

Chemoterapia v kombinácii s rádioterapiou lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.

Oddelenie radiačnej onkológie, VOÚ, a. s., Košice

Napriek tomu, že úloha chemoterapie v liečbe lokálne pokročilých skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku je stanovená dobre, zostáva v tejto oblasti ešte veľa otvorených otázok. Historicky najdlhšie môžeme sledovať príbeh indukčnej chemoterapie, ktorú však stále môžeme, okrem larynx zachovávajúcej liečby, považovať za experimentálnu. Postavenie konkomitantnej chemoterapie založenej na platine sa opiera o silné dôkazy a považujeme ju za štandardnú indikáciu v liečbe inoperabilných nádorov, pri larynx zachovávajúcej nechirurgickej liečbe a pooperačne pri prítomnosti rizikových faktorov. Nevieme presne odpovedať na otázky týkajúce sa schémy jej podávania, potrebného počtu cyklov a celkovej dávky. Hoci cetuximab s rádioterapiou nebol priamo porovnaný s konkomitantnou chemoterapiou, poskytuje nám možnosť využitia iného účinku systémovej liečby. Klinický výskum sa sústreďuje na hľadanie optimálnej kombinácie a intenzity jednotlivých modalít predovšetkým v liečbe prognosticky priaznivejších nádoroch asociovaných s HPV a v zlepšení prognózy nádorov s vysokým rizikom recidívy po lokálnej liečbe.

Kľúčové slová: nádory hlavy a krku, chemorádioterapia, indukčná chemoterapia.

Chemotherapy in combination with radiotherapy in locally advanced head and neck carcinoma

Although firmly established, the role of chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma presents several unresolved questions. Historically, we can follow the longest trek in induction chemotherapy which still remains experimental outside organ preservation setting. Concomitant platinum-based chemotherapy is supported by strong evidence and is considered a standard treatment of inoperable tumours, in larynx preservation and postoperatively in presence of high risk factors. No clear conclusion can be drawn regarding optimal type of concomitant chemotherapy, number of cycles and the total dose. Cetuximab administered with radiotherapy has not been compared directly with concomitant chemotherapy but offers different approach in systemic treatment. Clinical research is focused to optimal combination and intensity of treatment modalities in favourable HPV associated head and neck tumours and in outcomes improvement in high risk cancers.

Key words: head and neck cancer, chemoradiotherapy, induction chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(2): 106–110

Úvod

Primárnym cieľom liečby nádorov hlavy a krku, pod ktorými rozumieme skvamocelulárne karcinómy ústnej dutiny, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu, je predovšetkým lokálna a regionálna kontrola ochorenia, ktorá podmieňuje celkové prežívanie pacientov s touto diagnózou. Dosiahnuť maximálnu lokálnu kontrolu môžeme kombináciou liečebných modalít. Kombinácia chemoterapie (ChT) a rádioterapie (RT) sa stala štandardnou liečbou pokročilých nádorov hlavy a krku buď v primárnej liečbe, alebo pooperačne, a to vďaka silnému dôkazu vychádzajúcemu najmä z metaanalýzy individuálnych údajov o pacientoch zaradených do randomizovaných klinických štúdií (MACH-NC) (1). Porovnané tu boli výsledky samostatnej RT a jej kombinácie s ChT, pričom bolo preukázané zlepšenie celkového prežívania predovšetkým pri konkomitantnom podávaní chemoterapie a rádioterapie, hraničný benefit indukčnej (neoadjuvantnej) chemoterapie a žiadny prínos adjuvantnej chemoterapie pridanej k lokoregionálnej liečbe.

Niekoľko štúdií potvrdilo efektívnosť konkomitantnej alebo sekvenčnej kombinácie ChT a RT pri orgán zachovávajúcej liečbe karcinómu laryngu

a hypofaryngu. Okrem chemoterapie máme dôkaz aj o účinnosti cielej liečby pri skvamocelulárnych nádoroch hlavy a krku (SCCHN), ktorú môžeme využiť v multimodálnej liečbe.

Každá kombinácia rádioterapie s chemoterapiou má svoje riziká a výhody a využitie v špecifických klinických situáciách, ktoré analyzujeme v tomto článku.

Konkomitantná chemorádioterapia (ChRT)

Teoretické východiská kombinácie ChT s RT zahŕňajú predovšetkým nezávislé usmrcovanie buniek pomocou oboch modalít, potenciálne aj priestorovú kooperáciu, keď rádioterapia pôsobí lokoregionálne a chemoterapia zas na systémovej okultné postihnutie, a nakoniec môžeme predpokladať aj rádiosenzibilizujúci účinok chemoterapie.

Lokálne pokročilé operabilné ochorenie: pooperačná chemorádioterapia

Pooperačná RT sa stala štandardnou intervenciou pri strednom alebo vysokom riziku recidívy po resekcii len na základe skúseností bez randomizovaného dôkazu. Takúto štúdiu si však

vieme predstaviť len ťažko, vzhľadom na častý výskyt recidív pri prítomnosti rizikových faktorov, morbiditu lokoregionálnych recidív nádorov hlavy a krku a na obmedzené možnosti záchranej liečby. Pridanie ChT k RT posudzovali dve veľké štúdie fázy III, a to RTOG 9501 (2) a EORTC 22931 (2). V oboch štúdiách bola podaná jedna dávka cisplatiny 100 mg/m² v trojtýždňových intervaloch. Obe preukázali významný benefit konkomitantnej ChT, pričom v európskej štúdií bolo pozorované významné zlepšenie celkového prežívania. Hoci inklúzne kritériá boli rôzne, v následnej spojenej analýze bola definovaná skupina s najväčším benefitom pridania chemoterapie k rádioterapii. Táto skupina zahŕňa pacientov s vysokým rizikom recidívy pre pozitívny, alebo blízky resekčný okraj (≤ 5 mm), alebo s extrakapsulárnym šírením uzlinovej metastázy. Pri iných rizikových faktoroch, napríklad pri viacpočetnom uzlinovom postihnutí bez extrakapsulárneho šírenia, nemáme potvrdené zlepšenie výsledkov konkomitantnou ChT. Štandardnú schému ChT predstavuje v pooperačnej situácii vysokodávkovaná cisplatina 100 mg/m² podávaná deň 1., 22. a 43. Toxicita takejto liečby môže

byť významná, aj v uvedených štúdiách bola kompliance suboptimálna a len niečo vyššie polovice pacientov dostalo všetky tri plánované cykly. Základným indikačným kritériom pooperačnej ChRT preto musí byť, popri patologickom náleze, aj dobrý výkonnostný stav.

Lokálne pokročilé operabilné ochorenie: orgán zachováajúca liečba

Pri lokálne pokročilých nádoroch laryngu a hypofaryngu, ktoré by si vyžadovali laryngektómiu, často uprednostňujeme liečbu ožarováním. Anatomické zachovanie funkčného laryngu, bez zhoršenia prežívania oproti operácii, predstavuje v týchto prípadoch primárny cieľ liečby. Dve historické prelomové štúdie preukázali možnosť selekcie pacientov podľa odpovede na indukčnú (neoadjuvantnú) kombináciu cisplatinu a 5-fluorouracilu (5FU) pri karcinóme laryngu (4) a hypofaryngu (5). Na základe ich výsledkov môžeme indikovať liečbu podľa larynx zachováujúceho protokolu spočívajúceho v podaní indukčnej chemoterapie (IChT) s následnou rádioterapiou alebo ChRT u tých pacientov, u ktorých sme dosiahli odpoveď primárneho nádoru na IChT (minimálne parciálnu remisiu ochorenia). U pacientov, ktorí neodpovedali na indukčnú chemoterapiu, máme indikovať radikálnu operáciu s laryngektómiou a podľa patologických rizikových faktorov aj s pooperačnou liečbou.

Dlhodobé sledovanie pacientov v spomenutých štúdiách (6) a aj MACH-NC zameraná na jednotlivé nádorové oblasti preukázali vysokú prijateľnosť nechirurgickej, orgán zachováujúcej liečby bez zhoršenia celkového prežívania (7).

Štúdia RTOG 91-11 (8) porovnávala tri stratégie orgán zachováujúcej liečby u pacientov s karcinómom laryngu vhodným na laryngektómiu; indukčnú liečbu kombináciou cisplatinu a 5FU a podľa odpovede s následnou RT, samostatnú RT a s konkomitantnú ChRT s cisplatinou (100 mg/m² deň 1., 22. a 43.). Podobne ako prvé publikované výsledky aj aktualizované s mediánom sledovania 10,8 roka (9) poukazujú na významne vyšší podiel pacientov so zachovaným laryngom po ChRT oproti samostatnej RT (84 % verus 56 %, p = 0,0017) alebo oproti indukčnej chemoterapii a následnej RT (84 % verus 71 %, p = 0,0029). Päťročné prežívanie bez laryngektómie však bolo podobné po ChRT (47 %) ako po IChT (45 %) a obe boli významne lepšie ako samostatná RT (34 %). Napriek tomuto rozdielu 5-ročné celkové prežívanie nebolo významne rozdielne vo všetkých troch skupinách (IChT – RT 59 %, RT 54 % a ChRT 55 %). Konkomitantná ChRT mala najvyššiu toxicitu s G3-4 výskytom

mukozitídy v 43 % oproti 24 % v ďalších dvoch ramenách. Na základe týchto výsledkov nevieme povedať, či je pre pacienta jednoznačne lepšia ChRT alebo IChT s následnou RT, pretože interpretácia výsledkov závisí od primárneho cieľa liečby. Ak hodnotíme pravdepodobnosť zachovania laryngu žijúcich pacientov, ChRT je lepšia, ak však hodnotíme prežívanie bez laryngektómie, ChRT a IChT a následná RT budú rovnaké, pretože výhodu vyššej pravdepodobnosti zachovania laryngu znížila v ramene s konkomitantnou ChRT vyššia nenádorová mortalita po tejto liečbe.

Viacero možností larynx zachováujúcej liečby odráža aj formulácia NCCN odporúčaní (10), ktoré uvádzajú pri supraglotickom karcinóme laryngu konkomitantnú ChRT s vysokodávkovanou cisplatinou, ako aj IChTs následnou RT ako rovnocenné možnosti, a samostatnú RT ako možnosť u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení chemoterapiou.

Chemorádioterapia lokálne pokročilého inoperabilného ochorenia

Nízky terapeutický pomer samostatnej rádioterapie lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku viedol už začiatkom 70. rokov ku klinickému skúšaniam podávania chemoterapie s RT. Popri sľubných výsledkoch bolo zrejme, že kombináciu modalít zaťažuje zvýšená akútna a neskorá toxicita. V 80. rokoch boli iniciované viaceré randomizované štúdie porovnávajúce samostatnú RT s konkomitantnou ChRT (53, 57, 60). Napriek tomu, že viaceré výsledky potvrdzovali zlepšenie prežívania, ChRT dlho nebola akceptovaná ako štandardná liečba. Dôvodom bola predovšetkým toxicita, a aj zameranie výskumu na zlepšenie výsledkov RT pomocou nekonvenčnej frakcionácie. Hyperfrakcionácia a akcelerovaná frakcionácia preukázali zlepšenie lokoregionálnej kontroly a aj prežívania, čo potvrdila aj metaanalýza štúdií s nekonvenčnou frakcionáciou (zlepšenie celkového prežívania pri hyperfrakcionácii so zvýšením celkovej dávky a nevýznamné zlepšenie celkového prežívania pri akcelerácii (11). Podobne však, ako pri pridaní chemoterapie, môžeme pri nekonvenčnej frakcionácii očakávať vyššiu, predovšetkým akútnu toxicitu, čo v klinickej praxi znamená ťažšie zabezpečenie podania plánovanej liečby.

Publikácia metaanalýzy randomizovaných štúdií založená na individuálnych údajoch o pacientoch (MACH-NC) v roku 2000 znamenala zásadnú zmenu vo vnímaní konkomitantnej ChRT (1). Následná aktualizácia hodnotila 87 randomizovaných štúdií (viac ako 16-tisíc pacientov

(12) a preukázala zlepšenie celkového prežívania ChRT oproti samostatnej rádioterapii o 6,5 % (pomer rizika (HR) = 0,81; 95 % interval spoľahlivosti = 0,78 – 0,86; p < 0,0001), a to nezávisle od frakcionácie rádioterapie. Ďalšia aktualizácia MACH-NC podľa lokalizácie nádoru (7) preukázala výhodu ChRT vo všetkých lokalizáciách so zlepšením prežívania o 8,9 % pri karcinóme ústnej dutiny, 8,1 % pri karcinóme orofaryngu, 5,4 % pri karcinóme laryngu a 4 % pri karcinóme hypofaryngu. V jednotlivých štúdiách boli použité rôzne cytostatiká, schémy podávania chemoterapie, celkové dávky RT a frakcionácia.

Pokiaľ ide o schémy konkomitantnej ChT, metaanalýza poukázala na vyššiu efektivitu podávania platinových schém ako iných s absolútnym 5-ročným zlepšením prežívania o 9 % (HR 0,75 verus 0,86; p < 0,01). Nebol však analyzovaný efekt jednotlivých platinových schém ani celkovej dávky.

Štandardné podávanie troch cyklov vysokodávkovanej cisplatinu 100 mg/m² s konvenčne frakcionovanou RT vychádza predovšetkým z Adelsteinovej štúdie, ktorá preukázala zlepšenie celkového prežívania kombinovanej liečby oproti samostatnej RT (37 % verus 23 %; p = 0,014) (13). Musíme zdôrazniť, že pridanie ChT v oboch hodnotených štúdiách s týždenným podávaním cisplatinu nezlepšilo celkové prežívanie (14, 15).

Neistota týkajúca sa výberu konkomitantnej ChT je zreteľná, ak porovnávame spojené európske (EHNS-ESTRO-ESMO) odporúčania spomínajúce konkomitantnú ChT založenú na cisplatinu (14) s NCCN (National Comprehensive Cancer Network) odporúčaním, ktoré navrhuje špecificky tri cykly cisplatinu 100 mg/m² (17). V klinickej praxi môžeme predpokladať, že asi polovica pacientov nevládne podanie plánovaných troch cyklov.

Pri vysokodávkovanej cisplatinu môžeme očakávať zvýšenú akútnu a neskorú toxicitu a zriedkavo aj včasnú úmrtnosť po liečbe. Navyše, pri akcelerovanej frakcionácii v 30 frakciách v podobe simultánneho integrovaného boostu (SIB) pomocou rádioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je podanie všetkých troch cyklov zvyčajne časovo nemožné. Zdá sa však, že pri pooperačnej, konvenčne frakcionovanej RT by mohli byť dva cykly konkomitantnej cisplatinu (v celkovej dávke 200 mg/m²) účinné rovnako ako tri cykly (18).

Randomizovaná štúdia RTOG 0129 porovnála konvenčne frakcionovanú rádioterapiu kombinovanú s tromi cyklami vysokodávkovanej cisplatinu s akcelerovanou chemoterapiou typu

konkomitantný boost s dvoma cyklami vysoko-dávkovanej chemoterapie (19, 20). Nebol zistený žiadny rozdiel v 5-ročnom prežívaní medzi oboma ramenami: 59 % verus 56 % ($p = 0,18$), pričom kompliance bola lepšia v ramene s dvoma cyklami (64 % verus 84 %). Podobná štúdia GORTEC 99-02 (21) priniesla podobné zistenia, bez rozdielu v celkovom prežívaní pri konvenčnej frakcionácii a troch cykloch karboplatiny s 5FU oproti akcelerovanej rádioterapii s dvoma cyklami rovnakej chemoterapie.

Na základe interpretácie týchto dvoch štúdií sa zdá, že podanie troch cyklov konkomitantnej ChT nie je potrebné, ak rádioterapiu akcelerujeme. Podobne, RT môžeme frakcionovať konvenčne, ak pacientom podáme tri cykly ChT.

Toxicita konkomitantnej chemorádioterapie

Konkomitantná ChRT sa spája so zvýšenou toxicitou. Systémová a slizničná toxicita ChRT sa objavuje približne u troch štvrtín pacientov, pričom je zvyčajne závažná. Táto liečba je preto vyhradená pre pacientov inak v dobrom zdravotnom stave. Významnú akútnu toxicitu spojenú s liečbou (zvlášť mukozitídu, dermatitídu a dysfágiu) môžeme očakávať pri podávaní vyššieho počtu cyklov ChT, vyššej celkovej dávky cisplatinu alebo pri nekonvenčne frakcionovanej RT. Zodpovedná je aj za slabú kompliance s predpísanou liečbou v niektorých klinických štúdiách.

Výskyt mukozitídy, jej závažnosť a priebeh bol hodnotený v systematickom prehľade Trottim (22), ktorý analyzoval 33 randomizovaných štúdií (6 181 pacientov) liečených samostatnou RT alebo ChRT. Priemerný výskyt G3-4 mukozitídy bol 34 % pri liečbe konvenčnou RT samostatne, 57 % pri nekonvenčne frakcionovanej samostatnej RT a 43 % pri konkomitantnej ChRT. Neplánované prerušenia liečby pre mukozitídu boli zaznamenané v 11 % liečených pacientov v 5 štúdiách, ktoré uvádzali toto pozorovanie. Následkom závažnej mukozitídy sa u pacientov objavovala bolesť v ústach, dysfágia, strata hmotnosti a nutnosť zabezpečenia enterálnej výživy pomocou sondy. Mukozitída môže byť častou príčinou prerušenia ožarovania. Predlžovanie celkového času rádioterapie znižuje lokoregionálnu kontrolu a celkové prežívanie (23, 24). Pacientom musíme zabezpečiť dostatočnú enterálnu výživu, pretože strata hmotnosti môže viesť k zhoršenému výkonnostnému stavu, a aj k zmene topoanatomických pomerov v oblasti hlavy a krku, a tým k zhoršeniu dozimetrie plánu ožarovania. V prípade, ak nie je dostatočné podávanie výživových doplnkov, musíme pri

strate hmotnosti 8 – 10 % odporúčať zavedenie nazogastrickej sondy, prípadne perkutánnej gastrostómie. Použitie modernej technológie vrátane rádioterapie s modulovanou intenzitou môže do určitej miery zvýšiť výskyt akútnej toxicity (25), v iných prácach bolo zas zaznamenané zníženie výskytu mukozitídy (26).

Máme len málo prác analyzujúcich neskoré následky po konkomitantnej ChRT. Retrospektívna analýza troch RTOG štúdií (27) s konkomitantnou ChRT poukázala na výskyt závažnej neskej toxicity približne v 40 %. Najčastejším neskorým následkom bola faryngolaryngeálna dysfunkcia. V multivariačnej analýze predstavovali vek, T-kód a primárny nádor v laryngu a hypofaryngu prediktívne faktory vzniku neskej toxicity.

Retrospektívna analýza súboru z jedného pracoviska (28) zaznamenala vysoký výskyt úmrtia vo vzťahu k liečbe (včasného aj neskorého), a to až 15 % pacientov liečených konkomitantnou ChRT, pričom bola zahrnutá aj úmrtnosť pri chirurgických komplikáciách. V dôsledku akútnej toxicity zomrelo 9 % pacientov, pričom autori zaznamenali zníženie mortality pri využití RT s modernou technológiou.

Rádioterapia s konkomitantným podávaním biologickej liečby

Nadmernú expresiu EGFR (receptora epidermálneho rastového faktora) pozorujeme v 70 % až 80 % nádorov hlavy a krku. Zvýšená expresia EGFR koreluje s horším priebehom ochorenia a rezistenciou na liečbu (29, 30).

Cetuximab (C225), chimérický monoklonálny imunoglobulín G1, bol prvou antiEGFR látkou skúšanou pri nádoroch hlavy a krku. Predklinické skúšania preukázali zvýšenie účinku ChT a RT. Rádiosenzibilizujúci účinok zahŕňa indukciu zastavenia bunkového cyklu v G1 fáze, promóciu radiáciou indukovanej apoptózy, inhibíciu opravy radiáciou indukovaného DNA poškodenia a inhibíciu nádorovej angiogenézy (31). Randomizovaná štúdia fázy III hodnotiaci použitie cetuximabu konkomitantne s RT pri lokálne pokročilých nádoroch hlavy a krku bola publikovaná v roku 2006 (32). Pridanie cetuximabu k rádioterapii zvýšilo 3-ročnú logoregionálnu kontrolu (47 % verus 34 %; $p = 0,01$) a celkové prežívanie (46 % verus 36 %; $p = 0,02$) oproti samostatnému ožarovaniu (33). Zlepšenie výsledkov bolo zreteľné vo všetkých podskupinách pacientov, okrem starších ako 65 rokov a pri horšom výkonnostnom stave ($KPS \leq 80$).

Hoci úvodné publikácie svedčili o tom, že akútna a neskorá toxicita nebola zvýšená pri

daní cetuximabu, následné práce (34) nepotvrdili tieto údaje a zdá sa, že výskyt akútnych reakcií vrátane závažnej mukozitídy a dermatitídy môže byť pri cetuximabe zvýšený oproti samostatnej RT, pričom sa zdá vyšší ako v prvotných prácach. Podobne ako pri iných solidných nádoroch, závažnosť cetuximabom indukovanej dermatitídy považujeme za prediktívny faktor odpovede na anti-EGFR liečbu. Nevieme však túto odpoveď predikovať a identifikovať pacientov, ktorí by mohli mať najvyšší benefit z liečby cetuximabom. V poslednej analýze Bonnerovej štúdie (35) boli pacienti retrospektíve rozdelení na HPV+ a HPV- skupinu. Benefit pridania cetuximabu k RT sa prejavil v oboch skupinách, pričom bol vyšší v HPV pozitívnej skupine, v ktorej bolo 3-ročné celkové prežívanie v ramene cetuximab s RT oproti samostatnej RT 87 % a 65 % (HR 0,31; 95 % CI 0,11 – 0,88). Lokoregionálna kontrola v skupine HPV+ pacientov bola porovnateľne vysoká ako v štúdiách s ChRT (36).

Kombináciu RT s cetuximabom považujeme za alternatívu ChRT, hoci priame randomizované porovnanie medzi oboma spôsobmi liečby nemáme a potenciálne zlepšená tolerabilita oproti ChRT nie je presne definovaná.

Vo fáze II randomizovanej štúdie zameraanej na zachovanie laryngu (Tremplin) (37) boli pacienti s karcinómom laryngu a hypofaryngu randomizovaní na podanie troch cyklov vysoko-dávkovanej cisplatinu (100 mg/m²) alebo na týždenné podávanie cetuximabu konkomitantne so štandardne frakcionovanou rádioterapiou po indukčnej liečbe docetaxelom, cisplatinou a 5FU (TPF). Tri mesiace po ukončení liečby bol podiel pacientov so zachovaným laryngom podobný v oboch ramenách. Pri dlhšom sledovaní bol po prvom roku pozorovaný dvojnásobný výskyt recidív vyžadujúcich si záchrannú laryngektómiu v ramene s cetuximabom oproti ramenu s cisplatinou. Výskyt G3-4 mukozitídy bol 43 % v oboch ramenách a G3-4 kožnej toxicity bol vyšší v ramene s cetuximabom. Napriek tomu, v dôsledku akútnej toxicity bola compliance horšia pri podávaní cisplatinu s nutnosťou zníženia počtu plánovaných cyklov v 71 % pacientom oproti 43 % pri cetuximabe. Nebol pozorovaný vyšší výskyt neskej toxicity okrem renálnej dysfunkcie po cisplatinu (22,4 % verus 0 %). Vysoká toxicita konkomitantnej ChRT vysokodávkovanou cisplatinou po indukčii TPF svedčí o zlej tolerancii a nie je odporúčaná ani v iných indikáciách. V konečnom dôsledku štúdia Tremplin neovplyvnila klinickú prax.

Zatiaľ nemáme dôkaz o tom, že pridanie biologickej liečby k ChRT môže zlepšiť jej vý-

sledky. Randomizovaná otvorená štúdia fázy II Concert-1 (38) nepreukázala žiadne zlepšenie pridania panitumumabu k ChRT s cisplatinou.

Štúdia RTOG 0522 (fáza III, 940 pacientov) (39) porovnávala konkomitantnú ChRT dvoma cyklami vysokodávkovanej cisplatinou s akcelerovanou RT s rovnakou ChRT s pridaním cetuximabu. Dvojročné bezrelapsové a celkové prežítie boli podobné v oboch ramenách (64,3 % verus 63,4 % a 79,7 % verus 82,6 %). Podobne sa nezistil žiadny rozdiel vo výskyte lokoregionálnych a vzdialených recidív. Toxicita liečby bola podobná, okrem vyššej závažnej kožnej toxicity pri pridaní cetuximabu (40).

V situácii po radikálnej resekcii nádoru pri prítomnosti faktorov vysokého rizika lokálnej recidívy (pozitívny a blízky resekčný okraj a uzlinové extrakapsulárne šírenie tumoru) nezlepšilo v randomizovanej štúdií fázy III pridanie lapatinibu k ChRT s cisplatinou celkové a špecifické prežítie a ani žiadny z hodnotených sekundárnych výsledkov liečby (41). Výsledky 5-ročného prežítia pacientov boli v oboch ramenách výrazne lepšie ako v historickej kontrole (2), pravdepodobne vďaka dôslednej kontrole kvality rádioterapie.

Nemáme zatiaľ ani priamy randomizovaný dôkaz o rovnocennosti ChRT a kombinácie biologickej liečby s rádioterapiou. Randomizovaná otvorená štúdia fázy II Concert-2 (42), porovnávajúca konkomitantnú cisplatinu s panitumumabom, nepreukázala rovnocennosť biologickej liečby (2-ročná lokoregionálna kontrola 61 % verus 51 %).

Priebieha štúdia RTOG 1016, ktorá randomizuje pacientov s HPV+ karcinómom orofaryngu na podanie cisplatinou verus cetuximabu. V oboch ramenách je použitá akcelerovaná frakcionácia.

Otvorené otázky konkomitantnej chemorádioterapie

Napriek tomu, že konkomitantná chemorádioterapia predstavuje všeobecne akceptovaný štandard, stále ostáva niekoľko otvorených otázok s chýbajúcim konsenzom. Nevieme, aká je optimálna schéma založená na platine, jej celková dávka, počet cyklov, frekvencia podávania a prípadná kombinácia s inými chemoterapeutikami. Zdá sa, že existuje vzťah medzi dávkou cisplatinou počas RT a zlepšením jej výsledkov. Pri kumulatívnej dávke nižšej ako 150 mg/m² nebol pozorovaný prínos pridania ChT k RT (43, 44).

Pre klinickú prax chýba základná štúdia, ktorá by randomizovala pacientov s pokročilými

SCCHN liečenými rádioterapiou na podanie konkomitantnej vysokodávkovanej trojtýždňovej cisplatinou 100 mg/m² alebo týždennej cisplatinou v dávke 35 – 40 mg/m². Znovu musíme zdôrazniť, že v kľúčových štúdiách preukazujúcich efektívitu konkomitantnej ChRT pooperačne a pri larynx zachovávajúcej liečbe sa použila trojtýždňová schéma podávania cisplatinou. Nemáme žiadnu štúdiu, ktorá by podporovala týždenné podávanie cisplatinou. Môžeme len predpokladať, že podobne ako pri SCC karcinómu krčka maternice by týždenná schéma cisplatinou mohla byť podobne efektívna aj pri HPV pozitívnych SCCHN.

Zdá sa, že pacienti s HPV+ nádormi predstavujú osobitnú skupinu, u ktorej sa postupne objavujú iné stratégie liečby ako pri typických, napríklad fajčením indukovaných nádoroch. Táto skupina zahŕňa mladších pacientov v lepšom výkonnostnom stave s menšou komorbiditou a s nádormi s vyššou rádiosenzitivitou s nižšou expresiou EGFR. Kombinácia modalít liečby sa zameriava predovšetkým na redukciu celkovej dávky rádioterapie (45).

Špecifickú otázku predstavuje manažment pacientov starších ako 70 rokov. Podľa dvoch veľkých metaanalýz (12, 11) klesá efektívnosť ChRT a nekonvenčnej frakcionácie s vekom, pričom u pacientov starších ako 70 rokov nebol zistený rozdiel v prežívaní pri ChRT alebo pri nekonvenčnej frakcionácii oproti samostatnej RT. Podobné pozorovanie priniesla štúdia s cetuximabom (32). Chýbanie preukázateľnej efektivity intenzifikovanej rádioterapie je pravdepodobne dôsledkom vyššieho rizika úmrtia starších pacientov na nenádorové príčiny a nižšej adhérencie typickej pre túto skupinu pacientov. Vzhľadom na to, že nemáme konsenzus pre manažment starších pacientov, každý prípad musíme posudzovať pozorne s prihliadnutím na výkonnostný stav pacienta a komorbiditu.

Musíme zdôrazniť, že efektívnosť rádioterapie nevyššie len jej kombináciou so systémovou liečbou alebo využitím nekonvenčnej frakcionácie, ale predovšetkým zabezpečením adekvátnej rádioterapie pre všetkých pacientov, čo zahŕňa začatie rádioterapie v čo najkratšom čase, dodržanie celkového obdobia ožarovania a správnu distribúciu dávky žiarenia v cieľových objemoch. Neadekvátna rádioterapia môže zhoršiť výsledky liečby podstatne vo vyššej miere, akú predstavuje spomenuté potenciálne zlepšenie jej intenzifikáciou. Pri neadekvátnej rádioterapii môžeme očakávať lokoregionálnu kontrolu nižšiu až o 20 % a celkové prežítie horšie o 15 – 20 % (46, 47).

Indukčná chemoterapia

Pri indukčnej (neoadjuvantnej) chemoterapii je systémová liečba v plnej dávke podaná iniciálne, pred lokálnou liečbou. Využitie IChT má niekoľko teoretických výhod, ktoré zahŕňajú zníženie výskytu vzdialených metastáz, zmenšenie tumoru s následným zlepšením rozloženia dávky RT, zmiernenie príznakov rastu nádoru, zlepšenie pôsobenia ChT vďaka zachovanému krvnému zásobeniu, a tiež možnosť hodnotenia citlivosti nádoru a následný výber liečby podľa odpovede. Prvou štúdiou, ktorá definovala postavenie IChT, bola Veteran Affairs štúdia s karcinómom laryngu (4). Táto štúdia bola nasledovaná EORTC štúdiou, do ktorej boli zaradení pacienti s karcinómom hypofaryngu (5). Výsledky oboch prác potvrdili v IChT kombináciu cisplatinou s 5FU nasledovanou RT u pacientov s dobrou odpoveďou ako rovnocennú alternatívu radikálnej laryngektómie. V nasledujúcich rokoch sa však v dôsledku preukázanej efektivity ChRT, a aj rozšírenia možností konzervatívnej chirurgickej liečby výrazne znížila úloha IChT pri larynx zachovávajúcej liečbe. V súčasnosti IChT nemá jednoznačne stanovenú úlohu v stratégii liečby pokročilých nádorov hlavy a krku, pričom máme viacero klinických štúdií s nekonzistentnými výsledkami.

Niektoré výsledky poukazujú na benefit IChT. Talianska štúdia porovnávala podanie IChT pred lokálnou liečbou (operácia alebo rádioterapia) s lokálnou liečbou samotnou. Dlhodobé sledovanie preukázalo zníženie výskytu vzdialených metastáz, avšak bez zlepšenia celkového prežítia (41). V ďalšej štúdií, ktorá zaradila len pacientov s karcinómom orofaryngu, bola podobná randomizácia ako v talianskej štúdií. Celkové prežítie bolo významne lepšie ($p = 0,03$) v skupine s IChT s mediánom celkového prežítia 5,1 oproti 3,3 roka bez IChT (49). V spomínaných prácach bola použitá chemoterapia typu PF, ktorej efektívnosť bola porovnaná v troch konzekutívnych pilotných štúdiách hodnotiacich podanie kombinácie cisplatinou, vinkristínou a bleomycínou s 96-hodinovým kontinuálnym podávaním 5FU s cisplatinou (2 cykly) a so 120-hodinovým kontinuálnym podávaním 5FU s cisplatinou (3 cykly) (PF). Pri 120-hodinovej infúzii 5-FU s cisplatinou bolo dosiahnutých 54 % kompletných remisií v porovnaní s 29 % pri kombinácii cisplatinou, vinkristínou a bleomycínom a 19 % pri 2 cykloch 96-hodinovej infúzie 5-FU s cisplatinou (50).

Ďalší výskum sa sústredil na stanovenie možnosti zlepšenia výsledkov pridaním tretieho cytostatika k PF. Štúdia TAX 323 bola zameraná

na skúmanie pridania docetaxelu. Pri mediáne sledovania 32,5 mesiaca bolo zistené zlepšenie bezrelapsového prežívania (11 mesiacov pri TPF oproti 8,2 mesiaca pri PF). Medián celkového prežívania bol takisto zlepšený (18,8 mesiaca verus 14,5 mesiaca) s redukciami rizika smrti o 27 % ($p = 0,02$) pri liečbe štyrmi cyklami TPF (44).

Uvedené výsledky boli reprodukované v štúdiu TAX 324, ktorá randomizovala pacientov v štádiu 3 a 4 na podanie IChT typu PF alebo TPF. Po troch cykloch nasledovala ChRT s konkomitantným podávaním týždennej karboplatiny. Celkové prežívanie bolo lepšie pri schéme TPF oproti PF (po 5 rokoch 52 % verus 42 %). Nebol zaznamenaný rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov, pričom menej pacientov v skupine s TPF zostávalo dlhodobo závislých od sondovej enterálnej výživy oproti PF (3 % verus 11 %) (52, 53).

Napriek tomu, že schéma liečby bola v štúdiu TAX 324 a TAX 323 odlišná; boli v nej podané 3 oproti 4 cyklom IChT a po indukciu boli pacienti liečení ChRT oproti samostatnej RT, obe štúdie stanovili schému TPF ako štandard v liečbe pacientov, u ktorých je vhodné podanie IChT.

Využitie schémy TPF zvyšuje pravdepodobnosť zachovania laryngu oproti kombinácii PF. V štúdiu fázy III boli pacienti s karcinómom laryngu a hypofaryngu randomizovaní na podanie IChT typu TPF a PF. U pacientov s odpoveďou bola podaná RT s ChT alebo bez nej. V ramene s TPF bola zistená vyššia pravdepodobnosť zachovania hrtanu; po troch rokoch 70,3 % oproti 57,5 % v skupine PF ($p = 0,03$) (54).

Predmetom klinického výskumu v posledných rokoch je hľadanie alternatívy TPF. Vo fáze II bola skúšaná kombinácia karboplatiny a paklitaxelu podávaná týždenne počas 6 týždňov a nasledovaná konkomitantným podávaním karboplatiny s paklitaxelom. Odpoveď bola pozorovaná v 79 %, pričom 3-ročné celkové prežívanie bolo 67 % a špecifické prežívanie 84 %. Len v jednom prípade boli zistené vzdialené metastázy. V porovnaní s historickými kontrolami skúmaná kombinácia znížila riziko vzdialenej recidívy pri vysokej lokoregionálnej kontrole, a preto túto schému môžeme považovať za alternatívnu možnosť schémy TPF u pacientov s kontraindikáciou liečby cisplatinou (55).

Prebieha viacero štúdií skúmajúcich úlohu cetuximabu v IChT. V jednej z nich bola kombinácia docetaxelu a cisplatinu doplnená podávaním cetuximabu (TPE). Následne po 3 cykloch pacienti dostali RT s konkomitantným týždenným podávaním cetuximabu a cisplatinu. Zaradených bolo 39 pacientov, pričom 3-ročné bezrelapsové prežívanie bolo 70 %. Podobné výsledky (bezre-

lapsové 3-ročné prežívanie 87 %) boli dosiahnuté v ďalšej štúdiu fázy II, kde cetuximab bol pridávaný k paklitaxelu a karboplatine s následnou, tzv. lokálnou terapiou založenou na riziku, ktorá pozostávala z RT, ChRT alebo operácie (56, 57).

Napriek tomu, že vieme dobre odhadnúť potenciálnu toxicitu IChT, stále zostávajú otvorené otázky týkajúce sa predovšetkým indikácie IChT, optimálneho počtu cyklov, hodnotenia odpovede na IChT a výberu pacientov. IChT nepredstavuje štandardnú liečbu pre všetkých pacientov, pretože chýba dôkaz o jej lepších výsledkoch oproti samostatnej konkomitantnej ChRT. Máme k dispozícii výsledky zatiaľ dvoch štúdií porovnávajúcich indukčnú TPF s následnou ChRT oproti samostatnej ChRT.

Do štúdie De CIDE (58) bolo zaradených 280 pacientov so SCC hlavy a krku a N2 a N3 nálezom. Pri minimálnom sledovaní 24 mesiacov nebol zistený žiadny rozdiel v celkovom prežívaní, hoci bolo zistené významné zníženie kumulatívneho výskytu vzdialených metastáz pri IChT.

V štúdiu PARADIGM (59), ktorá bola predčasne uzatvorená pre slabý nábor, nebol, podobne ako v predchádzajúcej štúdiu, zistený žiadny rozdiel v celkovom prežívaní (3-ročné celkové prežívanie 73 % verus 78 %).

Odišné výsledky priniesla talianska štúdia (60), kde boli pacienti randomizovaní najskôr na podanie alebo nepodanie IChT typu TPF a následne na konkomitantnú ChRT s kombináciou cisplatinu plus 5FU alebo s cetuximabom. Indukčná chemoterapia zlepšila 3-ročné prežívanie bez progresie (46,8 % verus 36,7 %; $p = 0,0155$) a aj celkové prežívanie (57,6 % verus 45,7 %; $p = 0,025$). Trojročné celkové prežívanie v tejto štúdiu bolo približne 50 % oproti 70 % v predchádzajúcich dvoch, kde boli pravdepodobne zaradení pacienti s lepšou prognózou a väčším podielom HPV asociovaných nádorov, u ktorých sa nemusela prejaviť intenzifikácia liečby IChT. Výsledky talianskej štúdie je ťažké preniesť do klinickej praxe vzhľadom na jej zložitú 2 x 2 rozloženie.

Zdá sa, že problematika IChT nie je uzavretá, pričom klinický výskum sa zameriava na jej využitie v deintenzifikácii rádioterapie SCCHN s nízkym rizikom a na intenzifikáciu liečby pri nepriaznivých nádoroch s vysokým rizikom metastázovania.

Záver

Konkomitantnú ChRT považujeme za štandardnú intervenciu pri lokálne pokročilých a inoperabilných SCCHN, pooperačne pri prítomnosti faktorov vysokého rizika recidívy a pri

larynx zachovávajúcej liečbe. Vo väčšine situácií považujeme za štandardnú schému ChT trojtýždňové podávanie vysokodávkovanej cisplatinu alebo kombináciu platiny s iným cytostatikom. Pri ChRT môžeme očakávať významné zvýšenie toxicity rádioterapie, a preto musí byť výber pacientov opatrný. Máme zatiaľ jednu štúdiu podporujúcu kombináciu biologickej liečby a rádioterapie, pričom nebola rovnocennosť tejto liečby s ChRT preukázaná randomizovaným spôsobom. Mimo situácie, keď cieľom je zachovanie laryngu, zostáva IChT experimentálna.

Literatúra

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. 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;355:949–955.
2. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350:1937–1944.
3. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945–1952.
4. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:1685–1690.
5. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:890–899.
6. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23:2708–14.
7. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33–40.
8. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091–2098.
9. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:845–52.
10. Head and Neck Cancers. In: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2014* [online]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>. Accessed: March, 2015.
11. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:843–854.
12. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17.346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4–14.
13. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2003;21:92–98.

14. Quon H, Leong T, Haselow R, et al. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:719–725.
15. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, et al. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2010;21:2272–2277.
16. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 5):v184–v186.
17. Head and Neck Cancers. In: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2014* [online]. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>. Accessed: March, 2015.
18. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: How strong is the evidence? *Oncologist.* 2005;10:215–224.
19. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH. A phase III trial (ROG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(suppl 7). Abstract 5507.
20. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858–66.
21. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. *Radiother Oncol.* 2011;100:56–61.
22. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66:253–262.
23. Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J, et al. The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol.* 2005;74:93–100.
24. Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, et al. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol.* 1995;36:177–182.
25. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127–136.
26. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1–8.
27. Machtay M, Moughan J, Trotu A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:3582–3589.
28. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1956–1962.
29. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(suppl 18):15–135.
30. Hitt R, Ciriuelos E, Amador ML, et al. Prognostic value of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and p53 in advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with induction chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2005;41:453–460.
31. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2166–2174.
32. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567–578.
33. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21–28.
34. Pryor DJ, Porceddu SV, Burmeister BH, et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2009;90:172–176.
35. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Impact of p16 status on the results of the phase III cetuximab/radiotherapy „Bonner“ registration trial for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer. *ASCO Meeting Abstracts.* 2014;Jun 11: 6001.
36. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: Is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:665–673.
37. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853–9.
38. Mesia R, Henke M, Fortin A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:208–20.
39. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI. A randomized phase III trial (ROG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29: Abstract 5500.
40. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014;20:2940–50.
41. Harrington K, Temam S, D’Cruz A, Jain M, D’Ónfrío I, Manikhas G, Horvai G, Sun Y, Dietsch S, Dubinsky P, et al. A randomized, blinded, placebo (P)-controlled phase III study of adjuvant postoperative lapatinib (L) with concurrent chemotherapy and radiation therapy (CH-RT) in high-risk patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *ASCO Meeting Abstracts.* 2014;Jun 11:6005.
42. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:221–32.
43. Ghi MG, Floriani I. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. A literature based meta-analysis on the platinum concomitant. *J Clin Oncol.* 2011;29: Abstract 5534.
44. Ang K, Zhang Q, Wheeler RV, et al. A phase III trial (ROG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *ASCO Meeting Abstracts.* 2010;Jun 14:5507.
45. Cmelak A, Shuli L, Shanthi M, et al. E1308: A Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab with Low Dose vs. Standard Dose IMRT in Patients with HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. *ASCO Meeting Abstracts.* 2014;Jun 11:L6006.
46. Peters LJ, O’Sullivan B, Giralt J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol.* 2010;28:2996–3001.
47. Dubinský P, Barilková G, Matula P, Tolvajová E. Conventionally fractionated and accelerated radiotherapy of head and neck cancer with concomitant cisplatin. *Magyar Sugárterápiás Társaság X. Kongresszusa.* 2011;May 20–22. Szeged. 2011:39–40.
48. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1714–1717.
49. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d’Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer.* 2000;83:1594–1598.
50. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer.* 1985;55:1123–1128.
51. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1695–1704.
52. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1705–1715.
53. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:153–159.
54. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498–506.
55. Ready NE, Rathore R, Johnson TT, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2011;35:6–12.
56. Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al. Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:5294–5300.
57. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:8–14.
58. Cohen E, Karrison T, Kocherginsky M, et al. De CIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol.* Suppl; abstr. 5500.
59. Haddad R, O’Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:257–64.
60. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrar D, et al. A phase III – II study comparing concomitant chemoradiotherapy (CRT) versus cetuximab/RT (CET/RT) with or without induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LASCCHN): Efficacy results (NCT01086826). *ASCO Meeting Abstracts.* 2014;Jun 11:6003.

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.

Oddelenie radiačnej onkológie,
VOU, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
dubinsky@vou.sk

