

Hyperfrakcionovaná radioterapie 70–75 Gy za 5 týdnů s konkomitantním podáním cetuximabu u pokročilých nádorů hlavy a krku – studie fáze I

Jakub Cvek, Jiří Kubeš, Břetislav Otáhal, Pavel Komínek, Eva Skácelíková, Magdalena Halamka, David Feltl
Onkologická klinika, FN Ostrava

Cíl: Cílem této práce je nalezení maximální dávky radioterapie při standardním dávkování cetuximabu. Byla provedena analýza akutní toxicity a účinnosti konkomitantní antiEGFR terapie a hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu (HARTCIB) 70–75 Gy v 5 týdnech při léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku.

Materiál a metody: V prospektivní, nerandomizované studii bylo léčeno 13 pacientů s nemetastatickým nádorem hlavy a krku IV. stadia s mediánem tumorózní infiltrace 72 ml. Pět pacientů obdrželo celkovou dávku 70 Gy á 1,4 Gy, 5 pacientů 72,5 Gy á 1,45 Gy a 3 pacienti 75 Gy á 1,5 Gy. Léčba trvala 5 týdnů (10 frakcí za týden), všichni pacienti byli ozařováni 2x denně a s využitím integrovaného boostu byla ozařena spádová lymfatická oblast dávkou 55 Gy á 1,1 Gy. Dávka byla normalizována na střední hodnotu a pro inverzní plánování byl použit plánovací systém Precise PLAN® 2.11, Elekta, Crawley, UK.

Výsledky: Akutní toxicita byla hodnocena dle RTOG/EORTC a gr. 3 vykázalo 51 % a 0 % pacientů v oblasti sliznic dutiny ústní nebo hltanu a kůže. Akutní toxicita grade 3 ustoupila u všech pacientů do 6 týdnů od ukončení RT. Při dávkách 75Gy/5 týdnů byla u dvou pacientů zaznamenána excesivní toxicita ve smyslu akutní periferní parézy nVII a mukositivity vyžadující přerušení léčby. Maximální tolerovaná dávka byla tedy stanovena jako 72,5 Gy/5 týdnů. Pozdní toxicita byla hodnocena také dle RTOG/EORTC a dominuje gr. 1 v oblasti podkoží a slinných žláz. Žádná toxicita gr. 4 nebo 5 nebyla zaznamenána. Tři měsíce od ukončení RT vykázalo kompletní remisi 7 pacientů (54 %), parciální remisi 4 (31 %) a progresi 2 pacienti (15 %). Lokální kontrola a celkové přežití v jednom roce je 35 %, resp. 30 %.

Závěr: Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantní antiEGFR terapií je 72,5 Gy/5 týdnů. Při vyšších dávkách radioterapie byla detekována excesivní akutní toxicita, která způsobovala nežádoucí přerušení léčby.

Klíčová slova: alterovaná frakcionace, IMRT, hlava a krk.

Hyperfractionated radiation therapy of 70-75 Gy over 5 weeks with concomitant administration of cetuximab in advanced head and neck cancers: a phase I trial

Objective: The purpose of this study is to find the maximum radiation therapy dose with a standard dosing regimen of cetuximab. An analysis of acute toxicity and efficacy of concomitant anti-EGFR therapy and hyperfractionated accelerated radiation therapy with concomitant integrated boost (HARTCIB) of 70-75 Gy was performed at 5 weeks of treatment for advanced head and neck cancers.

Material and methods: In a prospective, nonrandomized trial, 13 patients with nonmetastatic stage IV head and neck cancer with a median tumorous infiltration of 72 ml were treated. Five patients received a total dose of 70 Gy at 1.4 Gy per fraction, five patients received 72.5 Gy at 1.45 Gy per fraction, and three received 75 Gy at 1.5 Gy per fraction. The treatment lasted for 5 weeks (10 fractions per week), all the patients were irradiated twice a day, and, using integrated boost, the lymphatic drainage area was irradiated with a dose of 55 Gy at 1.1 Gy per fraction. The dose was normalized to a median value and the Precise PLAN® 2.11 (Elekta, Crawley, UK) treatment planning system was used for inverse planning.

Results: Acute toxicity was graded using the RTOG/EORTC scale and grade 3 was observed in 51% and 0% of patients in the oral or pharyngeal mucosa and in the skin, respectively. Acute grade 3 toxicity resolved in all the patients within six weeks after completion of RT. With the doses of 75Gy/5 weeks, excessive toxicity was observed in two patients, manifested as acute peripheral facial paralysis and mucositis requiring treatment discontinuation. Thus, the maximum tolerated dose was determined to be 72.5 Gy/5 weeks. Late toxicity was also graded using the RTOG/EORTC scale, with grade 1 in the subcutaneous and salivary gland areas being predominant. No grade 4 or grade 5 toxicity was noted. Three months after completion of RT, complete remission was seen in seven patients (54%), partial remission in four (31%) and progression in two patients (15%). Local control and overall survival at one year were 35% and 30%, respectively.

Conclusion: The maximum tolerated dose of radiation therapy with concomitant anti-EGFR therapy is 72.5 Gy/5 weeks. With higher doses of radiation therapy, excessive acute toxicity was detected that resulted in unwanted discontinuation of treatment.

Key words: altered fractionation, IMRT, head and neck.

Úvod

Radioterapie v léčbě nádorů hlavy a krku zaujímá zcela zásadní roli, ale léčebné výsledky jsou v případech pokročilých stadií stále neuspokojivé. Zlepšení celkového přežití je možno očekávat od

přidání konkomitantní chemoterapie (1) či biologické léčby (2), ale za cenu vyšší toxicity, která může způsobovat nízký terapeutický index (3, 4). Pro zvýšení účinnosti radioterapie je výhodné při ozařování volit alterované frakcionační režimy,

zejm. hyperfrakcionaci a akceleraci (5). Lepší ozaření cílového objemu za současného šetření okolních orgánů lze docílit použitím techniky IMRT, zejména je-li naplánována jako integrovaný boost (6). V Bonnerově studii byl používán převážně režim

Onkologie 2011; 5(6): 359–362

Tabulka 1. Srovnání toxicity a účinnosti standardních a experimentálních režimů. CB-konkomitant boost, HFR-hyperfrakcionace, CIB-konkomitantní integrovaný boost, nf-normofrakcionované. EQD2-dávka ekvivalentní standardní frakcionaci

	70Gy/ 35fr/nf	CB 72Gy/6w	CB 69,5Gy/5w	HFR 81,6Gy/7w	CIBa (1,4 Gy)	CIBb (1,45 Gy)	CIBc (1,5 Gy)
celková dávka	70	72	69,5	81,6	70	72,5	75
dopoledne d/fr	2	1,8	1,8	1,2	1,4	1,45	1,5
odpoledne d/fr	0	1,5	1,5	1,2	1,4	1,45	1,5
celková doba (dny)	47	40	33	47	33	33	33
počet frací	35	42	40	68	50	50	50
EQD2 acute	42,00	47,00	49,44	48,16	49,83	52,51	55,20
EQD2 late	70,00	68,04	66,17	68,54	61,60	64,53	67,50
EQD2 tumor	70,00	74,35	76,11	76,16	74,50	77,18	79,88

72 Gy/6 týdnů, který se jeví z radiobiologického pohledu jako suboptimální. Některé alterované frakcionační režimy způsobovaly akceptovatelnou akutní toxicitu (7, 8, 9, 10, 11). Režimy jako např. CAIR, HARDE, GORTEC musely být modifikovány a Fowler ukazuje, že pokud je více než několik cm² sliznice vystaveno dávce EQD2 < 49 Gy, pak je akutní, resp. konsekvenci toxicita akceptovatelná (12).

Zde popsaný frakcionační režim integruje tři výše uvedené výhody (hyperfrakcionace, akcelerace, dozimetrie) a je tedy teoretický předpoklad pro zvýšení účinnosti. Cílem této práce je nalezení maximální dávky radioterapie a analýza toxicity a předběžné zhodnocení účinnosti konkomitantní antiEGFR terapie a hyperfrakcionované akcelerované radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu (HARTCIB) 70–75 Gy v 5 týdnech při léčbě nádorů hlavy a krku stadia IV.

Materiál/metody

V prospektivní, nerandomizované studii bylo léčeno 13 pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku stadia IV. Pacienti byli zařazováni do studie od května 2008 do února 2010 a analyzována byla toxicita, lokální kontrola a celkové přežití. Staging byl prováděn prostřednictvím multidisciplinárního týmu na základě TNM klasifikace 2002 AJCC standardním postupem s využitím biopsie cestou fyzikálního vyšetření nebo endoskopie, CT/MRI a rtg plic. Staging byl doplněn rutinní analýzou krevních buněk a funkce jater a ledvin. Před zahájením radioterapie proběhla po vyšetření stomatochirurgem sanace chrupu stejně jako nutriční intervence po screeningu. Vyšetření PET, scintii skeletu, CT břicha nebo hrudníku bylo provedeno jen v indikovaných případech.

Charakteristika pacientů

Podmínkou zařazení do tohoto protokolu byla tato kritéria: neoperovaný epidermoidní karcinom oro/hypofaryngu, laryngu nebo spodiny dutiny ústní, klinické stadium IV, informovaný souhlas

a kontraindikace k podání konkomitantní cisplatiny. Průměrný věk pacientů v době zahájení RT byl 61 let (40–84), 35 (90%) bylo mužů. O karcinom oro/hypofaryngu se jednalo u 9 pacientů (70%), dutiny ústní nebo jazyka u 2 (15%) a laryngu u 2 (15%). Střední hodnota GTV byla 72 ml (40–240 ml), pro primární tumor 50 ml (20–200) a pro lymfadenopatii 10 (0–120). PEG byl zaveden před zahájením RT u 7 pacientů (54%) s výraznějšími polykacími potížemi nebo větším váhovým úbytkem.

Simulace a plánování léčby

Po fixaci 5bodovou orifitovou maskou bylo provedeno CT s řezy á 3 mm od báze lebni pod dolní okraj sternoklavikulárního skloubení. Snímky byly následně poslány do plánovacího systému ke konturaci cílových objemů a rizkových orgánů. GTVboost zahrnoval tumorózní infiltraci primárního tumoru a lymfatických uzlin identifikovanou na základě CT a fyzikálního vyšetření nebo endoskopie. CTVboost vznikl izometrickou expanzí GTVboost o 4 mm. CTVelevktivní zahrnovalo bilaterální uzlinové oblasti dle Robinse II-V, v případě karcinomu spodiny dutiny ústní I-V. Lem CTV-PTV byly v obou případech 3 mm. IGRT bylo prováděno v týdenních intervalech cestou coneBeam CT, v případě potřeby i častěji.

Radiobiologická analýza

Při návrhu frakcionačního schématu jsme vycházeli z režimů založených na konkomitantním boostu, se kterými má naše oddělení dlouholeté zkušenosti. Cílem bylo navrhnout srovnatelně účinný režim s nižším rizikem pozdní toxicity, akceptovatelnou akutní toxicitou a možností dávkové eskalace. Níže uvedená tabulka srovnává různé alterované frakcionační režimy s normofrakcionovanou radioterapií 70 Gy/7w na základě LQ modelu.

Předepsaná dávka

Akcelerovaná hyperfrakcionovaná radioterapie s využitím konkomitantního integrovaného boostu

(HARTCIB) používá ozáření stejným ozařovacím plánem 2x denně s odstupem alespoň 6 hodin, 10 frací za týden, celkově 50 frací za 5 týdnů. Primární tumor s lymfadenopatií (CTVboost) obdržel dávku 70 Gy á 1,4 Gy (5 pacientů), 72,5 Gy á 1,45 (5 pacientů) a 75 Gy á 1,5 Gy (3 pacienti). Nepostižené uzlinové oblasti (CTVelevktivní) byly ozářeny dávkou 55 Gy á 1,1 Gy. Předepsaná dávka v PTV byla normalizována na Dmean a pro výpočet bylo využito plánovacího systému PrecisePlan (Eleketa) nebo Oncentra (Nucletron) pro fotonové 6 MeV IMRT step and shoot. Inverzní plánování umožnilo dodržet maximální dávku na míchu Dmax < 48 Gy ve všech případech. Bylo-li možno chránit parotidy, pak byla střední dávka na alespoň jednu parotidu < 26 Gy. Hrtan, dutina ústní nebo polykací cesty byly zakresleny jako kritické orgány, pokud nebyla zřejmá infiltrace tumorem. Střední dávka pak byla minimalizována na nejnižší možnou úroveň bez konkrétních objemově dávkových parametrů. Pokud to vyžadovaly anatomické poměry, byla zakreslena i mandibula, mozkový kmen nebo plexus brachialis.

Hodnocení toxicity a léčebné odpovědi

Akutní toxicita byla zaznamenávána stejným radiačním onkologem 1x týdně během radioterapie a až do odeznění. Za akutní toxicitu byly považovány nežádoucí účinky během RT a dalších 90 dní po ukončení RT. Byla zaznamenávána podle RTOG/EORTC stupnice. Léčebná odpověď byla hodnocena 3 měsíce od ukončení RT na základě fyzikálního vyšetření, CT a ve vybraných případech direktoskopie (zejm. karcinomy hrtanu). Pacienti nepodstupovali rutinní krční disekci, i když v případě reziduální lymfadenopatie indikována byla. Po zhodnocení efektu radioterapie byli pacienti sledováni ve 2–6měsíčních intervalech ENT specialistou a radiačním onkologem. Pozdní toxicita byla hodnocena na základě škály RTOG/EORTC.

Statistická analýza

S ohledem na fázi I byla pečlivě monitorována limitující toxicita, která byla definována jako nutnost přerušeni radioterapie. Vedle primárního cíle byl vyhodnocen LR-PFS, OS a incidence a doba trvání akutní toxicity. Charakteristika pacientů byla zaznamenána v době zahájení léčby. Léčebná odpověď a akutní a pozdní toxicita byla hodnocena prospektivně ve výše uvedených intervalech. LR-PFS byl počítán od zahájení radioterapie do data první dokumentované progresse (lokální nebo regionální). Celkové přežití bylo počítáno podle data úmrtí z jakékoli příčiny.

Datum pro zhodnocení přežití byl konec srpna 2011. Data byla analyzována programem

Graph Pad Prism for Windows 4.0. Kumulativní přežití a lokální kontrola byla počítána na základě metody Kaplan-Meier.

Výsledky

Od května 2008 do února 2011 bylo léčeno 13 pacientů s histologicky verifikovaným HNSCC stadia IV podle protokolu HARTCIB s konkomitantním podáním erbituxu. Všichni pacienti jsou ve sledování alespoň 6 měsíců, resp. do úmrtí, a medián je 10 měsíců pro přeživší pacienty.

Toxicita

Dávkou 70, resp. 72,5 Gy byli ozářeni všichni pacienti a nebyla zaznamenána excesivní toxicita vyžadující přerušeni léčby. Při dávce 75 Gy byla zaznamenána toxicita u 2 pacientů ze 3, která si vyžádala přerušeni léčby. V jednom případě se jednalo u výraznou periferní obrnu n. VII, ve druhém případě pak o excesivní slizniční toxicitu. Průměrné trvání ozařovací série bylo 37 dní (33–48), prodloužení zapříčinily neplánované odstávky přístrojů a/nebo státní svátky ve všech případech. Incidence grade 3 akutní toxicita byla v 51 %, 0 % pro sliznice (dutina ústní nebo hltan) a kůži. Žádná grade 4 nebo 5 nebyla zaznamenána. Následující tabulka srovnává incidenci a délku odeznívání konfluentní mukozitidy.

Hospitalizace byla většinou nutná jen v případech velké vzdálenosti mezi bydlištěm a nemocnicí. V 6 případech (10 %) byla důvodem infuzní podpora pro výraznější akutní toxicitu.

Jak bylo uvedeno výše, PEG byl preventivně zaveden u 7 pacientů (54 %), ale 5 pacientů dokončilo radioterapii s per os nutriční podporou bez nutnosti používat PEG.

Pozdní toxicita byla hodnocena u pacientů v kompletní remisi s minimální dobou sledování 6 měsíců. Dominuje podkoží a xerostomie gr. 1, vyšší stupeň toxicity nebyl zaznamenán. Žádný pacient v kompletní remisi není závislý na PEG. Nebyla zaznamenána žádná osteonekróza.

Léčebná odpověď

Tři měsíce od ukončení RT vykázalo kompletní remisi 7 pacientů (54 %), parciální remisi 4 (31 %) a progresi 2 pacienti (15 %). Během follow up bylo zaznamenáno 10 progresí. Jen v jednom přípa-

dě se jednalo o vzdálené metastázy, v ostatních případech se jednalo o progresi v oblastech s vysokou dávkou záření (in-field). Lokální, regionální a lokoregionální progresi byla zaznamenána u 2, 5 a 3 pacientů. Lokální kontrola a celkové přežití v jednom roce je 35 %, resp. 30 %.

U 3 pacientů byla indikována salvage BND pro perzistující lymfadenopatii, ostatní případy progresi byly léčeny reiradiací, chemoterapií nebo bylo postupováno symptomaticky. Grafy znázorňují OS a LR-PFS.

Diskuze

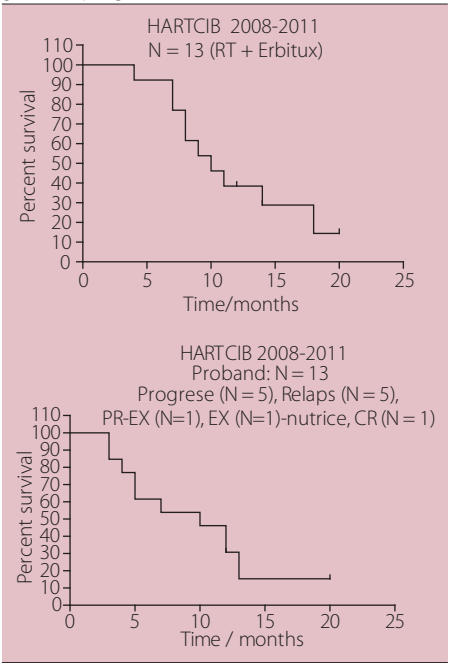
Standardním postupem léčby inoperabilních lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy a krku je konkomitantní radiochemoterapie (13), ale mnoho pacientů není z důvodů interkurencí stavu schopno tuto léčbu podstoupit. Alternativou může být použití konkomitantní antiEGFR terapie (2), ale neznáme optimální frakcionační schéma radioterapie.

Vyšší efekt radioterapie lze docílit akcelero- vanými frakcionačními režimy, které však skýtají nebezpečí v excesivní akutní (resp. konsekvenci) toxicitě. To bylo potvrzeno v několika studiích, ve kterých musela být frakcionace upravena a máme k dispozici i radiobiologický model (12), který definuje riziko excesivní akutní toxicity. Většina dosud publikovaných dat však vychází z technik shrinking field (14, 15). Vysoce konformní techniky radioterapie, jako IMRT, umožňují toxicitu naopak snížit. Studie RTOG 00–22 (16) a Laueve (17) používali IMRT s IB v normofrakcionaci. Do dnes bylo publikováno relativně málo studií o možnostech dávkové eskalace s využitím IB a akcelerované hyperfrakcionovaných režimů (18). Tato „dose escalation“ studie si klade za cíl nalézt maximální tolerované dávky radioterapie při konkomitantní antiEGFR terapii.

Incidence a doba trvání konfluentní akutní mukozitidy byla na hladině 70 Gy i 72,5 Gy nižší než při použití techniky konkomitantního boostu 72 Gy/6w, a proto mohlo být přistoupeno k eskalaci na 75 Gy/5 w. Při dávce 75 Gy byla zaznamenána toxicita u 2 pacientů ze 3, která si vyžádala přerušeni léčby. V jednom případě se jednalo o výraznou periferní obrnu n. VII, ve druhém případě pak o excesivní slizniční toxicitu. Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu je 72,5 Gy za 5 týdnů.

Radiobiologický model predikuje příznivý vliv hyperfrakcionace na míru pozdních nežádoucích účinků, čemuž odpovídají naše výsledky. Závislost na PEG byla po 3 měsících jen u pacientů s perzistujícím nebo progredujícím

Graf 1. Celkové přežití (OS) a interval do lokoregionální progresi (LR-PFS)



tumorem v oblasti polykacích cest, u pacientů v remisi nebyla závislost pozorována. Nebyla zaznamenán žádná osteonekróza, což může být i výsledkem velmi dobré mezioborové spolupráce se stomatochirurgy (19). Fibróza podkoží je mírná ve všech případech a xerostomie se pohybuje mezi stupněm 1 a 2. Nebyla detekována žádná další výraznější pozdní toxicita a není tedy důvod se domnívat, že by se k late efektům přidávala konsekvenci toxicita.

Lokální kontrola onemocnění i celkové přežití je neuspokojivé, ale zřejmě očekávatelné při mediánu nádorové infiltrace 72 ml. U pacientů byla kontraindikována konkomitantní chemoterapie s ohledem na interkurence, což je zřejmě dalším důvodem nízkého přežití. Zajímavým zjištěním je velmi nízká incidence vzdálených relapsů a pro přežití je tedy zásadní lokální kontrola onemocnění. Všechny lokoregionální relapsy byly v oblastech s vysokou dávkou záření a je tedy potřeba hledat další cesty k intenzifikaci. Začali jsme testovat schůdnost stereotaktického boostu 5 Gy (Cyberboost) na oblast vysokého rizika recidivy (lymfadenopatie > 5 cm, nádory dutiny ústní) na konci ozařovací série, podobně jako brachyterapeutický boost na oblast karcinomu nosohltanu.

Další výhodou IMRT s integrovaným boostem je malá tendence k tvorbě chyb během procesu plánování a denní aplikace, protože je jeden plán používán po celou dobu radioterapie.

Závěr

Maximální tolerovaná dávka radioterapie s konkomitantní antiEGFR terapií je 72,5 Gy/5

Tabulka 2. Akutní toxicita

Dávka (Gy)	Incidence gr. 3 toxicity %	Střední délka trvání (týdny)	Max. doba trvání (týdny)
70	50	5,3	4
72,5	54	5,2	4
75	50	5,3	6

týdnů. Při vyšších dávkách radioterapie byla detekována excesivní akutní toxicita, která způsobovala nežádoucí přerušení léčby. Prognóza těchto značně pokročilých stadií však zůstává špatná, a je proto potřeba hledat další možnosti intenzifikace terapie.

Literatura

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355(9208): 949–955.
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
3. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 85: 156–170.
4. Giro C, Berger B, Bölke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009; 90: 166–171.
5. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 2006; 368: 843–854.
6. Mohan R, et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for Intensity Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3): 619–630.
7. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 7–16.
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9388): 933–940.
9. Terhaard CH, Kal HB, Hordijk GJO. Why to start the concomitant boost in accelerated radiotherapy for advanced laryngeal cancer in week 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 62–69.
10. Horiot JC, LeFur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231–241.
11. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123–136.
12. Fowler J, King CR. Don't squeeze hypofractionated schedules into too-short overall times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 323–325.
13. Dirix P, Nuyts S. Value of intensity-modulated radiotherapy in Stage IV head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(5): 1373–1380.
14. McGinn CJ, Harari PM, Fowler JF, et al. Dose intensification in curative head and neck cancer radiotherapy-linear quadratic analysis and preliminary assessment of clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(2): 363–369.
15. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2873–2878.
16. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1333–1338.
17. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II – clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 374–387.
18. Gunn GB, Endres EJ, Parker B, et al. A phase I/II study of altered fractionated IMRT alone for intermediate T-stage oropharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(9): 489–495.
19. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 396–402.
20. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Tarnawski R, et al. Continuous accelerated 7 days a week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 706–713.
21. Stell G. Basic clinical radiobiology. 3rd edition. Hodder Arnold, London 2002.
22. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines.
23. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reyckner H. *Radiother Oncol* 2003; 69(3): 227–236.
24. Fowler JF, Harari PM, Leborgne F, et al. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: Tolerable levels in altered fractionation schedules. *Radiother Oncol* 2003; 69: 161–168.
25. Harrison LB, Ferlito A, Shaha AR, et al. Current philosophy on the management of cancer of the base of the tongue. *Oral Oncol* 2003; 39(2): 101–105.
26. Han P, Hu K, Frank DK, et al. Management of cancer of the base of tongue. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1): 75–85.

MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D.

Onkologická klinika, FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba
jakub.cvek@fnspso.cz