |
| kůže, podkoží                  | 2  |
| skelet                         | 1  |
| pleura, perikard               | 1  |
| celkem                         | 13 |

**Tab. 109:** Lokalizace distančních metastáz.

Pravděpodobnost 3 leté doby do progresu sledovaného souboru je 52% (95% CI 41-62%). Průběh křivky pro dobu do progresu ukazuje **Graf 26**.

V univariační analýze (**Tab. 110**) zaznamenaly na dobu do progresu negativní prognostický dopad - denní konzumce alkoholu ( $p=0,01$ ),  $N > N2a$  ( $p=0,01$ ), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p=0,03$ ), přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p=0,03$ ), nedosažení kompletní remise ( $p<0,01$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,05$  s vyloučením iniciální odpovědi (**Tab. 111**). V multivariační analýze se jako negativní prognostický faktor pro dobu do progresu ukázala denní konzumce alkoholu ( $p=0,0154$ , HR 2,19; 95%CI 1,16-4,11), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p=0,02$ , HR 2,20; 95% CI 1,13-4,27),  $N > N2a$  ( $p=0,0307$ , HR 1,89; 95% CI 1,06-3,36) a přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p=0,0115$ , HR 0,50; 95% CI 0,29-0,85).



**Graf 26:** Křivka Kaplan-Meiera pro dobu do progresu.

| Faktor           | Skupiny                      | p(log-rank) | Diference skupin |
|------------------|------------------------------|-------------|------------------|
| Věk              | ≤55 let vs >55 let           | 0,39        | 47 vs 58%        |
| Nikotinismus     | nikdy vs ano                 | 0,10**      | 65 vs 47%        |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | 0,01*       | 64 vs 42%        |
| T                | T1-T3 vs T4                  | 0,77        | 46 vs 57%        |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | 0,01*       | 62 vs 45%        |
| Stádium          | I-III vs IV                  | 0,22        | 56 vs 51%        |
| Grade            | G1/G2 vs G3                  | 0,51        | 52 vs 50%        |
| Krční disekce    | ne vs ano                    | 0,87        | 51 vs 53%        |
| Protrakce RT     | 0-4 dny vs > 4 dny           | 0,36        | 54 vs 47%        |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | 0,24        | 63 vs 52%        |
| Úbytek hmotnosti | ≤10% vs >10%                 | 0,43        | 49 vs 54%        |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,03*       | 46 vs 66%        |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0,03*       | 41 vs 63%        |
| Odpověď          | CR ne vs CR ano              | <0,01*      | 0 vs 66%         |
| Komorbidita      | ne vs ano                    | 0,12**      | 58 vs 49%        |

**Tab. 110:** Univariační analýza – doba do progresu.

Pozn.: \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ .

| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | HR   | CI 95%    |
|------------------|------------------------------|--------------|------|-----------|
| Nikotinismus     | ne vs ano                    | 0,4384       | 1,33 | 0,65-2,72 |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | 0,0154*      | 2,19 | 1,16-4,11 |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | 0,0307*      | 1,89 | 1,06-3,36 |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,0200*      | 2,20 | 1,13-4,27 |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0,0115*      | 0,50 | 0,29-0,85 |

**Tab. 111:** Multiivariační analýza – doba do progresu.

*Pozn.:* \* statisticky významné.

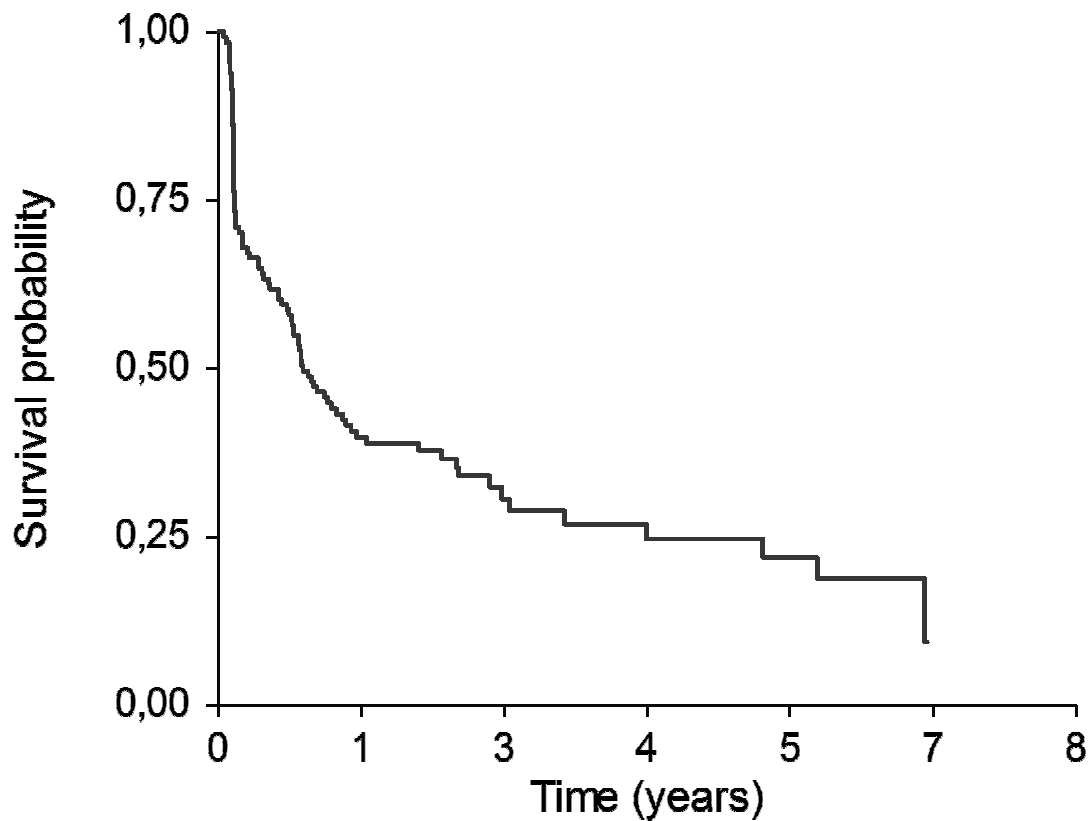
## Druhé primární nádory

U pacientů byly v průběhu léčebného sledování diagnostikovány 4 druhé primární nádory – bronchogenní karcinom ve 2 případech (oba pacienti byli léčeni paliativní chemoterapií), maligní melanom cévnatky u 1 pacienta (řešen brachyterapií) a papilární karcinom dutiny nosní (řešen radikální resekcí).

### IV.2.10. Přežití bez nemoci

Pravděpodobnost 3 letého přežití bez nemoci je 29% (95% CI 20-38%). Průběh křivky přežití bez nemoci ukazuje **Graf 27**.

V univariační analýze (**Tab. 112**) se prokázaly jako faktory s negativním prognostickým dopadem na přežití bez nemoci - denní konzumce alkoholu ( $p < 0,01$ ), chronický nikotinismus ( $p < 0,01$ ),  $N > N2a$  ( $p < 0,01$ ), klinické stádium IV ( $p = 0,01$ ), celková dávka záření  $< 70$  Gy ( $p < 0,01$ ), přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p < 0,01$ ), nedosažení kompletní remise ( $p < 0,01$ ). Do multivariační analýzy byly zařazeny všechny proměnné s  $p \leq 0,5$  s výjimkou iničiální odpovědi (**Tab. 113**). V multivariační analýze se jako negativní prognostické faktory pro přežití bez nemoci ukázaly - denní konzumce alkoholu ( $p < 0,0001$ , HR 3,04; 95%CI 1,78-5,21), počet sérií chemoterapie  $\leq 4$  ( $p = 0,0052$ , HR 0,50; 95% CI 0,30-0,81),  $N > N2a$  ( $p = 0,0003$ , HR 2,37; 95% CI 1,49-3,78) a přítomnost nutritivní sondy  $\leq 150$  dnů ( $p = 0,0115$ , HR 0,50; 95% CI 0,29-0,85).



**Graf 27:** Křivka Kaplan-Meiera pro přežití bez nemoci.

| Faktor           | Skupiny                      | p(log-rank) | Diference skupin |
|------------------|------------------------------|-------------|------------------|
| Věk              | ≤55 let vs >55 let           | 0,55        | 29 vs 26%        |
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | <0.01*      | 52 vs 22%        |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | <0.01*      | 49 vs 16%        |
| T                | T1-T3 vs T4                  | 0,25        | 32 vs 28%        |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | <0.01*      | 39 vs 24%        |
| Stádium          | I-III vs IV                  | 0,01*       | 49 vs 25%        |
| Grade            | G1/G2 vs G3                  | 0,25        | 18 vs 40%        |
| Krční disekce    | ne vs ano                    | 0,43        | 27 vs 45%        |
| Protrakce RT     | 0-4 dny vs > 4 dny           | 0,24        | 30 vs 26%        |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | <0.01*      | 13 vs 31%        |
| Úbytek hmotnosti | ≤10% vs >10%                 | 0,87        | 30 vs 29%        |
| Počet cyklů CHT  | ≤4 serie vs >4 serie         | 0,28        | 26 vs 31%        |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | <0.01*      | 24 vs 35%        |
| Odpověď          | CR ne vs CR ano              | <0.01*      | 0 vs 42%         |
| Komorbidity      | ne vs ano                    | 0,13**      | 38 vs 22%        |

**Tab. 112:** Univariační analýza – přežití bez nemoci.

Pozn.: \* proměnné s  $p \leq 0,05$ , \*\* proměnné s  $p \leq 0,200$ .

| Faktor           | Skupiny                      | p (log-rank) | HR   | CI 95%    |
|------------------|------------------------------|--------------|------|-----------|
| Nikotinismus     | >5 let ne vs ano             | 0,1930       | 1,52 | 0,81-2,86 |
| Alkohol          | příležitostná/žádná vs denní | 0,0001*      | 3,04 | 1,78-5,21 |
| N                | N0-N2a vs N2b-N3             | 0,0003*      | 2,37 | 1,49-3,78 |
| Stádium          | I-III vs IV                  | 0,6843       | 0,88 | 0,47-1,65 |
| Celková dávka RT | <70 Gy vs ≥70 Gy             | 0,0001*      | 0,24 | 0,12-0,46 |
| Nutritivní sonda | ≤150 dní vs >150 dní         | 0,0127*      | 0,57 | 0,36-0,89 |

**Tab. 113:** Multiivariační analýza – přežití bez nemoci.

*Pozn.:* \* statisticky významné.

#### IV.2.11. Kvalita života

Do hodnocení kvality života vstoupilo celkem 40 pacientů, 15 pacientů bylo později vyřazeno pro insuficientní údaje. Celkem tak byla kvalita života hodnocena u 25 pacientů (**Tab. 114**).

| Lokalizace n / %       |    |     |
|------------------------|----|-----|
| Orofarynx              | 8  | 32% |
| Larynx                 | 8  | 32% |
| Nazofarynx             | 5  | 20% |
| Hypofarynx             | 3  | 12% |
| Sinus maxillaris       | 1  | 4%  |
| Klinické stádium n / % |    |     |
| II                     | 1  | 4%  |
| III                    | 6  | 24% |
| IVA                    | 16 | 64% |
| IVB                    | 2  | 8%  |

**Tab. 114:** Soubor pacientů hodnocených pro kvalitu života.

#### Před zahájením léčby:

Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující sociální a emoční obtíže; z příznaků dominuje nespavost a slabost, přetrvávají finanční obtíže spojené s onemocněním. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 115**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 59%, 83% a 13%.

V hodnocení specifických parametrů před zahájením léčby dominuje zhoršení sexuálních funkcí, ztráta pocitu zdraví, kašel a vazké sliny. Vysoké skóre pacienti uvádějí pro úbytek

hmotnosti a spotřebu léků proti bolesti. Celkové skóre tíže příznaků před zahájením léčby bylo 18%. Skóre pro jednotlivé specifické parametry kvality života ukazuje **Tab. 116**.

| <b>Parametr</b>           | <b>Rozmezí</b> | <b>Průměr</b> | <b>Skóre</b> |
|---------------------------|----------------|---------------|--------------|
| Celková kvalita života    | 1– 7           | 4,56          | 59%          |
| <b>Funkce</b>             |                |               |              |
| Tělesné funkce            | 1 - 4          | 1,32          | 89%          |
| Zvládání životních funkcí | 1 - 4          | 1,54          | 82%          |
| Emoční funkce             | 1 - 4          | 1,74          | 75%          |
| Kognitivní funkce         | 1 - 4          | 1,30          | 90%          |
| Sociální funkce           | 1 - 4          | 1,76          | 75%          |
| <b>Příznaky</b>           |                |               |              |
| Slabost                   | 1 - 4          | 1,80          | 24%          |
| Nauzea/vomitus            | 1 - 4          | 1,12          | 4%           |
| Bolest                    | 1 - 4          | 1,72          | 22%          |
| Dušnost                   | 1 - 4          | 1,36          | 12%          |
| Nespavost                 | 1 - 4          | 1,96          | 32%          |
| Nechutenství              | 1 - 4          | 1,56          | 19%          |
| Zácpa                     | 1 - 4          | 1,36          | 12%          |
| Průjem                    | 1 - 4          | 1,08          | 3%           |
| Finanční problémy         | 1 - 4          | 1,68          | 23%          |

**Tab. 115:** Celková kvalita života před zahájením léčby (n=25).

| <b>Parametr</b>                | <b>Rozmezí</b> | <b>Průměr</b> | <b>Skóre</b> |
|--------------------------------|----------------|---------------|--------------|
| Bolest                         | 1– 4           | 1,41          | 14%          |
| Polykání                       | 1– 4           | 1,39          | 13%          |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4          | 1,27          | 9%           |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4          | 1,67          | 22%          |
| Obtíže s jídlom ve společnosti | 1 - 4          | 1,49          | 16%          |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4          | 1,42          | 14%          |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4          | 1,84          | 28%          |
| Chrup                          | 1 - 4          | 1,36          | 12%          |
| Otevření úst                   | 1 - 4          | 1,50          | 17%          |
| Suchost v ústech               | 1 - 4          | 1,64          | 21%          |
| Vazké sliny                    | 1 - 4          | 1,73          | 24%          |
| Kašel                          | 1 - 4          | 1,82          | 27%          |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4          | 1,82          | 27%          |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2          | 1,36          | 36%          |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2          | 1,23          | 23%          |
| Sonda                          | 1 - 2          | 1,05          | 5%           |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2          | 1,45          | 45%          |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2          | 1,18          | 18%          |

**Tab. 116:** Hodnocení specifických parametrů před zahájením léčby (n=22).

### Poslední týden radioterapie:

Dochází ke zhoršení všech sledovaných parametrů celkové kvality života, s výjimkou emočních funkcí a dušnosti, které se výrazně nemění. Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující špatné sociální funkce a obtíže se zvládáním životních rolí; z příznaků dominují nechutenství a nespavost, dále slabost a bolest. Největší zhoršení oproti vstupním hodnotám je zaznamenáno u ztráty chuti k jídlu. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 117**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo v posledním týdnu radiochemoterapie 48%, 76% a 27%.

Rovněž u všech specifických příznaků kvality života došlo na konci léčby k jejich zhoršení. Jako dominující udávali pacienti suchost v ústech a vazké sliny, vysoké skóre je pro poruchy sexuálních funkcí, sensorických funkcí, polykání, ztrátu pocitu zdraví, bolest, zhoršení mluvy a stravování ve společnosti. Závažný je rovněž úbytek hmotnosti a spotřeba léků proti bolesti. Největší zhoršení oproti vstupním hodnotám je zaznamenáno u poruch slinných žláz. Celkové skóre tíže příznaků na konci léčby bylo 38%. Skóre pro jednotlivé specifické parametry kvality života ukazuje **Tab. 118**.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 3,88   | 48%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,77   | 74%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 2,00   | 67%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,60   | 80%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,40   | 87%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 2,18   | 61%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 2,00   | 33%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,68   | 23%   |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,98   | 33%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,28   | 9%    |
| Nespavost               | 1 - 4   | 2,08   | 36%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 2,52   | 51%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,60   | 20%   |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,08   | 3%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,80   | 27%   |

**Tab. 117:** Celková kvalita života v posledním týdnu radioterapie (n=25).



| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 2,07   | 36%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 2,28   | 43%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 2,41   | 47%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,95   | 32%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 2,07   | 36%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,62   | 21%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,50   | 50%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 1,73   | 24%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 1,86   | 29%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,59   | 53%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 3,05   | 68%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,91   | 30%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 2,27   | 42%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,50   | 50%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,45   | 45%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,50   | 50%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,73   | 73%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,14   | 14%   |

**Tab. 118:** Hodnocení specifických parametrů v posledním týdnu radioterapie (n=22).

### 6 měsíců po skončení léčby:

Dochází k opětovnému zlepšení téměř ve všech sledovaných parametrech celkové kvality života, zhoršení pacienti udávají pouze u dušnosti, stále jsou finanční obtíže spojené s léčbou. Pacienti udávají jako nejvíce zatěžující obtíže se zvládáním životních rolí a sociální funkce; z příznaků dominují slabost, nespavost, nechutenství a bolest. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 119**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo v prvním půlroce po skončení léčby 63%, 81% a 13%.

V hodnocení specifických parametrů dochází rovněž ke zlepšení téměř všech hodnocených parametrů, pouze u obtíží s chrupem a xerostomií zůstávají tyto parametry proti předchozímu hodnocení nezměněné. Jako nejzávažnější udávají pacienti obtíže z nedostatečné funkce slinných žláz – vysychání úst a vazké sputum. Celkové skóre příznaků se zlepšilo na 29%. Skóre pro jednotlivé specifické příznaky kvality života ukazuje **Tab. 120**.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 4,76   | 63%   |
| <b>Funkce</b>           |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,54   | 82%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,86   | 71%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,53   | 82%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,20   | 93%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,78   | 74%   |
| <b>Příznaky</b>         |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,81   | 27%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,12   | 4%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,64   | 21%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,44   | 15%   |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,68   | 23%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,64   | 21%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,40   | 13%   |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,08   | 3%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,84   | 28%   |

**Tab. 119:** Celková kvalita života 6 měsíců po skončení léčby (n=25).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,75   | 25%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,98   | 33%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,84   | 28%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,74   | 25%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,94   | 31%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,54   | 18%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,27   | 42%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 1,73   | 24%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,60   | 53%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,55   | 52%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,86   | 29%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,95   | 32%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,32   | 32%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,27   | 27%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,32   | 32%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,23   | 23%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,23   | 23%   |

**Tab. 120:** Hodnocení specifických parametrů 6 měsíců po skončení léčby (n=22).

## 12 měsíců po skončení léčby:

12 měsíců po skončení léčby zůstává celková kvalita života obdobná jako byla zaznamenána v 6 měsících. Dochází ke zlepšení ve zvládnání životních rolí. Trvá postupné zlepšování v sociální oblasti. Nechutenství, nespavost a slabost jsou z příznaků hodnoceny jako nejzávažnější. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 121**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo 62%, 83% a 13%.

| Parametr                 | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života   | 1– 7    | 4,73   | 62%   |
| Funkce                   |         |        |       |
| Fyzické funkce           | 1 - 4   | 1,49   | 84%   |
| Zvládnání životních rolí | 1 - 4   | 1,68   | 77%   |
| Emoční funkce            | 1 - 4   | 1,49   | 84%   |
| Kognitivní funkce        | 1 - 4   | 1,36   | 88%   |
| Sociální funkce          | 1 - 4   | 1,50   | 83%   |
| Příznaky                 |         |        |       |
| Slabost                  | 1 - 4   | 1,73   | 24%   |
| Nauzea/vomitus           | 1 - 4   | 1,18   | 6%    |
| Bolest                   | 1 - 4   | 1,55   | 18%   |
| Dušnost                  | 1 - 4   | 1,27   | 9%    |
| Nespavost                | 1 - 4   | 1,90   | 30%   |
| Nechutenství             | 1 - 4   | 1,95   | 32%   |
| Zácpa                    | 1 - 4   | 1,36   | 12%   |
| Průjem                   | 1 - 4   | 1,09   | 3%    |
| Finanční problémy        | 1 - 4   | 1,64   | 21%   |

**Tab. 121:** Celková kvalita života 12 měsíců po skončení léčby (n=22).

Ve 12 měsících od skončení léčby zůstávají specifické parametry kvality života obdobné jako v půlročním hodnocení. Výraznější zhoršení udávají pacienti v obtížích s chrupem, zhoršily se obtíže s otevíráním úst, zlepšil se kašel a vazkost slin. I nadále hodnotí pacienti jako nejzávažnější obtíže spojené s xerostomií. Snížilo se skóre spotřeby analgetik, potravinových doplňků a nutričních sond. Celkové skóre příznaků 27% je obdobné jako v předchozím hodnocení. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 122**.

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,67   | 22%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,91   | 30%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,95   | 32%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,68   | 23%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,99   | 33%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,44   | 15%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 2,16   | 39%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,26   | 42%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 2,05   | 35%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,68   | 56%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,21   | 40%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,53   | 18%   |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,63   | 22%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,26   | 26%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,21   | 21%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,21   | 21%   |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,16   | 16%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,16   | 16%   |

**Tab.122:** Hodnocení specifických parametrů 12 měsíců po skončení léčby (n=19).

### 24 měsíců po skončení léčby:

Celková kvalita života se mírně zlepšuje. Výraznější zlepšení pacienti udávají v oblasti emočních a sociálních funkcí a zvládání životních rolí, naopak dochází k mírnému poklesu tělesných funkcí. Zlepšila se i slabost, nespavost a nechutenství. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab.123**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo 69%, 89% a 8%.

Hodnocení specifických parametrů kvality života v 24 měsících od skončení léčby ukázalo pokračování ve zlepšení většiny sledovaných parametrů. Výraznější zlepšení pacienti referují u polykání, zhoršené mluvy, obtížného stravování ve společnosti a xerostomie. I nadále hodnotí pacienti jako nejzávažnější obtíže spojené s poruchou slinných žláz a s chrupem. Celkové skóre příznaků se zlepšilo na 18%. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 124**.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 5,13   | 69%   |
| Funkce                  |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,37   | 79%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,47   | 84%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,22   | 93%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,27   | 91%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,27   | 91%   |
| Příznaky                |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,47   | 16%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,10   | 3%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,47   | 16%   |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,40   | 13%   |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,47   | 16%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,60   | 20%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,07   | 2%    |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,00   | 0%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,65   | 22%   |

**Tab. 123:** Celková kvalita života 24 měsíců po skončení léčby (n=15).

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,56   | 19%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,48   | 16%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,81   | 27%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,31   | 10%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,52   | 17%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,17   | 6%    |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 2,23   | 41%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 1,85   | 28%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,31   | 44%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,31   | 44%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,15   | 5%    |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,63   | 22%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,15   | 15%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,23   | 23%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,00   | 0%    |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,15   | 15%   |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,23   | 23%   |

**Tab. 124:** Hodnocení specifických parametrů 24 měsíců po skončení léčby (n=13).

### 36 měsíců po skončení léčby:

36 měsíců po skončení léčby dochází k mírnému zlepšení v kvalitě života oproti předchozímu hodnocení. Zlepšují se fyzické funkce a klesá skóre nežádoucích příznaků. Z příznaků nadále dominuje slabost. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 125**. Celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků bylo 65%, 90% a 7%.

| Parametr                | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Celková kvalita života  | 1– 7    | 4,9    | 65%   |
| Funkce                  |         |        |       |
| Tělesné funkce          | 1 - 4   | 1,29   | 90%   |
| Zvládání životních rolí | 1 - 4   | 1,53   | 82%   |
| Emoční funkce           | 1 - 4   | 1,23   | 92%   |
| Kognitivní funkce       | 1 - 4   | 1,19   | 94%   |
| Sociální funkce         | 1 - 4   | 1,27   | 91%   |
| Příznaky                |         |        |       |
| Slabost                 | 1 - 4   | 1,54   | 18%   |
| Nauzea/vomitus          | 1 - 4   | 1,04   | 1%    |
| Bolest                  | 1 - 4   | 1,27   | 9%    |
| Dušnost                 | 1 - 4   | 1,08   | 3%    |
| Nespavost               | 1 - 4   | 1,31   | 10%   |
| Nechutenství            | 1 - 4   | 1,31   | 10%   |
| Zácpa                   | 1 - 4   | 1,15   | 5%    |
| Průjem                  | 1 - 4   | 1,00   | 0%    |
| Finanční problémy       | 1 - 4   | 1,46   | 15%   |

**Tab. 125:** Celková kvalita života 36 měsíců po skončení léčby (n=13).

V hodnocení specifických příznaků rovněž nenastaly žádné výrazné změny ve srovnání s předchozím hodnocením. Dominují obtíže při xerostomii, klesají obtíže s chrupem. Přetrvává zlepšení v sexuální oblasti. Klesá bolestivost a užívání léků proti bolesti. Celkové skóre příznaků (19%) je obdobné hodnocení ve 24 měsících. Skóre pro jednotlivé parametry kvality života ukazuje **Tab. 126**.

Porovnání skóre kvality života v jednotlivých časových obdobích uvádí **Tab. 127** a **Tab. 128**.

| Parametr                       | Rozmezí | Průměr | Skóre |
|--------------------------------|---------|--------|-------|
| Bolest                         | 1– 4    | 1,34   | 11%   |
| Polykání                       | 1– 4    | 1,61   | 20%   |
| Zhoršení chuti, čichu          | 1 - 4   | 1,59   | 20%   |
| Zhoršení mluvy                 | 1 - 4   | 1,45   | 15%   |
| Obtíže s jídlem ve společnosti | 1 - 4   | 1,61   | 20%   |
| Obtíže v kontaktu s lidmi      | 1 - 4   | 1,35   | 12%   |
| Zhoršení sexuálních funkcí     | 1 - 4   | 1,77   | 26%   |
| Chrup                          | 1 - 4   | 1,72   | 24%   |
| Otevření úst                   | 1 - 4   | 1,72   | 24%   |
| Suchost v ústech               | 1 - 4   | 2,55   | 52%   |
| Vazké sliny                    | 1 - 4   | 2,27   | 42%   |
| Kašel                          | 1 - 4   | 1,27   | 9%    |
| Ztráta pocitu zdraví           | 1 - 4   | 1,55   | 18%   |
| Léky proti bolesti             | 1 - 2   | 1,05   | 10%   |
| Potravinové doplňky            | 1 - 2   | 1,27   | 27%   |
| Sonda                          | 1 - 2   | 1,00   | 0%    |
| Úbytek hmotnosti               | 1 - 2   | 1,09   | 9%    |
| Nárůst hmotnosti               | 1 - 2   | 1,36   | 36%   |

**Tab. 126:** Hodnocení specifických parametrů 36 měsíců po skončení léčby (n=11).

| Parametr                | Před RT | Konec RT | 6 měsíců | 12 měsíců | 24 měsíců | 36 měsíců |
|-------------------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Celková kvalita života  | 59%     | 48%      | 63%      | 62%       | 69%       | 65%       |
| <b>Funkce</b>           |         |          |          |           |           |           |
| Tělesné funkce          | 89%     | 74%      | 82%      | 84%       | 79%       | 90%       |
| Zvládání životních rolí | 82%     | 67%      | 71%      | 77%       | 84%       | 82%       |
| Emoční funkce           | 75%     | 80%      | 82%      | 84%       | 93%       | 92%       |
| Kognitivní funkce       | 90%     | 87%      | 93%      | 88%       | 91%       | 94%       |
| Sociální funkce         | 75%     | 61%      | 74%      | 83%       | 91%       | 91%       |
| <b>Příznaky</b>         |         |          |          |           |           |           |
| Slabost                 | 24%     | 33%      | 27%      | 24%       | 16%       | 18%       |
| Nauzea/vomitus          | 4%      | 23%      | 4%       | 6%        | 3%        | 1%        |
| Bolest                  | 22%     | 33%      | 21%      | 18%       | 16%       | 9%        |
| Dušnost                 | 12%     | 9%       | 15%      | 9%        | 13%       | 3%        |
| Nespavost               | 32%     | 36%      | 23%      | 30%       | 16%       | 10%       |
| Nechutenství            | 19%     | 51%      | 21%      | 32%       | 20%       | 10%       |
| Zácpa                   | 12%     | 20%      | 13%      | 12%       | 2%        | 5%        |
| Průjem                  | 3%      | 3%       | 3%       | 3%        | 0%        | 0%        |
| Finanční problémy       | 23%     | 27%      | 28%      | 21%       | 22%       | 15%       |

**Tab. 127:** Porovnání skóre kvality života v jednotlivých časových obdobích.

*Pozn.:* RT=radioterapie.

| <b>Parametr</b>       | <b>Před RT</b> | <b>Konec RT</b> | <b>6 měsíců</b> | <b>12 měsíců</b> | <b>24 měsíců</b> | <b>32 měsíců</b> |
|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Bolest                | 14%            | 36%             | 25%             | 22%              | 19%              | 11%              |
| Polykání              | 13%            | 43%             | 33%             | 30%              | 16%              | 20%              |
| Zhoršení chuti, čichu | 9%             | 47%             | 28%             | 32%              | 27%              | 20%              |
| Zhoršení mluvy        | 22%            | 32%             | 25%             | 23%              | 10%              | 15%              |
| Jídlo ve společnosti  | 16%            | 36%             | 31%             | 33%              | 17%              | 20%              |
| Kontakt s lidmi       | 14%            | 21%             | 18%             | 15%              | 6%               | 12%              |
| Sexuální funkce       | 28%            | 50%             | 42%             | 39%              | 26%              | 26%              |
| Chrup                 | 12%            | 24%             | 24%             | 42%              | 41%              | 24%              |
| Otevření úst          | 17%            | 29%             | 26%             | 35%              | 28%              | 24%              |
| Suchost v ústech      | 21%            | 53%             | 53%             | 56%              | 44%              | 52%              |
| Vazké sliny           | 24%            | 68%             | 52%             | 40%              | 44%              | 42%              |
| Kašel                 | 27%            | 30%             | 29%             | 18%              | 5%               | 9%               |
| Ztráta pocitu zdraví  | 27%            | 42%             | 32%             | 22%              | 22%              | 18%              |
| Léky proti bolesti    | 36%            | 50%             | 32%             | 26%              | 15%              | 10%              |
| Potravinové doplňky   | 23%            | 45%             | 27%             | 21%              | 23%              | 27%              |
| Sonda                 | 5%             | 50%             | 32%             | 21%              | 0%               | 0%               |
| Úbytek hmotnosti      | 45%            | 73%             | 23%             | 16%              | 15%              | 9%               |
| Nárůst hmotnosti      | 18%            | 14%             | 23%             | 16%              | 23%              | 36%              |

**Tab. 128:** Porovnání skóre specifických příznaků v jednotlivých časových obdobích.  
*Pozn.:* RT=radioterapie.



### IV.3. Diskuse

Definitivní radiochemoterapie je dnes standardním léčebným postupem u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Tato léčba je indikována jak u pacientů s neresekabilním nádorem, tak u pacientů s nádorem resekabilním, u kterých by chirurgický výkon znamenal výrazný zásah do následné kvality života. Randomizované klinické studie prokázaly vyšší efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné; tento zisk je devalvován nárůstem akutní a pozdní toxicity kombinované léčby. Optimální režim konkomitantní chemoterapie není znám. Nejčastěji je užívána cisplatina v dávce  $100 \text{ mg/m}^2$  v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie. Klinické studie sice ozřejmily benefit týdenního režimu cisplatin v kombinaci s radioterapií oproti radioterapii samotné, studie ale zahrnovaly pouze omezené spektrum pacientů. Přímé porovnání se „standardním“ třítydenním režimem publikováno nebylo. Naším cílem bylo zhodnotit toleranci, toxicitu a účinnost týdenního režimu cisplatin v dávce  $40 \text{ mg/m}^2$  v kombinaci s radioterapií u souboru pacientů léčených podle jednotného protokolu v Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce.

Plánovanou dávku 70 Gy absolvovalo 89% pacientů. Důvodem pro nedosažení plně plánované dávky záření bylo ve většině případů úmrtí pacienta před ukončením léčby. Prodloužení celkové doby ozařování oproti „ideální“ nepřerušované celkové době radioterapie bylo zaznamenáno u 78% pacientů, u většiny pacientů toto prodloužení nepřekročilo týden (88% pacientů  $\leq 7$  dnů prodloužení celkové ozařovací doby). Toxicita vlastní léčby byla příčinou jejího přerušení pouze malého počtu pacientů. Naprostá většina přerušení byla v důsledku odstávky / poruchy ozařovače a státních svátků. Podání nižší celkové dávky radioterapie ( $< 70 \text{ Gy}$ ) 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 rovněž 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. Ta byla nejčastější příčinou jejího předčasného ukončení. 5 cyklů, odpovídající kumulativní dávce  $200 \text{ mg/m}^2$ , dokončilo 64% pacientů a tento počet cyklů se ukazuje jako limitující pro většinu pacientů. 6 sérií tolerovalo 38% pacientů a všech 7 cyklů chemoterapie pouze 18% pacientů. U vysokého procenta pacientů jsme tak nedokázali dodržet plnou dávkovou intenzitu cisplatin pro její systémové nežádoucí účinky. Přímou závislost mezi celkovou podanou dávkou týdenní cisplatin a léčebnými výsledky prokázalo několik hodnocení:

V již zmíněné randomizované klinické studii autorů *Chen a kol.* [85], která hodnotila účinnost týdenní cisplatiny 30 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s radioterapií u karcinomu nazofaryngu, byl jediným nezávislým faktorem spojeným s celkovým přežitím a přežitím bez progresy počet cyklů chemoterapie. Retrospektivní hodnocení účinnosti cisplatiny 40 mg/m<sup>2</sup> týdně konkomitantně s radioterapií u karcinomu nazofaryngu autorů *Loong a kol.* [164] (n=241) prokázalo, že u podskupiny pacientů klinického stádia II / III bylo signifikantního prodloužení celkového přežití a trendu k prodloužení doby do distančního relapsu dosaženo u pacientů, kteří absolvovali více než 5 sérií týdenní cisplatiny (HR 0,46; 95% CI 0,24 – 0,89, p=0,02 resp. HR 0,55; 95% CI 0,28-1,11, p=0,098). V jiném retrospektivním hodnocení autorů *Otty a kol.* [124] hodnotícím účinnost cisplatiny v týdenní dávce 40 mg/m<sup>2</sup> se počet sérií chemoterapie ukázal jako významný prognostický faktor pro celkové přežití (<5 vs. ≥ 5 sérií 53% vs. 75%, p=0,018). V retrospektivním porovnání třítýdenního a týdenního režimu cisplatiny v kombinaci s IMRT autorů *Espeli a kol.* [132] byla dávka cisplatiny >240 mg/m<sup>2</sup> spojena s delším celkovým přežitím. Pacientům v rameni s týdenní cisplatinou byla podána nižší celková dávka (186 vs. 228 mg/m<sup>2</sup>, p=0,0002). Při mediánu follow-up 2.8 roku byla účinnost třítýdenního režimu vyšší (medián přežití do progresy 1,5 vs. 2,1 roku, p=0,47, celkové přežití 4,3 vs. 1,9 roku, p= 0.041).

V našem hodnocení byla průměrná celková dávka cisplatiny 189,6 mg/m<sup>2</sup>, což odpovídá publikovaným hodnotám a to i přes to, že 6 a více sérií chemoterapie absolvovalo méně pacientů než v uvedených studiích (**Tab. 129**). Multivariační analýza prokázala přímou závislost mezi počtem sérií týdenní cisplatiny a celkovým přežitím. Podání méně než 5 sérií 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 progresy (46% vs. 66%, HR 2,20; 95%CI 1,13-4,27).

Naše hodnocení tedy prokazuje, že celková dávka radioterapie je nezávislým prognostickým faktorem pro celkové přežití a přežití bez nemoci, zatímco celková dávka chemoterapie je nezávislým faktorem pro celkové přežití, lokoregionální kontrolu a dobu do progresy. V souhlasu s publikovanými daty se tak potřeba udržení jak dostatečné dávky radioterapie, tak dostatečné dávkové intenzity konkomitantní chemoterapie jeví jako vysoce naléhavá.

| Studie                        | RT             | CHT                  | Dávková intenzita   |
|-------------------------------|----------------|----------------------|---|
| <b>Beckmann</b><br>2005 [125] | 69,9<br>AFX-CB | 40 mg/m <sup>2</sup> | medián 160mg/m <sup>2</sup><br>< 4 série 22%                |
| <b>Kumar</b><br>2005 [127]    | 69,9<br>AFX-CB | 35 mg/m <sup>2</sup> | 6 sérií 73%   |
| <b>Boulmay</b><br>2009 [128]  | 74,4<br>AFX    | 30 mg/m <sup>2</sup> | medián 6 sérií  |
| <b>Geeta</b><br>2006 (129)    | 66-70<br>CF    | 40 mg/m <sup>2</sup> | 6 sérií 66%<br>< 4 série 13%                                |
| <b>Uygun</b><br>2009 (130)    | 70<br>CF       | 40 mg/m <sup>2</sup> | 6 sérií 65%   |
| <b>Gupta</b><br>2009 [122]    | 70<br>CF       | 30 mg/m <sup>2</sup> | 6 sérií 66%   |
| <b>Espeli</b><br>2011 [132]   | 70<br>AFX      | 40 mg/m <sup>2</sup> | medián 186mg/m <sup>2</sup>                                 |
| <b>ÚRO</b>                    | 70<br>CF       | 40 mg/m <sup>2</sup> | medián 200mg/m <sup>2</sup><br>< 4 série 20%<br>6 sérií 39% |

**Tab. 129:** Dávková intenzita konkomitantní chemoterapie v klinických studiích s týdenním režimem cisplatinou.

*Pozn.:* RT=radioterapie, CHT=chemoterapie, AFX=akcelerovaná radioterapie, AFX-CB=akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem, CF=konvenčně frakcionovaná radioterapie.

Zásadním problémem kombinované léčby radioterapií a chemoterapií je nárůst akutní radiační a systémové toxicity. Závažná akutní toxicita 3. - 4. stupně byla pozorována u 83% pacientů našeho souboru. Porovnáním akutní toxicity u našeho souboru s referovanou toxicitou experimentálních ramen klinických studií s třítýdenní cisplatinou jsme nezaznamenaly významné rozdíly (**Tab. 130, Tab. 131**). Výskyt slizniční toxicity 3. - 4. stupně (32% pacientů) byl v rozmezí referovaném v těchto studiích (30 - 60%), rovněž hematologická toxicita byla obdobná (leukopenie 3. - 4. stupně 35% oproti 16 - 42% v randomizovaných studiích). Oproti publikovaným datům byla v našem souboru vyšší kožní toxicita (17% oproti 2 - 7%).

Vysoký emetogenní potenciál třítýdenního režimu cisplatinou referovaný v 7 - 20% se ukázal u týdenního režimu v našem souboru výrazně nižší. Těžká emeže postihuje pouze 3% našich pacientů. Užitá premedikace dokázala spolehlivě utlumit nauzeu / vomitus u naprosté většiny pacientů. Lokální radiační toxicita radiochemoterapie může v konečném důsledku vést až k těžké hyponutrici, dehydrataci a iontové dysbalanci. Emetogenní potenciál vysokodávkované cisplatinou může vznik těchto závažných komplikací urychlit případně

prohloubit. Týdenní režim cisplatiny vykazuje takový potenciál zřetelně nižší. Nízký výskyt těžké renální toxicity (v našem souboru toxicita 3. stupně postihla pouze 2% pacientů) je další příznivý prvek, který může upřednostňovat týdenní aplikaci.

| Studie                       | Toxicita celkem | Sliznice | Kůže | Slinné žlázy | Hrtan | Hltan/jícen | GIT |
|------------------------------|-----------------|----------|------|--------------|-------|-------------|-----|
| <b>Adelstein</b> 2003 [32]   | 89%             | 45%      | 7%   | NR           | NR    | 45%         | NR  |
| <b>Huguenin</b> 2004 [37]    | NR              | 60%      | NR   | NR           | NR    | 55%         | NR  |
| <b>Fountzillas</b> 2004 [31] | NR              | 34%      | 2%   | NR           | NR    | 5%          | NR  |
| <b>EORTC 2293</b> [89]       | NR              | 41%      | NR   | NR           | NR    | NR          | NR  |
| <b>RTOG 9501</b> [90]        | 77%             | 30%      | 7%   | 53%*         | 3%    | 25%         | 16% |
| <b>ÚRO</b>                   | 83%             | 32%      | 17%  | 61%*         | 5%    | 38%         | 35% |

**Tab.130:** Porovnání akutní toxicity 3. - 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* \*=toxicita 2. stupně, GIT=horní gastrointestinální trakt, NR=nereferováno.

| Studie                       | Hemat | Leu | Neu | Hb  | Tr | Ledviny | N/V |
|------------------------------|-------|-----|-----|-----|----|---------|-----|
| <b>Adelstein</b> 2003 [32]   | NR    | 42% | NR  | 18% | 3% | 8%      | 16% |
| <b>Huguenin</b> 2004 [37]    | NR    | NR  | NR  | NR  | NR | 2%      | 7%  |
| <b>Fountzillas</b> 2004 [31] | NR    | 21% | 9%  | 2%  | 4% | NR      | NR  |
| <b>EORTC 2293</b> [89]       | NR    | 16% | 13% | NR  | NR | NR      | 12% |
| <b>RTOG 9501</b> [90]        | 38%   | 38% | 33% | 3%  | 4% | 3%      | 20% |
| <b>ÚRO</b>                   | 41%   | 35% | 24% | 8%  | 6% | 2%      | 3%  |

**Tab. 131:** Porovnání akutní toxicity 3. - 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* NR=nereferováno, Hemat.= hematologická toxicita, Leu=leukocyty, Neu=neutrofilní leukocyty, Hb=hemoglobin, N/V=nauzea/vomitus.

Porovnáme-li naše výsledky s publikovanými výsledky klinických studií hodnotících zkrácené režimy cisplatiny, ani zde nenacházíme významné odchylky (**Tab. 132**). U studií s konvenčně frakcionovanou radioterapií je referována závažná mukozitida u přibližně 30% léčených pacientů, v našem souboru 32%. Studie, které užily alterovanou frakciami radioterapie, uvádějí slizniční toxicitu podle předpokladů vyšší. Vyšší míra závažné akutní kožní toxicity je stejně jako v našem souboru zaznamenána i v těchto studiích (15 - 35%) a ukazuje, že častěji aplikované nižší dávky cisplatiny oproti standardnímu třítydennímu režimu způsobují vyšší míru kožní toxicity. Zvýšená hematologická toxicita bílé krevní řady byla hlavní příčinou snížené compliance konkomitantní chemoterapie zaznamenané v našem hodnocení oproti citovaným studiím. Mortalita v průběhu léčby u našich pacientů (8%) nepřekročila publikovaná data (3 - 14%).

| Studie                        | RT          | CHT                        | Sliznice | Kůže | Leu         | N/V | Ledviny | +   |
|-------------------------------|-------------|----------------------------|----------|------|-------------|-----|---------|-----|
| <b>Jeremic</b><br>2000 [30]   | 77<br>HFX   | 6mg/m <sup>2</sup><br>qd   | 49%      | NR   | 12%         | 6%  | 5%      | NR  |
| <b>Beckmann</b><br>2005 [125] | 69,9<br>AFX | 40 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 84%      | NR   | 18%*        | NR  | NR      | NR  |
| <b>Kumar</b><br>2005 [127]    | 69,9<br>AFX | 35 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 79%      | NR   | 2%          | NR  | NR      | 14% |
| <b>Boulmay</b><br>2009 [128]  | 74,4<br>AFX | 30 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 23%      | NR   | 26%         | NR  | 0%**    | 3%  |
| <b>Gupta</b><br>2009 [122]    | 70<br>CF    | 30 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 29%      | 35%  | 6%          | 3%  | 0%      | NR  |
| <b>Sharma</b><br>2011 [123]   | 70<br>CF    | 40 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 30%      | NR   | 3%          | 5%  | NR      | 8%  |
| <b>Geeta</b><br>2006 (129)    | 66-70<br>CF | 40 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 28%      | 16%  | 16%*        | NR  | NR      | NR  |
| <b>Uygun</b><br>2009 (130)    | 70<br>CF    | 40 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 25%      | 15%  | 15%*        | 20% | 5%      | NR  |
| <b>ÚRO</b>                    | 70<br>CF    | 40 mg/m <sup>2</sup><br>qw | 32%      | 17%  | 35%<br>24%* | 3%  | 3%      | 8%  |

**Tab. 132:** Porovnání akutní toxicity s klinickými studiemi se zkrácenými režimy konkomitantní cisplatiny.

*Pozn.:* U randomizované studie [30] a obou retrospektivních porovnávacích studií [129,130] se jedná o toxicitu v rameni se zkráceným režimem cisplatiny. NR=nereferováno, RT=radioterapie, CHT=chemoterapie, Leu=leukocyty, N/V=nauzea / vomitus, +=úmrť, \*granulocyty, \*\* toxicita 4. stupně.

Tíže a rozložení jednotlivých stupňů akutní toxicity se lišily v závislosti na používané technice radioterapie. Užití konformních technik vedlo ke snížení lokální toxicity. Při užití IMRT byla více než dvojnásobně redukována těžká mukozitida (z 40% resp. 41% na 18%). Rovněž toxicita slinných žláz byla IMRT významně snížena (z 70% resp. 64% na 50%). U 85 pacientů léčených ne-IMRT technikami bylo v průběhu léčby aplikováno radioprotektivum amifostin (92% pacientů léčených ne-IMRT technikami). Ukazuje se tak, že radioprotektivní efekt IMRT na činnost slinných žláz v průběhu radioterapie je účinnější než radioprotektivní účinek amifostinu v kombinaci s užitím ne-IMRT ozařovacích technik radioterapie. Užití konformních technik vedlo rovněž ke snížení akutní oční toxicity, ušní toxicity a toxicity hltanu / jícnu. 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. V našem souboru z celkového počtu 57 pacientů se zaznamenanou hematologickou toxicitou 3. - 4. stupně byla mukozitida 3. - 4. stupně pozorována u 40%, 2. stupně u 56% pacientů; toxicita slinných žláz 2. stupně byla pozorována u 63% a jícnová / hltanová toxicita 3. - 4. stupně u 47% pacientů, 2. stupně u 33% pacientů. 38% pacientů bylo v průběhu léčby zcela odkázáno na příjem prostřednictvím nutritivní sondy, 34% pacientů pak bylo schopno tolerovat nejvýše tekutou dietu. Vysoká míra závažných polykacích obtíží spolu s vysokým hmotnostním úbytkem v průběhu léčby (10,7% původní hmotnosti i přes bazální formu nutriční podpory) poukazuje na vhodnost profylaktického zavádění nutritivních nutritivních sond před nebo po zahájení léčby a 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 (**Tab. 133**). *Machtay a kol.* [165] analyzovali pozdní toxicitu u pacientů léčených v rámci tří kontrolovaných klinických studií RTOG. U 98 přežívajících pacientů byla těžká toxicita zastižena u 43% pacientů (44 dysfágií, 27 dysfunkcí hrtanu, 13 úmrtí potencionálně spjatých s toxicitou léčby; 25 pacientů mělo zavedenu nutritivní sondu 2 roky po léčbě). Hlavními rizikovými faktory zodpovědnými za těžké pozdní poradiační změny byly – starší věk, pokročilé stádium nádoru, lokalizace primárního nádoru v laryngu a hypofaryngu a provedení krční disekce po radiochemoterapii. V porovnání s touto analýzou (**Tab. 134**) byla pozdní toxicita v našem souboru výrazně nižší.

| Studie             | Sliznice | Kůže | Podkoží | Sl.žlázy | Hrtan | Hltan | Mícha | ORN |
|--------------------|----------|------|---------|----------|-------|-------|-------|-----|
| Huguenin 2004 [37] | 6%       | NR   | 6%      | 17%      | 3%    | 24%   | NR    | 4%  |
| EORTC 2293 [89]    | NR       | NR   | 10%     | 14%      | 2%    | 10%   | NR    | 2%  |
| RTOG 9501 [90]     | 2%       | 3%   | 2%      | 4%       | 3%    | 10%   | 2%    | 3%  |
| ÚRO                | 0%       | 0%   | 6%      | 9%       | 2%    | 8%    | 0%    | 3%  |

**Tab.133:** Porovnání pozdní toxicity 3. – 4. stupně našeho souboru a experimentálních ramen randomizovaných klinických studií.

*Pozn.:* NR=nereferováno, Sl.žlázy=slinné žlázy, ORN=osteoradionekróza.

| Pozdní toxicita          | Machtay 2008 [165] | ÚRO |
|--------------------------|--------------------|-----|
| Dysfágie                 | 45%                | 23% |
| Dysfunkce laryngu        | 28%                | 17% |
| Nutritivní sonda         | 26%                | 3%  |
| Úmrtí spjaté s toxicitou | 13%                | 4%  |

**Tab. 134:** Porovnání pozdní toxicity našeho souboru a analýzy klinických studií RTOG.

Zhoršení polykacích funkcí jako projev pozdní toxicity bývá referováno u vysokého procenta pacientů léčených radioterapií. Jeho závažnost závisí na mnoha faktorech – celkové dávce radioterapie, velikosti jednotlivé dávky, frakcionačním režimu, velikosti cílového objemu, délce intervalu mezi jednotlivými fraccemi, ozařovací technice, kouření v průběhu / po skončení radioterapie, lokalizaci nádoru, zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie nebo dlouhém intervalu bez perorálního příjmu (1 - 2 týdny), případně špatném mentálním stavu [166-169]. Některé klinické studie poukázaly na fakt, že konkomitantní chemoterapie může tíži polykacích obtíží po radioterapii ještě prohloubit. Dle literárních údajů postihuje závažná dysfágie okolo 40 - 50% pacientů léčených radiochemoterapií [170-174].

V souboru 211 pacientů léčených radioterapií autoři *Chen a kol.* [170] zaznamenali incidenci radiačního poškození jícnu 3. stupně ve 30% a 19% ve 3 a 6 měsících po skončení léčby. Plná závislost na nutritivní sondě byla zaznamenána u 20% resp. 11% pacientů. Vyšší riziko bylo u pacientů léčených pro hypofaryngální karcinom, karcinom neznámého

primárního zdroje, karcinom T4 a u pacientů, kde byla léčba kombinována s konkomitantní chemoterapií. *Langendijk a kol.* [171] na podkladě prospektivního hodnocení polykacích funkcí v 6 měsících po léčbě u 529 pacientů, kteří podstoupili radio(chemo)terapii definovali mezi rizikovými faktory (rozsah T3/4, karcinom orofaryngu a nazofaryngu, oboustranná radioterapie krku, akcelerovaná radioterapie) rovněž konkomitantní chemoterapii.

V našem souboru byla schopnost polykání tuhé stravy zachována v prvním roce u 74% pacientů, kašovitě pak u 16% pacientů. Těžká dysfagie ( $\geq 3$ . stupně) v prvním roce po léčbě tak byla vyjádřena u 10% našich pacientů. Z tohoto počtu byla plná afágie zastížena u 4 přežívajících pacientů. U 3 pacientů se jednalo o pokročilý karcinom laryngu, u 1 pacienta karcinom orofaryngu s propagací do laryngu a hypofaryngu. I přes nízkou plnou dependenci příjmu stravy pomocí nutritivní sondy měla plná čtvrtina přežívajících pacientů zaveden nějaký typ výživové sondy (většinou PEG) v odstupu jednoho roku po skončení léčby. Důvodem byla protrahovaná toxicita podstoupené léčby, kdy pacienti používají nutritivní sondu jako vhodnou cestu k doplnění náležité nutriční podpory. Ve druhém roce po skončení léčby již byla nutritivní sonda přítomna pouze u jednoho přežívajícího pacienta. V našem hodnocení jsme nezaznamenali (oproti hodnocení akutní toxicity) výrazné rozdíly v polykání u jednotlivých užitých ozařovacích technik, mírné zhoršení bylo zaznamenáno u IMRT. Týdenní režim cisplatiny v kombinaci s konvenčně frakcionovanou radioterapií tak prokazuje příznivý profil pozdní toxicity jícnu / hltanu u všech ozařovaných technik. 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 nutritivní sondy spojena se zlepšením lokoregionální kontroly, doby do progresu a přežití bez nemoci. Naše výsledky poukazují i na to, že profylaktické zavádění nutritivní sondy není spojeno s vyšším rizikem plné PEG dependence.

*Logemann a kol.* [175] ve své práci prokázali, že stupeň polykacích obtíží v 6 měsících predikuje dlouhodobou schopnost polykání. Je tedy účelné v tomto intervalu aktivně bránit vzniku těžké dysfagie (cvičení v průběhu a po skončení ozařování). Pacienti našeho souboru byli edukováni o riziku a prevenci těžké dysfagie a i přes profylakticky zavedené nutritivní sondy jim bylo doporučováno pokračovat v perorálním příjmu stravy, pokud toho byli schopni. Zároveň bylo pacientům doporučováno pravidelné cvičení na otevírání a zavírání úst jako prevence trismu v průběhu radiochemoterapie a po jejím skončení. Nakolik se tento náš aktivní přístup přímo podílí na minimalizaci polykacích obtíží po radiochemoterapii nelze z našeho hodnocení určit.



V průběhu poléčebného sledování jsme zachytili 5 případů osteoradionekrózy mandibuly. Prevalence osteoradionekrózy po radioterapii v literatuře udávána mezi 2 – 15%. Za hlavní rizikové faktory pro její vznik jsou považovány – věk, klinické stádium IV, pooperační radioterapie, celková dávka radioterapie, absence dentálních extrakcí před zahájením radioterapie [89, 90, 145-151]. Všechny případy osteoradionekrózy se týkaly pacientů s nádory IV. klinického stádia, u kterých byla celková dávka radioterapie  $\geq 70$  Gy. Počet zachycených osteoradionekróz v našem souboru byl tedy na dolní hranici rozmezí uváděném v literárních pramenech.

I přes vysoký počet dosažených kompletních remisí (70%) a vysokou lokoregionální kontrolu (3 letá lokoregionální kontrola 60%), bylo 3 leté celkové přežití 34%. V naší studii jsme hodnotili následný soubor pacientů léčených definitivní radiochemoterapií. Naš soubor tvořili i pacienti, kteří by neprošli sítí vstupních kritérií kontrolovaných studií pro závažnější komorbidity, duplicitní nádory, horší míru kooperace apod. Struktura pacientů léčených v denní klinické praxi se může lišit od struktury pacientů zařazovaných do klinických studií. Do těch jsou obecně zařazováni pacienti mladší, edukovatelnější a celkově „zdravější“. Vstupní kritéria mnohdy vylučují pacienty s rizikovými faktory, které by mohly konečné výsledky výrazně modifikovat. V samotné denní praxi pak tyto pacienty z léčby vyloučit nemůžeme. Léčebné výsledky studijní“ a následné populace tak mohou odlišné (**Tab. 135**, **Tab. 136**). Vysoké procento pacientů s lokoregionálně nepokročilejšími nádory (IV. klinické stádium 80%, N>1 68%, **Příloha XIV**), s duplicitními nádory (9 pacientů) spolu s vysokým procentem pacientů zatížených autodestrukčním životním stylem (téměř 90% kuřáků / bývalých kuřáků, dvě třetiny pacientů denně konzumujících alkohol) ukazuje na prognosticky nepříznivý soubor. 3 leté celkové přežití 34% pak odpovídá této prognostické nepřízni. 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 v důsledku komorbidit často spojených s devastujícím životním stylem. Z tohoto pohledu je zajímavá práce autorů *Langenberg a kol.* [176]. Tato skupina hodnotila výsledky léčby v následném souboru 87 pacientů, kteří podstoupili „standardní“ radiochemoterapii (70 Gy zevní radioterapie v kombinaci se 3 sériemi 3 týdenní cisplatin). V této studii dosáhlo plné dávky radioterapie 91% pacientů. Při mediánu poléčebného sledování 17 měsíců bylo 2 leté celkové přežití 44%, tedy výsledek shodný s dvouletým celkovým přežitím našeho souboru.

| autor                           | n   | RT          | RCHT        | CHT             | 3y LRC        | 3yOS          |
|---------------------------------|-----|-------------|-------------|-----------------|---------------|---------------|
| <b>Wendt</b><br>1998 [45]       | 270 | 70<br>AFX-S | 70<br>AFX-S | CDDP+FU         | 17 x 35%      | 24 x 49%      |
| <b>Brizel</b><br>1998 [43]      | 116 | 75<br>AFX-S | 70<br>AFX-S | CDDP+FU         | 44 x 70%      | 34 x 55%      |
| <b>Zakotnik</b><br>1998 [56]    | 64  | 66-70<br>CF | 66-70<br>CF | MMC+BLM         | NR            | 7 x 26%       |
| <b>Calais</b><br>1999 [40]      | 226 | 70<br>CF    | 70<br>CF    | CBDCA+FU        | 42 x 66%      | 31 x 51%      |
| <b>Dobrowsky</b><br>2000 [55]   | 239 | 70<br>CF    | 55<br>AFX   | MMC             | 31 x 32 x 48% | 24 x 31 x 41% |
| <b>Corvo</b><br>2001 [39]       | 136 | 75<br>AFX   | 60<br>AFX   | CDDP+FU         | 27 x 32%      | 29 x 37%      |
| <b>Adelstein</b><br>2003 [32]   | 295 | 70<br>CF    | 70<br>AFX-S | CDDP<br>CDDP+FU | NR            | 23 x 37 x 27% |
| <b>Fountzillas</b><br>2004 [31] | 124 | 70<br>CF    | 70<br>CF    | CDDP<br>CBDCA   | NR            | 18 x 52 x 42% |
| <b>ÚRO</b>                      | 148 | 70<br>CF    |             | CDDP            | 60%           | 34%           |

**Tab. 135:** Porovnání efektivity léčby s publikovanými 3-letými výsledky klinických studií III. fáze porovnávajících konkomitantní radiochemoterapii oproti radioterapii samotné.

*Pozn.:* NR=nereferováno, RT=radioterapie v kontrolní skupině, RCHT=radioterapie v testované skupině, CHT=chemoterapie, LRC=lokoregionální kontrola, OS=overall survival, AFX=akcelerovaná radioterapie, AFX-S=akcelerovaná radioterapie se splitem, CF=konvenčně frakcionovaná radioterapie.

| autor                        | n   | RT             | CHT                          | 3y LRC | 3y OS |
|------------------------------|-----|----------------|------------------------------|--------|-------|
| <b>Kumar</b><br>2005 [127]   | 95  | 69,9<br>AFX-CB | CDDP<br>35 mg/m <sup>2</sup> | 25%    | 27%   |
| <b>Boulmay</b><br>2009 [128] | 35  | 74,4<br>AFX    | CDDP<br>30 mg/m <sup>2</sup> | 85%    | 47%   |
| <b>ÚRO</b>                   | 148 | 70<br>CF       | CDDP<br>40mg/m <sup>2</sup>  | 60%    | 34%   |

**Tab 136:** Porovnání efektivity léčby s publikovanými 3-letými výsledky klinických studií II.fáze s užitím týdenního režimu cisplatiny a akcelerované radioterapie.

*Pozn.:* NR=nereferováno, RT=radioterapie, CHT=chemoterapie, LRC=lokoregionální kontrola, OS=overall survival, AFX=akcelerovaná radioterapie, AFX-CB=akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem.

Značný dopad na celkové přežití našeho souboru měla vysoká mortalita v průběhu nebo krátce po skončení léčby. Komplikace, které přinášejí intenzifikované léčebné postupy,

mohou vyústit ve vyšší procento toxických úmrtí. V klinických studiích porovnávajících radiochemoterapii oproti samotné radioterapii byly zaznamenány dvojnásobné počty toxických úmrtí kombinované léčby [35, 41, 90]. V 5 klinických studiích (n=324) hodnotících účinnost různých režimů konkomitantní radiochemoterapie Univerzity v Chicagu byla zaznamenána mortalita 9,4% [177].

U našeho souboru mortalita v průběhu léčby dosáhla 8%. U pacientů léčených v prvních třech letech hodnocení jsme zaznamenali dvojnásobnou mortalitu v průběhu léčby oproti pozdější etapě našeho hodnocení. Tento rozdíl může být důsledkem několika faktorů:

- Přísnější selekci pacientů při indikaci kurativní radiochemoterapie s ohledem na věk, celkový stav a závažnost komorbidit.
- Získáním více zkušeností s radiochemoterapií a jejími komplikacemi a jejich zlepšující se prevence a léčba.
- Zlepšování podpůrné a nutriční péče v průběhu hodnocení.
- Používáním technik radioterapie (konformní radioterapie, IMRT) s nižší akutní toxicitou v pozdějších fázích našeho hodnocení.

Statistická analýza našeho souboru neprokázala negativní prognostický dopad přítomnosti závažné komorbidity na základní hodnocené parametry. V univariační analýze sice byl naznačen trend na zhoršení celkového přežití (z 28% na 42%,  $p=0,30$ ) stejně jako na přežití bez nemoci (z 22% na 38%,  $p=0,13$ ) při přítomnosti aspoň jedné závažné komorbidity, tento trend ale nedosáhl statistické významnosti. Naproti tomu, holandská skupina, která provedla zhodnocení souboru 1371 pacientů s nově zjištěným karcinomem hlavy a krku detekovala nepříznivý vliv závažných komorbidit na celkové přežití [178]. Obdobný výsledek přinesly další publikované práce [179-184]. Rozdílný výsledek je dán pravděpodobně povahou hodnocení. Hodnocena byla přítomnost či nepřítomnost závažné komorbidity, aniž by zařazení vypovídalo 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. Adult comorbidity evaluation (ACE-27) [185], Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [186], Kaplan-Feinstein Classification (KFC) [187,188], Charlson index [189], Index of Coexistent Disease (ICED) [190] apod. S ohledem na mortalitu zaznamenanou v našem souboru se potřeba takového mechanismu ukazuje jako žádoucí. Vhodným

mechanismem může být v klinických hodnoceních užíván nástroj Adult comorbidity evaluation ACE-27, který určuje „Celkové skóre komorbidit“ kombinací záznamů jednotlivých dílčích onemocnění.

V případech lokálního nebo regionálního selhání po radioterapii je metodou volby záchranný chirurgický výkon. V našem souboru bylo možné provést takový záchranný výkon pouze u 16% pacientů, kteří selhali po radiochemoterapii. Výsledek odpovídá výsledkům studie, která hodnotila možnosti provedení záchranného chirurgického výkonu u 297 pacientů léčených radioterapií s konkomitantním boostem ± konkomitantní chemoterapií [191]. Z celkového počtu 75 pacientů s lokálním a/nebo regionálním selháním byl záchranný výkon proveden u 23% pacientů. U nádorů jiných než laryngeálních úspěšnost klesla na 16 - 20%. Medián přežití byl po záchranném výkonu signifikantně delší (44 měsíce vs. 11 měsíců,  $p=0,0001$ ). Nejčastějšími důvody k neprovedení salvage chirurgického zákroku byl rozsah onemocnění (40%) a celkový stav pacienta (30%). Některé práce referují vyšší procento provedených záchranných operací. *Tan a kol.* referovali u 91 pacientů s lokalizovaným selháním 40% záchranných operací a 60% paliativních přístupů s 2 letým celkovým přežitím 43% resp. 0% [192].

Některá provedená pozorování referovala o negativním dopadu prodloužení celkové doby ozařování na léčebné výsledky. Analýza 3864 pacientů databáze SEER ukázala, že pacienti s karcinomem laryngu měli o 68% vyšší riziko úmrtí při přerušované léčbě oproti pacientům, kteří léčbu absolvovali bez přerušení [193]. V našem souboru nebylo prodloužení celkové doby ozařování shledáno jako důležitý prognostický faktor ovlivňující lokoregionální kontrolu nebo přežití. Můžeme usuzovat, že prodloužení tohoto intervalu za přítomnosti konkomitantní chemoterapie nemusí být zásadní.

Metastázy do krčních uzlin jsou známy jako jeden z nejsilnějších negativních prognostických faktorů u pacientů s karcinomem hlavy a krku [194]. Multivariační analýza našeho souboru prokázala, že rozsah uzlinového postižení  $N>2a$  je výrazný negativní prognostický faktor 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).

Do procesu vzniku a vývoje karcinomu hlavy a krku vstupuje více faktorů zahrnujících vnitřní genetickou vnímavost stejně jako zevní expozici škodlivin. Kouření a konzumace alkoholu jsou nejznámějšími rizikovými faktory [195,196]. *Freedman a kol.* [197]

prospektivně analyzovali vztah mezi kouřením a výskytem nádorů hlavy a krku užitím dat National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study (téměř půl milionu participantů). V tomto souboru pacientů byl diagnostikován karcinom hlavy a krku u 584 mužů a 175 žen. Incidence byla vyšší u současných nebo bývalých kuřáků. U participantů, kteří nikdy nekouřili, byl zaznamenán výskyt u žen 4,8 / 100 000 osob/rok, u mužů 24,4 / 100 000 osob/rok, u bývalých kuřáků se incidence zvýšila na 17,2 a 36,9 / 100 000 osob/rok, u současných kuřáků pak na 75,7 a 147,3 / 100 000 osob/rok. HR byl 12,96 u mužů a 5,45 u žen. Autoři postulovali, že kouření se podílí na vzniku nádorů hlavy a krku ze 45% u mužů a z 75% u žen. Prevalence zvýšené konzumce alkoholu mezi pacienty s nádory hlavy a krku se předpokládá mezi 30 – 90% [198,199]. Stoupající riziko vzniku karcinomu hlavy a krku se stoupající konzumací tabáku a alkoholu ozřejmila klinická studie autorů *Boccia a kol.* [200]. Prospektivní hodnocení [201] zahrnující kohortu téměř 364 000 respondentů osmi evropských zemí ukázalo přímou příčinnou souvislost mezi zvýšenou konzumací alkoholu a vznikem zhoubných nádorů horního aerodigestivního traktu u 44% (95% CI 31-56%) mužů a 25% (95% CI 5-46%) žen s těmito nádory. V našem souboru bylo 89% pacientů s anamnézou nikotinismu: 13% pacientů přestalo kouřit před 5 a více lety, 76% pacientů byli buď současní kuřáci, nebo pacienti, kteří přestali kouřit později. Denní užívání alkoholických nápojů přiznalo 61% pacientů, 32% pacientů udávalo příležitostnou konzumaci.

Zatímco souvislost vývoje karcinomu hlavy a krku s těmito rizikovými faktory je jasná, jejich prognostická významnost je známa již méně. Prospektivní studie autorů *Duffy a kol.* [202] hodnotící některé rizikové faktory životního stylu ve vztahu k celkovému přežití u 504 pacientů s nádory hlavy a krku ukázala jako nejsilnější negativní prognostický faktor kouření ať už v anamnéze (HR 2,0; 95%CI 1,2-3,5) nebo v době diagnózy (HR 2,4; 95%CI 1,3-4,4). Přímou závislost mezi spotřebou cigaret a přežitím u pacientů léčených pro karcinom dutiny ústní referovala práce japonských autorů *Kawakita a kol.* [203]. Prospektivní studie hodnotící 649 pacientů s nádory hlavy a krku autorů *Deleyiannis a kol.* [204] demonstrovala, že konzumce alkoholu stanovená množstvím alkoholu, funkčními změnami a anamnézou zdravotních obtíží v souvislosti s etylismem, může poskytnout důležité prognostické informace u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Etylismus a anamnéza alkoholem způsobených zdravotních obtíží byly spojeny se stoupajícím rizikem úmrtí (RR 2,06; 95% CI 1,43-2,98 resp. RR 2,76; 95% CI 1,69-4,49), zatímco abstinence s rizikem úmrtí nižším (RR 0,62; 95% CI 0,39-0,97). Etylici, kteří abstinovali před stanovením diagnózy a neměli

zdravotní obtíže spojené s užíváním alkoholu, vykazovali celkové přežití téměř identické s neetyliky. Toto přežití klesalo u etyliků, u kterých byly zdravotní obtíže v souvislosti s alkoholem manifestovány. I u této skupiny pacientů byla abstinence před stanovením diagnózy spojena s prodloužením přežití. Negativní prognostický dopad konzumpce alkoholu na celkové přežití byl ozřejmen i u některých starších studií hodnotících efektivitu multimodalitních přístupů [205-207]. Důvody, které způsobují horší prognózu u těchto pacientů jsou - vyšší pokročilost nádorů v době stanovení diagnózy [201], imunosupresivní efekt alkoholu [208] a vyšší mortalita na nenádorová onemocnění u těchto pacientů [178].

V našem hodnocení se jak kouření tak konzumpce alkoholu ukázaly jako silné nezávislé negativní prognostické faktory. Chronický nikotinismus / exnikotinismus  $\leq 5$  roků jako negativní prognostický faktor pro celkové přežití (26% vs. 63%; HR 2,38; 95% CI 1,02-5,57,  $p=0,045$ ); denní konzumpce alkoholu jako negativní prognostický faktor 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) a 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 u 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. Některé imunologické mechanismy již byly v literatuře popsány. U etyliků se častěji setkáváme s různými imunologickými alteracemi – granulocytopenií, lymfopenií, snížením počtu T-lymfocytů, prodlouženou hypersenzitivitou, snížením cytotoxicity NK-buněk, zvýšením hladiny IgA [208-215]. U pacientů s nádory hlavy a krku byla ozřejmena inverzní souvislost mezi zvýšenou hladinou IgA a přežitím bez nemoci [216], některé práce ukázaly, že snížení funkce NK-buněk vede k vyššímu výskytu metastáz [217-220]. Imunosupresivní účinky mohou být způsobeny rovněž nepřímo v důsledku malnutrice; absorpce, utilizace a ukládání nutrientů mohou být u etyliků alterovány [221].

Negativní prognostický dopad anamnézy nikotinismu a etylismu na výsledky léčby radioterapií referovaly některé práce [132, 222]. V soulasu s těmito referencemi naše hodnocení prokázalo významnou úlohu konzumpce nikotinu a alkoholu u pacientů léčených kombinací radioterapie a chemoterapie. Dle literárních údajů více než pětina přežívajících pacientů s nádorem hlavy a krku, zatížených chronickým nikotinismem, pokračuje ve svém

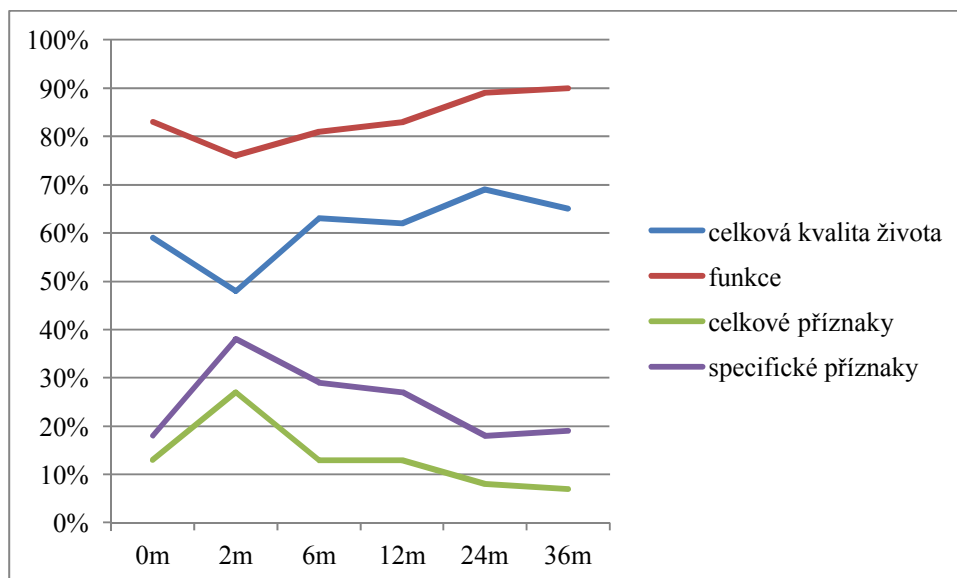
návyku i po stanovení diagnózy. Epidemiologická studie (n=264), cílená na přežívající pacienty s časným karcinomem hlavy a krku, ozřejmila dvojnásobné riziko úmrtí u pacientů, kteří kouřili i po stanovení diagnózy a trojnásobné při pokračující konzumaci alkoholu [223]. Naše analýza nezahrnovala hodnocení „autodestrukčního statusu“ i po skončení léčby. Lze předpokládat, že část pacientů pokračuje ve svém životním stylu a prohlubuje si tak riziko, které takový styl přináší. Již krátká perioda nekouření před chirurgickým výkonem (4 – 8 týdnů) vede k lepšímu hojení po iniciálním chirurgickém výkonu pro karcinom hlavy a krku. Pokud pacient pokračuje po chirurgickém výkonu v kouření, zvyšuje se jak riziko recidivy, tak riziko vzniku duplicitních nádorů [224]. Přehled negativních prognostických faktorů ukazuje **Tab.137**.

| <b>Prognostický faktor</b>             | <b>Parametr</b>   |
|--|-------------------|
| N>N2a                                  | OS, DFS, TTP      |
| nikotinismus / exnikotinismus ≤ 5 roků | OS                |
| denní konzumace alkoholu               | OS, LRC, TTP, DFS |
| dávka RT < 70 Gy                       | OS                |
| počet sérií CHT ≤ 4                    | OS, LRC, TTP, DFS |
| nutritivní sonda ≤ 150 dnů             | LRC, TTP, DFS     |

**Tab. 137:** Statisticky významné faktory (multivariační analýza).

*Pozn.:* OS=overall survival, DFS=disease free survival, TTP=time to progression, LRC=locoregional control.

Kvalita života před zahájením léčby byla poměrně vysoká; celkové průměrné skóre hodnotící celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků před zahájením radiochemoterapie bylo 59%, 83% a 13%; celkové skóre tíže příznaků před zahájením léčby bylo 18%. V průběhu léčby dochází k výraznému zhoršení ve všech parametrech kvality života. K původním hodnotám před zahájením léčby se stav vrací po 6 – 12 měsících po jejím skončení (**Graf 28**). 12 měsíců po skončení léčby je celkové průměrné skóre pro celkovou kvalitu života, funkce a tíži příznaků 62%, 83% a 13%; celkové skóre příznaků je 27%.



**Graf. 28:** Porovnání skóre kvality života v jednotlivých časových obdobích.

Prospektivní klinická studie autorů *Chaukar a kol.* [225] hodnotila kvalitu života u 212 pacientů s nádory hlavy a krku pomocí stejných dotazníků, jako byly užity v našem pozorování. Pacienti v dotazníku QLQ-C30 hodnotili jako nejnaléhavější finanční obtíže (54%), ztrátu chuti (36%) a slabost (33%), H&N C35 škála měla nejhorší skóre pro tyto parametry – sucho v ústech (64%), dentální obtíže (42%), vazké sputum (40%), kašel (39%) a obtíže s otevíráním úst (32%). Výsledky jsou tedy velmi obdobné výsledkům u našeho souboru (**Tab. 138**). Naše pozorování ukázalo, že kvalita života se ve srovnání se stavem před zahájením léčby zhoršuje v jejím průběhu; po skončení léčby dochází k návratu k původním hodnotám po 6 - 12 měsících. Stejný závěr podala některá publikovaná hodnocení [226,227].

| Parametr        | Chaukar 2009 [225] | URO |
|-----------------|--------------------|-----|
| Finanční obtíže | 54%                | 21% |
| Nechutenství    | 36%                | 32% |
| Slabost         | 33%                | 24% |
| Sucho v ústech  | 64%                | 56% |
| Chrup           | 42%                | 42% |
| Vazké sliny     | 40%                | 40% |
| Kašel           | 39%                | 18% |
| Otevírání úst   | 32%                | 35% |

**Tab.138:** Porovnání kvality života u našeho souboru s prací *Chaukar a kol.*



## Závěry

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 nepodléhající selekčnímu tlaku vstupních parametrů randomizovaných studií. Nejčastěji užívaný režim vysokodávkované (high-dose) cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie je provázen vysokou toxicitou, která může ponížit benefit tohoto intenzifikovaného přístupu. S cílem snížení toxicity jsou proto do léčby zaváděny zkrácené režimy podávání nižších (intermediate-dose, low-dose) dávek cisplatinu. Jedním z akceptovaných režimů konkomitantní chemoterapie je týdenní režim cisplatinu 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 zcela.

Cílem mé práce bylo komplexní zhodnocení účinnosti konvenčně frakcionované radioterapie v kombinaci s týdenním režimem cisplatinu u pacientů s lokoregionálně pokročilým / rizikovým karcinomem hlavy a krku léčených pooperační nebo definitivní radiochemoterapií s kurativním záměrem. Jedná se o prospektivní hodnocení následného souboru pacientů léčených v rámci jednoho onkologického centra. Do souboru pooperační radiochemoterapie byli zařazeni pacienti s karcinomem hlavy a krku klinického stádia III / IV nebo klinického stádia nižšího s mikroskopicky / makroskopicky detekovanou neradikalitou chirurgického výkonu. Výše celkové dávky radioterapie zde byla 60 - 64 Gy / 70 Gy v závislosti na radikalitě resekce. Do souboru definitivní radiochemoterapie byli zařazeni pacienti s neresekovaným karcinomem hlavy a krku klinického stádia II - IV. Výše celkové dávky radioterapie zde byla 70 Gy.

Compliance pooperační radioterapie byla velmi dobrá. Plánovanou dávku obdrželo 96% pacientů, toxicita léčby byla příčinou jejího předčasného ukončení u 1 pacienta (při dosažení dávce 68 Gy). U definitivní radiochemoterapie obdrželo plánovanou dávku 89% pacientů. Nejčastější příčinou nedosažení plánované dávky bylo úmrtí pacienta před ukončením léčby, toxicita léčby byla příčinou jejího předčasného ukončení u 1 pacienta. Nedosažení plánované

dávky radioterapie 70 Gy se ukázalo jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití a přežití bez nemoci. Compliance konkomitantní chemoterapie byla limitována její systémovou toxicitou, především toxicitou hematologickou. 5 cyklů chemoterapie dokončilo 59% pacientů v souboru s pooperační a 64% pacientů v souboru definitivní radiochemoterapií. Kumulativní dávka ~ 200 mg/m<sup>2</sup> tak byla limitující pro většinu pacientů. Nebyly zaznamenány rozdíly v compliance chemoterapie podle jednotlivých technik radioterapie. Podání < 5 sérií chemoterapie se ukázalo 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. Závažnou akutní toxicitu 3. - 4. stupně jsme pozorovali u 74% pacientů v souboru pooperační a 83% pacientů v souboru definitivní radiochemoterapie. Porovnáním s referovanou toxicitou randomizovaných studií s třítydenní cisplatinou jsme nezaznamenali podstatné rozdíly v toxicitě obou režimů. Nízký emetogenní potenciál a nízká závažná akutní renální toxicita mohou upřednostňovat týdenní režim oproti třítydennímu podání. Týdenní režim cisplatiny generuje vyšší riziko závažnější kožní toxicity. Závažnost kožní toxicity se snižuje při užití IMRT. Lokální toxicita se lišila v závislosti na užití technik radioterapie. Užití konformních technik a především IMRT vedlo k jejímu výraznému snížení (závažná mukozitida z 36% na 24% u pooperační radiochemoterapie, z 40% na 18% u definitivní radiochemoterapie). 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 byla referována v randomizovaných studiích. Počet zachycených osteoradionekróz nepřekračuje údaje z klinických hodnocení. Méně závažný dopad na polykací funkce může upřednostňovat týdenní režim proti třítydennímu. Závažná toxicita jícnu / hltanu postihla 13% resp. 10% pacientů, afágie s úplnou dependencí na nutriční sondě 2 resp. 4 pacienty obou souborů, tedy méně než referují klinické studie s třítydenním režimem.

Předpokládané 2,5 leté celkové přežití, lokoregionální kontrola, doba do progresu a přežití bez nemoci byly 64%, 88%, 79% a 59% u pacientů léčených pooperační radiochemoterapií. Porovnáním s randomizovanými studiemi jsme nezaznamenali sníženou účinnost radiochemoterapie s týdenní cisplatinou oproti třítydennímu režimu 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 (70%) a příznivou 3 letou lokoregionální kontrolu (60%) bylo 3 leté celkové přežití a přežití bez nemoci u pacientů léčených definitivní radiochemoterapií nízké (34% resp. 29%). Třetina pacientů zemřela v důsledku nenádorové mortality. Výsledky odpovídají prognosticky nepříznivému složení souboru (IV. klinické stádium 80%, závažné komorbidity u 65% pacientů, duplicitní nádor u 5% pacientů). 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 (např. hodnocení ACE-27), který by umožňoval pacienty vhodněji selektovat k intenzifikované léčbě. Podíl na odlišné mortalitě obou souborů může mít i celková vyšší zátěž komorbiditami u pacientů léčených definitivní radiochemoterapií. U 65% pacientů byla zaznamenána nejméně jedna závažná komorbidita (oproti 52% u pooperační radiochemoterapie). Pokročilejší nádorová lymfadenopatie  $N > 2a$  se ukázala jako negativní prognostický faktor pro dobu do progresu, celkové přežití a přežití bez nemoci u pacientů léčených definitivní radiochemoterapií.

Příznivější léčebné výsledky, kterých bylo dosaženo v souboru pacientů léčených pooperačně, sice odpovídají některým retrospektivním hodnocením [228], ale oba soubory nelze přímo porovnávat. U pooperační léčby byl u všech pacientů nádor hodnocen jako potenciálně resektabilní, u definitivní radiochemoterapie byla skupina resektabilních nádorů zcela minoritní. Rozdíl v léčebných výsledcích hovoří spíše o prognosticky horší skupině pacientů, kteří podstupují definitivní léčbu. Hodnocení nebylo zamýšleno jako srovnávací (rozdílná struktura obou souborů takové porovnání ani neumožňuje) a výsledky hodnocení obou souborů je nutné hodnotit spíše komplementárně.

Chronický nikotinismus se ukázal jako nezávislý negativní prognostický faktor pro celkové přežití (v souboru pooperační léčby pouze v univariační analýze), denní konzumace 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 konzumace alkoholu.

Možnost navýšení efektivity radiochemoterapie s cisplatinou je dále předmětem klinického zkoumání. Randomizované klinické studie, které hodnotily, zda přidání indukční chemoterapie zlepší limitovanou účinnost radiochemoterapie, sice naznačily možnost zvýšení účinnosti, toto zlepšení může být ovšem na úkor tolerance následné konkomitantní radiochemoterapie pro nárůst toxicity. U části pacientů tak může být taková kombinace naopak kontrabenefitní, neboť není dodržena dávková intenzita jak radioterapie tak konkomitantní chemoterapie. Nedodržení dávkové intenzity konkomitantní chemoterapie se ukázalo u našich pacientů léčených definitivní radiochemoterapií jako výrazný negativní prognostický faktor, stejně tak nedodržení plánované dávky radioterapie. U souboru pacientů podstupujících pooperační radiochemoterapii pak byl naznačen trend ke zhoršení lokoregionální kontroly a doby do progresu u pacientů s nižší aplikovanou ozařovací dávkou. Limitujícím faktorem nedodržení dávkové intenzity chemoterapie byla vysoká hematologická toxicita konkomitantní chemoterapie. Vzhledem k myelosupresivním účinkům indukční léčby lze předpokládat další nárůst hematologické toxicity konkomitantní chemoterapie a tím další možné snížení dávkové intenzity. Z tohoto pohledu se případná kombinace radiochemoterapie s týdenní cisplatinou a indukční chemoterapie s cytostatiky s myelosupresivními účinky jeví jako nevhodná. Možnosti užití méně toxických forem platinových derivátů naznačují iniciační fáze klinických studií s liposomální cisplatinou [229,230]. Možnost kombinace akcelerované radioterapie (70-72 Gy / 6 týdnů) s konkomitantní chemoterapií (2 cykly CDDP q3w) a s/bez konkomitantního cetuximabu (1 cyklus nasycovací + 6-7 cyklů konkomitantně) u pacientů s karcinomem orofaryngu, laryngu a hypofaryngu III. / IV. klinického stádia zkoumala randomizovaná studie autorů *Ang a kol.* [231]. Předběžné výsledky u 940 zařazených pacientů neprokázaly benefit v připojení cetuximabu k radiochemoterapii (2 leté přežití bez progresu 63 vs. 64%,  $p=0,66$ ; 2 leté celkové přežití 83 vs. 80%). Limitovaná systémová tolerance tak ukazuje na omezenou možnost zvyšování dávkové intenzity cisplatinu nad 200 mg/m<sup>2</sup>. Pokles radiační toxicity při užití IMRT, tak jak jsme ho zaznamenali v obou hodnocených souborech,

je vhodným předpokladem pro užití intenzivnějších režimů vlastní radioterapie. Metaanalýza individuálních dat pacientů randomizovaných studií hodnotících alterovanou frakcionaci radioterapie potvrdila sice dopad akcelerované radioterapie a hyperfrakcionace na léčebné výsledky v porovnání s konvenčně frakcionovanou radioterapií, přínos alterované frakcionace v kombinaci s chemoterapií v randomizovaných studiích už zaznamenán nebyl. Vhodnější možností se tak stává navýšení lokoregionálního efektu eskalací dávky záření. 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.

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 třítýdenní cisplatinou. Některé parametry, především příznivější profil akutní a pozdní toxicity, tento režim oproti třítýdennímu 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.

## VI. 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. YOSHIKAZI, 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 adressing 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. TAUSSKY, 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.

**Příloha I:** Formulář pro zaznamenávání akutní toxicity v průběhu léčby.

Ústav radiační onkologie  
FNB Praha

**HODNOCENÍ AKUTNÍ TOXICITY LÉČBY**  
ozařovaná oblast: **ORL**

jméno:

hlavní číslo

|                     | týden  |    |    |    |    |    |    |    |    | maximální<br>toxicita<br>v průběhu<br>terapie |
|---------------------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
|                     | před<br>zahájením<br>terapie                 | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. |   |
| datum               |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| KPS                 |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| hmotnost            |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     | <b>RADIAČNÍ TOXICITA (RTOG) / stupeň</b>     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| sliznice            |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| kůže                |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| slinné žlázy        |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| oči                 |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| uši                 |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| hrtan               |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| hltan               |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| horní GIT           |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| <b>bolest (WHO)</b> |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     | <b>HEMATOLOGICKÁ TOXICITA (NCI) / stupeň</b> |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| leukopenie          |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| neutropenie         |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| anemie              |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| trombocytopenie     |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     | <b>TOXICITA CHEMOTERAPIE (NCI) / stupeň</b>  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| renální toxicita    |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| nausea/ vomitus     |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     | <b>TOXICITA AMIFOSTINU (NCI) / stupeň</b>    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| kožní               |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| nausea/ vomitus     |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| další               |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     | <b>OSTATNÍ TOXICITA (NCI) / stupeň</b>       |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|                     |  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |

**Příloha II:** Komorbidity hodnocené jako závažné.

|  |
|--|
| <b>Komorbidity</b>                         |
| Ischemická choroba srdeční                 |
| Arteriální hypertenze                      |
| St.p.cévní mozkové příhodě                 |
| St.p.akutní koronární příhodě              |
| St.p.operacím zásahu na koronárních cévách |
| St.p.myokarditidě                          |
| Významná srdeční arytmie                   |
| St.p.embolizaci na antikoagulační léčbě    |
| Ischemická choroba dolních končetin        |
| Chronická obstrukční nemoc plicní          |
| Idiopatická plicní fibróza                 |
| St.p.TBC plic                              |
| St.p.rozsáhlé hrudní operaci               |
| Diabetes mellitus                          |
| Vředová choroba gastroduodenální           |
| Epilepsie                                  |
| St.p.rozsáhlé břišní operaci               |
| Jícnové varixy                             |
| Parkinsonova nemoc                         |



| <b>Během minulého týdne:</b> |   | <b>Vůbec<br/>ne</b> | <b>Trochu</b> | <b>Dost</b> | <b>Velmi<br/>hodně</b> |
|------------------------------|---|---------------------|---------------|-------------|------------------------|
| 17.                          | Měl/a jste průjem?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 18.                          | Byl/a jste unaven/a?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 19.                          | Narušovala bolest Vaše každodenní aktivity?   | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 20.                          | Měl/a jste obtíže soustředit se na takové věci jako je čtení novin nebo sledování televize? | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 21.                          | Cítil/a jste napětí?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 22.                          | Cítil/a jste obavy?   | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 23.                          | Cítil/a jste podráždění?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 24.                          | Cítil/a jste se být deprimován/a?   | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 25.                          | Měl/a jste potíže zapamatovat si věci?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 26.                          | Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vašeho <u>rodinného</u> života?               | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 27.                          | Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vaší <u>společenské</u> aktivity?             | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 28.                          | Způsobila Vám Vaše fyzická kondice nebo léčba finanční obtíže?                              | 1                   | 2             | 3           | 4                      |

**U následujících otázek prosím zakroužkujte v rozmezí od 1 do 7 tu odpověď, která se pro Vás nejlépe hodí**

29. Jak byste ohodnotil/a svoje celkové zdraví v průběhu minulého týdne?

1      2      3      4      5      6      7

Velmi špatné

Vynikající

30. Jak byste ohodnotil/a svoji celkovou kvalitu života v průběhu minulého týdne?

1      2      3      4      5      6      7

Velmi špatná

Vynikající



### EORTC QLO - H&N35

Pacienti někdy uvádějí, že mají následující příznaky nebo problémy. Označte, prosím, v jakém rozsahu se tyto příznaky nebo problémy vyskytovaly u Vás v průběhu minulého týdne. Svou odpověď označte zakroužkováním čísla, které nejlépe vystihuje Vaši situaci.

| <b>Během minulého týdne:</b> |  | <b>Vůbec<br/>ne</b> | <b>Trochu</b> | <b>Dost</b> | <b>Velmi<br/>hodně</b> |
|------------------------------|--|---------------------|---------------|-------------|------------------------|
| 31.                          | Bolelo vás v ústech?                             | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 32.                          | Bolely vás čelisti?                              | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 33.                          | Vyskytlo se u vás bolestivé postižení úst?       | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 34.                          | Bolelo vás v krku?                               | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 35.                          | Měli jste problémy při polykání tekutin?         | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 36.                          | Měli jste problémy při polykání kašovitě stravy? | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 37.                          | Měli jste problémy při polykání tuhé stravy?     | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 38.                          | Dusili jste se při polykání?                     | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 39.                          | Měli jste problémy se zuby?                      | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 40.                          | Činilo vám problémy široce rozevřít ústa?        | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 41.                          | Měli jste sucho v ústech?                        | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 42.                          | Měli jste lepkavé sliny?                         | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 43.                          | Měli jste problémy s čichovým smyslem?           | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 44.                          | Měli jste problémy s chuťovým smyslem?           | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 45.                          | Kašlali jste?                                    | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 46.                          | Chraptěli jste?                                  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 47.                          | Cítili jste se nemocní?                          | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 48.                          | Trápil vás váš vzhled?                           | 1                   | 2             | 3           | 4                      |

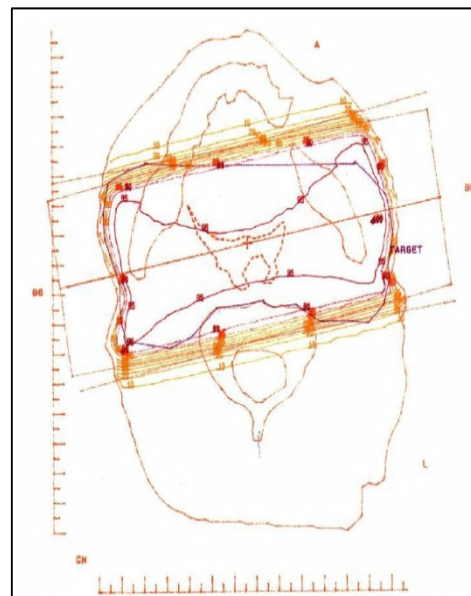
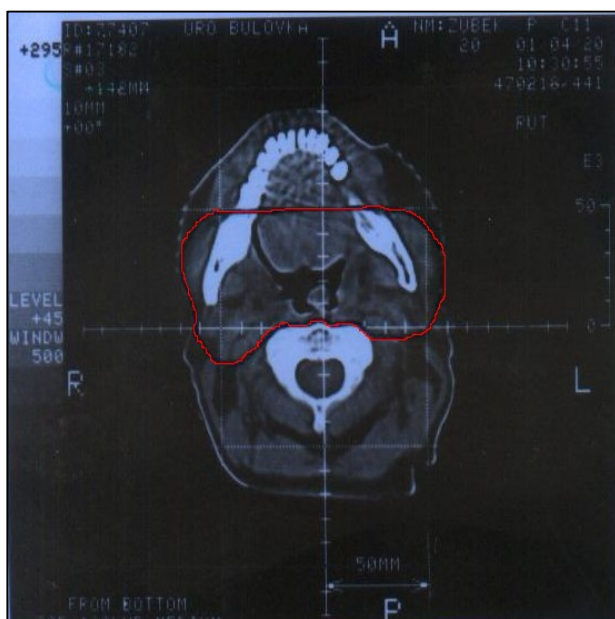
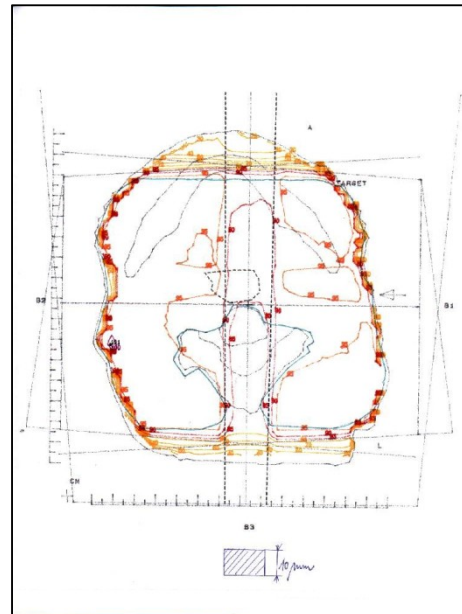
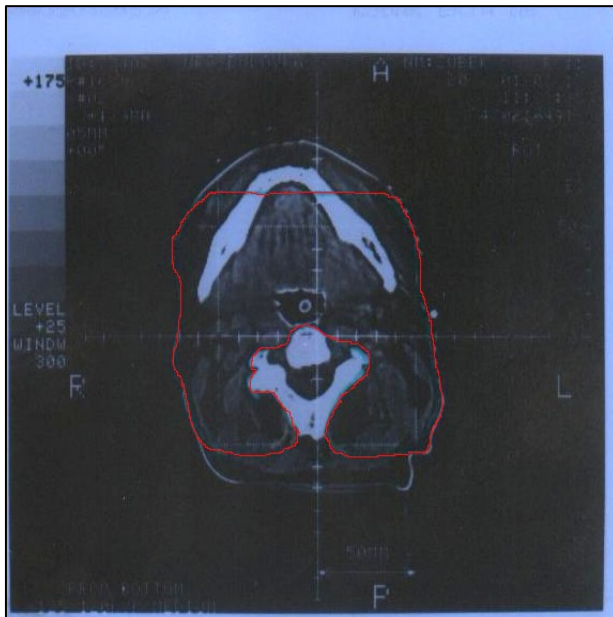
Přejděte prosím na následující stranu



| <b>Během minulého týdne:</b> |  | <b>Vůbec<br/>ne</b> | <b>Trochu</b> | <b>Dost</b> | <b>Velmi<br/>hodně</b> |
|------------------------------|--|---------------------|---------------|-------------|------------------------|
| 49.                          | Měli jste potíže při jídle?  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 50.                          | Činilo vám potíže jíst před vaší rodinou?                              | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 51.                          | Činilo vám potíže jíst před ostatními lidmi?                           | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 52.                          | Činilo vám potíže vychutnat si jídlo?                                  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 53.                          | Činilo vám potíže mluvit s ostatními lidmi?                            | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 54.                          | Činilo vám potíže mluvit po telefonu?                                  | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 55.                          | Měli jste potíže ve společenském styku se svou rodinou?                | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 56.                          | Měli jste potíže ve společenském styku s přáteli?                      | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 57.                          | Činilo vám potíže vystupovat na veřejnosti?                            | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 58.                          | Měli jste potíže při fyzickém kontaktu s přáteli nebo se svou rodinou? | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 59.                          | Pocíval jste méně zájmu o sex?   | 1                   | 2             | 3           | 4                      |
| 60.                          | Pocíval jste méně potěšení ze sexu?                                    | 1                   | 2             | 3           | 4                      |

| <b>Během minulého týdne:</b> |   | <b>Ne</b> | <b>Ano</b> |
|------------------------------|---|-----------|------------|
| 61.                          | Užívali jste léky proti bolesti?                              | 1         | 2          |
| 62.                          | Konzumovali jste nějaké potravinové doplňky (kromě vitamínů)? | 1         | 2          |
| 63.                          | Byli jste vyživováni sondou?                                  | 1         | 2          |
| 64.                          | Zhubli jste?  | 1         | 2          |
| 65.                          | Přibrali jste na váze?  | 1         | 2          |

**Příloha V:** Technika 3 fotonových polí se zadním míšním blokem užívaná v léčbě pacientů hodnoceného souboru do roku 2006.



**Příloha VI: Časná toxicita.**



Těžká poradiační slizniční reakce 4. stupně s krvácením u pacienta podstupujícího pooperační radiochemoterapii pro karcinom levé maxily a mandibuly pT4apN2bM0 (foto autor).

**Příloha VII: Pozdní toxicita.**

Postupná progresa pozdní podkožní toxicity u pacienta s karcinomem hypofaryngu pT3pN2bM0 po provedené totální laryngektomii s parciální faryngektomií a radikální pravostranné krční disekcí. Léčen pooperační radiochemoterapií (foto autor).



Akutní kožní toxicita 2.stupně (6. týden léčby).



Pozdní podkožní toxicita 2.stupně (7. měsíc follow-up).



Pozdní podkožní toxicita 2.stupně (13. měsíc follow-up).



Pozdní podkožní toxicita 3.stupně (42. měsíc follow-up).

**Příloha VIII:** Distanční selhání.



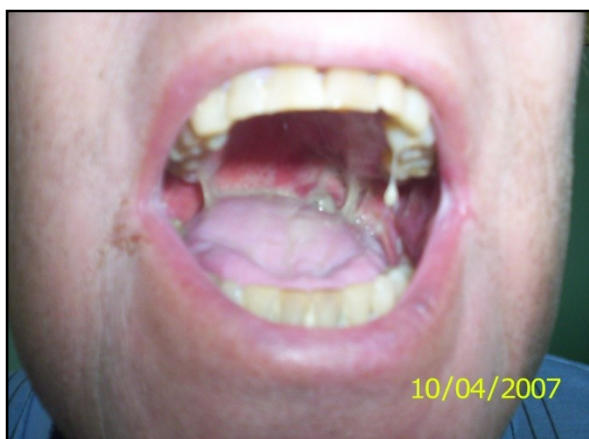
Podkožní metastáza u pacienta s karcinomem orofaryngu pT3pN2cM0 24 měsíců po skončení pooperační radiochemoterapie (foto autor).

**Příloha IX:** Časná efektivita radiochemoterapie.

Postupná regrese primárního nádoru u pacienta s karcinomem orofaryngu T3N2bM0. Léčen definitivní radiochemoterapií (70 Gy + 5 sérií CDDP qw).



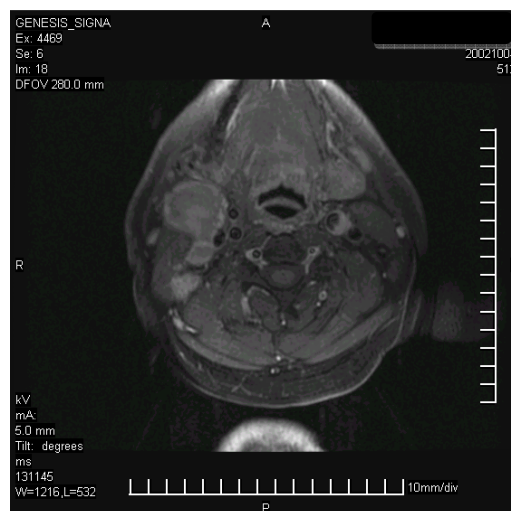
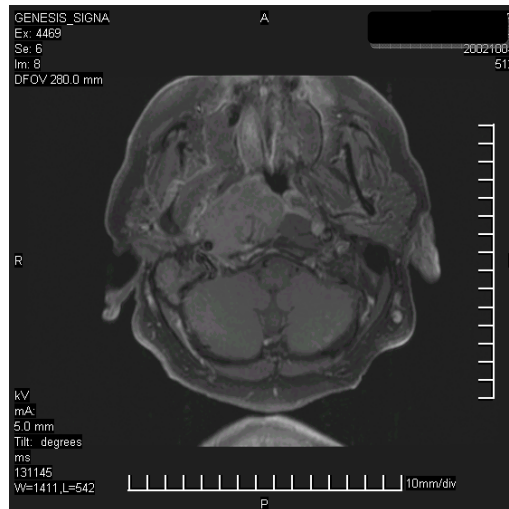
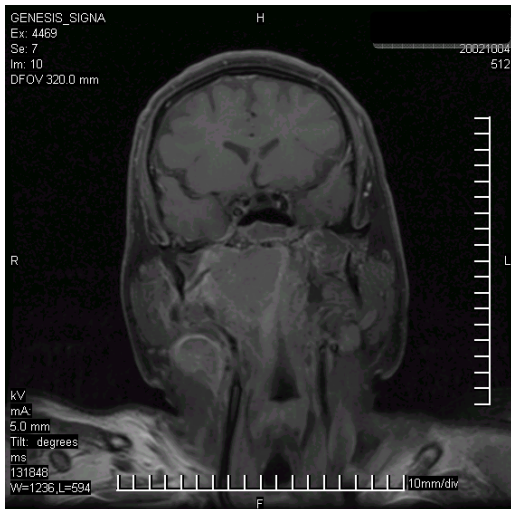
Před zahájením léčby



V 6.týdnu radiochemoterapie

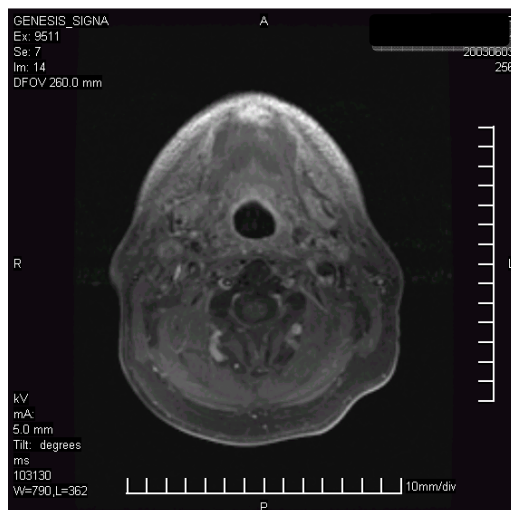
## Příloha X: Kompletní odpověď.

Dosažení kompletní regrese u pacienta s karcinomem nazofaryngu T2bN2M0 při zobrazení nukleární magnetickou rezonancí. Léčen definitivní radiochemoterapií (70 Gy + 5 sérií CDDP qw) s následnou adjuvantní chemoterapií (3 série režimu PF).



Před zahájením léčby

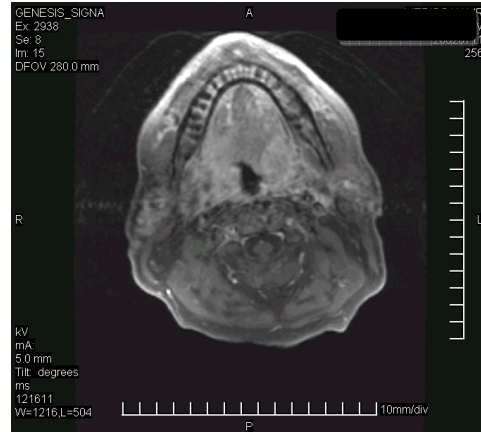




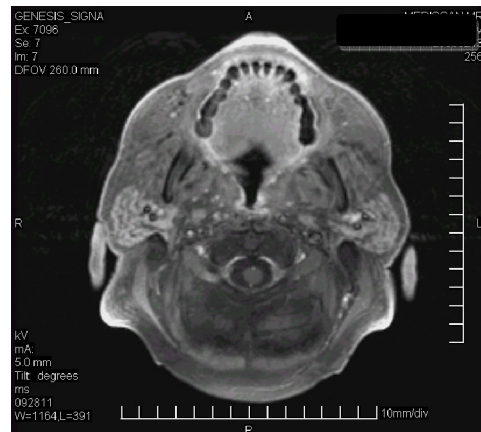
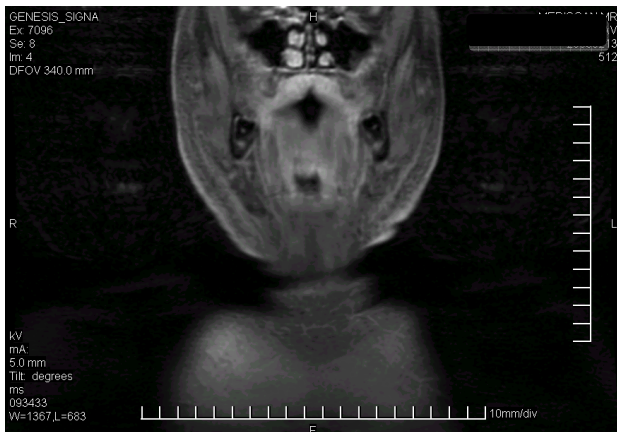
Dosažení kompletní remise po skončení léčby

## Příloha XI: Kompletní odpověď.

Dosažení kompletní regrese u pacienta s karcinomem nazofaryngu T4N1M0 při zobrazení nukleární magnetickou rezonancí. Léčen definitivní radiochemoterapií (70 Gy + 5 sérií CDDP qw) s následnou adjuvantní chemoterapií (2 série režimu PF).



Před zahájením léčby



Dosažení kompletní remise po skončení léčby

**Příloha XII:** Kompletní odpověď.

Dosažení kompletní remise u pacienta s karcinomem orofaryngu, s metastázou do pravostanných krčních uzlin T4bN3M0. Léčen definitivní radiochemoterapií (70 Gy + 7 sérií CDDP qw).



Před zahájením léčby s profylaktickou tracheostomií



Časná kompletní remise po provedené dekanylaci (6. měsíc follow-up)



Dlouhodobá kompletní remise (30. měsíc follow-up)

**Příloha XIII:** Lokální selhání.



Lokální selhání u pacienta s karcinomem čelistní dutiny cT3N0M0 léčeného definitivní radiochemoterapií (70 Gy + 7 sérií CDDP qw) s dosažením parciální remise; 28 měsíců po skončení léčby.

**Příloha XIV: Pokročilá nádorová lymfadenopatie.**



Nádorová lymfadenopatie u pacienta s karcinomem orofaryngu T3N3M0 před zahájením léčby.



Nádorová lymfadenopatie u pacienta s karcinomem orofaryngu T4aN3M0 před zahájením léčby.

**Příloha XV:** Kožní toxicita amifostinu.



Pacient s karcinomem laryngu T4aN2aM0. Léčen pooperační radiochemoterapií (70 Gy + 5 sérií CDDP qw) v kombinaci s radioprotektivem amifostin. Lokalizovaný exantém po amifostinu v obličeji (foto autor).



Pacient s karcinomem orofaryngu pT4apN1M0. Léčen pooperační radiochemoterapií (64 Gy + 5 sérií CDDP qw) v kombinaci s radioprotektivem amifostin. Edém a exantém po amifostinu v obličeji a horní části hrudníku a jeho odeznění po skončení léčby (foto autor).



Pacient s karcinomem orofaryngu T4aN2cM0. Léčen pooperační radiochemoterapií (70 Gy + 6 sérií CDDP qw) v kombinaci s radioprotektivem amifostin. Generalizovaný exantém v 7. týdnu radiochemoterapie (foto autor).



Pacient s karcinomem příušní žlázy pT3pN2bM0. Léčen pooperační radiochemoterapií (70 Gy + 6 sérií CDDP qw) v kombinaci s radioprotektivem amifostin. Generalizovaný exantém v 5. týdnu radiochemoterapie a jeho regrese po vysazení amifostinu (foto autor).