

Indikácie a možnosti rádioterapie a chemorádioterapie nádorov hlavy a krku

MUDr. Viktor Rosenberg

Oddelenie radiačnej onkológie, FNsP J.A. Reimana, Prešov

Hlavným cieľom liečby nádorov hlavy a krku je zabezpečenie lokálnej kontroly ochorenia, ktorá priamo vplyva na celkové prežívanie aj na kvalitu života pacientov. Rádioterapia, či už samostatná alebo v kombinácii s chirurgickou, alebo systémovou liečbou, je neoddeliteľnou súčasťou liečby všetkých štádií zhubných nádorov hlavy a krku. Tento článok predstavuje prehľad súčasných štandardov liečby nádorov hlavy a krku rádioterapiou a kombináciou rádioterapie a systémovej liečby (chemoterapie, cielenej liečby).

Kľúčové slová: nádory hlavy a krku, rádioterapia, nekonvenčná frakcionácia, zachovanie laryngu, systémová liečba.

Indications and options for radiotherapy and chemoradiotherapy in the treatment of head and neck cancer

The main objective in the treatment of head and neck cancer is to provide local control of the disease which directly influences the overall survival and the quality of life of patients. Radiotherapy alone or in combination with surgery or systemic therapy is an integral part of the treatment of all stages of head and neck tumors. This article represents a review of current standards of treatment of tumors of head and neck with radiotherapy and with combination of radiotherapy and systemic treatment (chemotherapy, targeted therapy).

Key words: head and neck cancer, radiotherapy, altered fractionation, larynx preservation, systemic therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (4): 234–236

Definícia

Termín „nádory hlavy a krku“ typicky označuje karcinómy vychádzajúce z pier, dutiny ústnej, hltana, hrtana a veľkých slinných žliaz. Zvyčajne sa osobitne vyčleňujú nádory prínosových dutín a nosohltana, ktoré však topo-anatomicky tiež patria do skupiny nádorov hlavy a krku. Histologicky vo viac ako 90 % prípadov ide o skvamocelulárne karcinómy (1).

Incidencia

Nádory hlavy a krku predstavujú asi 5 % všetkých zhubných nádorov (2). Incidencia u mužov dosahuje 36/100 000 a u žien 7/100 000 obyvateľov za rok. Celkové 5-ročné prežívanie pacientov s týmito nádormi dosahuje 42 %, pričom je lepšie u žien (51 %) ako u mužov (39 %) (1).

Etiopatogenéza

Medzi najvýznamnejšie etiopatogenetické faktory patrí fajčenie a najmä kombinácia fajčenia s alkoholom, ako aj infekcia niektorými typmi vírusov, najmä zo skupiny ľudských papiloma vírusov (HPV) a Epstein-Barrovej vírusom (EBV) (2).

Diagnostika a staging

Diagnostika sa opiera o klinické vyšetrenie pacienta so získaním bioptického materiálu na histopatologické vyšetrenie. Nevyhnutnou súčasťou stagingových vyšetrení, a to najmä u nádorov laryngu a hypofaryngu, je priame endoskopické vyšetrenie, ktoré poskytne najpresnejšie informácie o slizničnom šírení nádorového procesu.

Počítačová tomografia (CT) a nukleárna magnetická rezonancia (NMR) umožňujú posúdenie hĺbky invázie nádorového procesu a jeho prípadné šírenie do okolitých štruktúr, ako aj vyšetrenie postihnutia lymfatických uzlín. NMR je preferovaným stagingovým vyšetrením, okrem prípadov karcinómov laryngu a hypofaryngu (1).

Úloha pozitronovej emisnej tomografie (PET) pri stagingu nádorov hlavy a krku je v súčasnosti predmetom intenzívneho skúmania. Vo všeobecnosti možno povedať, že PET vyšetrenie má nižšiu špecifickosť ako senzitivitu a jeho využiteľnosť je väčšia pri vyhľadávaní metastáz a synchronných tumorov, než pri hodnotení postihnutia krčných uzlín (1).

Možnosti liečby

Liečba nádorov hlavy a krku je komplexná a vyžaduje si vždy multidisciplinárny prístup. Súčasťou takéhoto prístupu musí byť okrem diagnostiky a liečby nádorového procesu aj špecializovaná ošetrovateľská starostlivosť, dentálna starostlivosť vrátane protetiky, nutričná podpora, psychologická a sociálna pomoc, rehabilitácia a edukácia pacienta (1, 3).

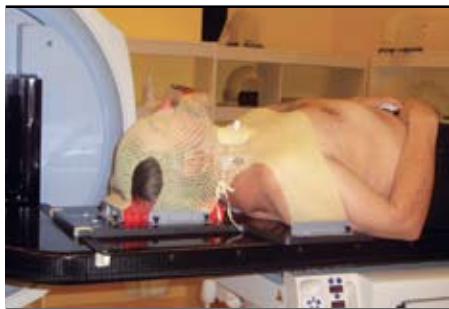
Voľbu najvhodnejšieho spôsobu liečby ovplyvňuje množstvo faktorov, a to najmä typ, lokalizácia a rozsah nádorového procesu, výkonnosť stav pacienta, jeho nutričný status, sociálne zázemie, vek, komorbidity a v neposlednom rade aj preferencia pacienta a jeho ochota a schopnosť dodržiavať liečebný režim.

Včasné štádiá skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku sa obvykle liečia buď radikálnym chirurgickým zákrokom, alebo radikálnou rádioterapiou. Tieto dve liečebné modalities predstavujú vo väčšine prípadov rovnako účinné alternatívy (1, 2). Radikálna rádioterapia sa volí v prípadoch, keď by chirurgický výkon bol pre pacienta mutilujúci a naopak, radikálny chirurgický výkon sa uprednostňuje u chirurgicky dobre prístupných nádorov a v situáciách, keď by liečba rádioterapiou znamenala výrazné zhoršenie kvality života pacienta (2).

U pokročilejších, operabilných štádií je štandardným postupom radikálny chirurgický zákrok s pooperačnou rádioterapiou. Individuálne možno zvoliť aj nechirurgický, orgán-zachovávajúci postup – konkomitantnú chemorádioterapiu (prípadne nekonvenčne frakcionovanú rádioterapiu – akceleráciu, hyperfrakcionáciu). Operačný výkon sa v tomto prípade ponecháva ako možná záchranná liečba pri zlyhaní nechirurgického postupu. Takýto prístup ponúka porovnateľné výsledky v zmysle celkového prežívania, pri lepšej kvalite života. U lokálne pokročilých inoperabilných štádií je liečbou voľby konkomitantná chemorádioterapia (prípadne nekonvenčne frakcionovaná rádioterapia) (2).

V metastatickom štádiu choroby je u pacientov v dobrom klinickom stave indikovaná paliatívna chemoterapia, s možnosťou prídania paliatívnej rádioterapie, s cieľom úľavy lokálnych symptómov.

Obrázok 1. Poloha pacienta a fixačné pomôcky pri rádioterapii lokálne pokročilého karcinómu hrtana.



Rádioterapia karcinómov hlavy a krku

Rádioterapia nádorov hlavy a krku je indikovaná buď ako pooperačná liečba lokálne pokročilých štádií ochorenia, alebo ako primárna liečebná modalita s kuratívnym zámerom.

Pooperačná rádioterapia a chemorádioterapia

Pooperačná rádioterapia môže byť indikovaná u pokročilých primárnych tumorov (T3, T4), v prípade rozsiahleho postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N2, N3), alebo ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory – pozitívny alebo blízky resekčný okraj, extrakapsulárne šírenie v postihnutej lymfatickej uzline, prítomnosť perineurálnej či endolymfatickej invázie, alebo vaskulárnej nádorovej embolizácie. Rádioterapia sa v týchto prípadoch aplikuje po zhojení operačných rán, do 6 týždňov od operácie, v celkovej dávke 60 – 66 Gy konvenčnou frakcionáciou (3, 4).

Pooperačná liečba konkomitantnou chemorádioterapiou je indikovaná v prípade pozitívnych alebo blízky (menej ako 5 mm) resekčných okrajov, alebo extrakapsulárneho nádorového rastu v postihnutej lymfatickej uzline. Preferovaným režimom konkomitantnej chemoterapie je aplikácia 3 cyklov cisplatinu v dávke 100 mg/m² raz za 3 týždne, spolu s konvenčne frakcionovanou rádioterapiou (5, 6, 7).

Radikálna rádioterapia a chemorádioterapia

Liečba rádioterapiou poskytuje vo včasných štádiách (I. a II. klinické štádium) porovnateľnú loko-regionálnu kontrolu ochorenia ako konzervatívny chirurgický zákrok. Tento údaj je však podložený iba retrospektívnymi štúdiami a priame porovnanie formou prospektívnej randomizovanej štúdie neexistuje (1). Štandardom je aplikácia konvenčne frakcionovanej trojdimenzionálnej konformálnej rádioterapie (3D-CRT), alebo rádioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) v dávke 66 – 70 Gy (1, 3). IMRT poskytuje výhodu v znížení dlhodobej toxicity u nádorov orofaryngu, prí-

nosových dutín a nazofaryngu, znížením dávky v slinných žľazách, temporálnych lalokoch mozgu a v orgánoch sluchu a zraku (3, 4).

Pri lokálne pokročilých štádiách ochorenia (III. – IV.B klinické štádium), v prípadoch, keď by radikálny chirurgický výkon predstavoval neakceptovateľnú mutiláciu pacienta, alebo ak je radikálny chirurgický zákrok vzhľadom na rozsah ochorenia, klinický stav pacienta alebo jeho nesúhlas s operáciou kontraindikovaný, je preferovaným liečebným postupom aplikácia konkomitantnej chemorádioterapie. Štandardnou liečbou je aplikácia konvenčne frakcionovanej rádioterapie v dávke 70 Gy, konkomitantne s 3 cyklami chemoterapie cisplatinou 100 mg/m², podávanej raz za 3 týždne (1, 3). Konkomitantná aplikácia rádioterapie s monoklonálnou protilátkou proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR) – cetuximabom dosahuje porovnateľnú mieru lokoregionálnej kontroly ochorenia aj bezrelapsového a celkového prežívania ako konkomitantná chemorádioterapia s cisplatinou, avšak pri inom profile toxicity (1, 8, 9, 10). Ide však iba o nepriame porovnanie údajov a formálne priame porovnanie týchto dvoch liečebných prístupov prostredníctvom prospektívnej randomizovanej štúdie neexistuje. Je však dokázané, že kombinácia konkomitantnej chemoterapie s rádioterapiou aj kombinácia konkomitantného podávania cetuximabu s rádioterapiou predstavujú účinnejšiu liečbu ako liečba samostatnou, konvenčne frakcionovanou rádioterapiou (1, 4).

Nekonvenčne frakcionovaná rádioterapia

Iným spôsobom, ako zlepšiť účinnosť rádioterapie lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku je použitie nekonvenčne frakcionovanej rádioterapie. Z veľkého množstva skúšaných frakcionovaných režimov sa jednoznačne dokázal benefit použitia akcelerovanej frakcionácie a hyperfrakcionácie (2, 4, 11).

Akcelerovanú frakcionáciu môžeme rozdeliť na tzv. čistú akcelerovanú frakcionáciu a hybridnú akcelerovanú frakcionáciu (11).

Pri čistej akcelerácii rádioterapie sa skrátuje celkový čas liečby, pričom sa dávka na jednu frakciu ani celková aplikovaná dávka nemení (11). Jedným z príkladov je aplikácia celkovej dávky 66 – 68 Gy, po 2 Gy na frakciu, ale oproti konvenčnej frakcionácii sa namiesto 5 frakcií aplikuje 6 frakcií za týždeň. Dosiahne sa tým skrátenie celkového času liečby o 1 týždeň (13).

Pri hybridnej akcelerovanej frakcionácii sa skrátuje celkový čas liečby, spolu so zmenami ďalších parametrov, ako veľkosť dávky na frakciu, celková aplikovaná dávka a časové rozloženie (11). Jedným

z mnohých príkladov hybridnej akcelerovanej frakcionácie je aplikácia konkomitantného boostu. Aplikuje sa 30 frakcií po 1,8 Gy na tzv. veľký objem, t. j. oblasť klinicky zjavného nádorového postihnutia aj oblasť predpokladaného subklinického šírenia choroby, do celkovej dávky 54 Gy. Počas posledných 12 frakcií sa pridáva druhá denná frakcia – boost v dávke 1,5 Gy na tzv. malý objem, t. j. oblasť klinicky zjavného nádorového postihnutia, s odstupom minimálne 6 hodín od predchádzajúcej frakcie. Takto sa dosiahne celková aplikovaná dávka 72 Gy počas 6 týždňov (14).

Akcelerovaná rádioterapia poskytuje, v porovnaní s konvenčnou frakcionáciou, vyššiu loko-regionálnu kontrolu nádorového procesu a lepšie bezrelapsové prežívanie pacientov; zlepšenie celkového prežívania sa však jednoznačne nepotvrdilo. Akcelerácia rádioterapie spôsobuje vyššiu akútnu toxicitu, avšak nezvyšuje mieru neskorých komplikácií (2, 11, 12, 13, 14).

Hyperfrakcionácia je definovaná ako použitie menších, než štandardných dávok na frakciu. Aby sa nepredlžoval celkový čas trvania liečby, zvyčajne sa aplikujú dve frakcie rádioterapie denne. Zníženie dávky na frakciu z 2 Gy na 1,1 – 1,2 Gy tiež umožňuje zvýšenie celkovej aplikovanej dávky o 7 – 17 %, bez zvýšenia výskytu neskorých komplikácií (11).

Jednou z dobre zdokumentovaných možností, je aplikácia dávky 1,2 Gy na frakciu, 2 x denne, 5 dní v týždni, s odstupom medzi jednotlivými frakciami minimálne 6 hodín. Dávka, aplikovaná v jeden deň, sa tým zvýši na spolu 2,4 Gy a celková aplikovaná dávka počas 7 týždňov trvania liečby sa zvýši na 81,6 Gy (14).

Hyperfrakcionácia umožňuje aplikáciu vyššej celkovej dávky ako pri konvenčnej frakcionácii, a tým zvyšuje lokoregionálnu kontrolu lokálne pokročilých karcinómov hlavy a krku a zlepšuje aj celkové prežívanie pacientov. Hyperfrakcionácia je tiež spojená s významne vyššou akútnou toxicitou, avšak nezvyšuje výskyt neskorých komplikácií (2, 11, 12, 14, 15).

Kombinácia nekonvenčne frakcionovanej rádioterapie s chemoterapiou

Pridanie konkomitantnej chemoterapie k nekonvenčne frakcionovanej rádioterapii prináša ďalšie zlepšenie lokálnej kontroly ochorenia a môže tiež priniesť predĺženie celkového prežívania. Spôsobuje to však ďalšie výrazné zvýšenie akútnej toxicity liečby. Optimálna liečebná schéma takejto kombinácie ani jej vplyv na neskorú toxicitu ešte nie sú dostatočne známe (11). Nedávno publikovaná štúdia RTOG fázy III, porovnávajúca kombináciu akcelerovanej rádioterapie s konkomitantným boostom, aplikovanej spolu s chemoterapiou cispla-

tinou v dávke 100 mg/m² raz za 3 týždne, oproti štandardnej, konvenčne frakcionovanej rádioterapii, aplikovanej tiež konkomitantne s cisplatinou, nedokázala rozdiel v celkovom prežívaní pacientov (16). Kombinácia nekonvenčne frakcionovanej rádioterapie s chemoterapiou v súčasnosti nie je súčasťou štandardných liečebných postupov (1, 3).

Indukčná chemoterapia

U selektovanej skupiny pacientov s pokročilými nádormi laryngu a hypofaryngu, u ktorých by bola štandardne indikovaná totálna laryngektómia, je možné individuálne zvoliť orgán-zachovávajúci protokol, spočívajúci v aplikácii indukčnej chemoterapie, pozostávajúcej z kombinácie docetaxelu, cisplatiny a 5-fluorouracilu, s následnou rádioterapiou alebo chemorádioterapiou u tých pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď na indukčnú chemoterapiu (minimálne parciálna remisia ochorenia). U pacientov, ktorí neodpovedali na indukčnú chemoterapiu, nasleduje radikálna operácia s laryngektómiou a pooperačná rádioterapia, prípadne chemorádioterapia pri prítomnosti definovaných rizikových faktorov. Takýto postup poskytuje výhodu vyššej miery zachovania laryngu, avšak pri porovnaní s konkomitantnou chemorádioterapiou nepredlžuje celkové prežívanie pacientov (17, 18, 19). Indukčná chemoterapia však v súčasnosti nie je považovaná za štandardnú liečbu pokročilého ochorenia (1).

Karcinómy nosohltana

Karcinómy nosohltana sú v Európe relatívne vzácné. Ich incidencia dosahuje 1,1 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok (20). Ich etiológia zväčša nemá súvis s fajčením a významným rizikovým faktorom je EBV vírusová infekcia (2). Typické cesty šírenia nádorov nosohltana sú odlišné od typického šírenia ostatných nádorov hlavy a krku, od čoho sa odvíja aj ich odlišná klasifikácia a osobitný liečebný prístup. Radikálny chirurgický prístup je v oblasti nosohltana náročný, a preto základom liečby všetkých lokalizovaných štádií tohto ochorenia je rádioterapia (20).

Nádory I. klinického štádia sa liečia samostatnou rádioterapiou na oblasť primárneho tumoru v celkovej dávke 66 – 70 Gy. Keďže nazofaryngeálne karcinómy veľmi zavčasu metastazujú do regionálnych lymfatických uzlín, je aj u klinicky včasných štádií ochorenia indikované elektívne ožarovanie krčných uzlín. Na oblasti s predpokladaným subklinickým postihnutím (uzlinové oblasti I.B – V. a retrofaryngeálne uzliny) sa elektívne aplikuje rádioterapia na dávku 50 – 54 Gy (20).

Nádory pokročilejších klinických štádií (II. – IV.B) sa liečia konkomitantnou chemorádioterapiou, ktorá spočíva v aplikácii dávky 66 – 70 Gy, konko-

mitantne s cisplatinou. Preferovanou technikou je IMRT, keďže umožňuje aplikáciu radikálnej dávky v oblasti primárneho tumoru, pri menšej záťaži okolitých kritických orgánov, najmä štruktúr nervového systému. Použitie IMRT umožňuje šetrenie slinných žliaz, čím sa znižuje výskyt xerostómie. U pokročilých štádií sa po skončení konkomitantnej chemorádioterapie štandardne pokračuje v liečbe kombinovanou chemoterapiou cisplatinou a 5-fluorouracilom (20, 3).

Liečba perzistujúcich a recidivujúcich karcinómov hlavy a krku po primárnej rádioterapii

V prípade operabilného nálezu perzistencie alebo recidívy lokalizovaného ochorenia je liečbou voľby radikálny chirurgický zákrok. V opačnom prípade je pri dobrom výkonnostnom stave pacienta indikovaná paliatívna systémová liečba (chemoterapia, cielená liečba). U selektovanej skupiny pacientov je možné dosiahnuť lokálnu kontrolu aplikáciou 2. série tzv. „záchrannej“ rádioterapie, väčšinou formou brachyterapie alebo stereotaktickej rádiochirurgie (najmä u nádorov nazofaryngu).

Záver

Starostlivosť o pacientov s nádormi hlavy a krku si vyžaduje spoluprácu multidisciplinárneho tímu, pozostávajúceho z otorinolaryngológa, stomatológa, radiačného a klinického onkológa, špecializovanej ošetrovateľskej starostlivosti, rehabilitácie, nutričnej podpory a sociálnej práce. Rádioterapia je integrálnou súčasťou liečebných postupov všetkých typov nádorov hlavy a krku. Vo včasných štádiách ochorenia predstavuje alternatívu k chirurgickému zákroku, v pokročilých štádiách dopĺňa radikálny chirurgický zákrok a v kombinácii s chemoterapiou umožňuje radikálnu orgán-zachovávajúcu liečbu. V prípade pokročilého, inkurabilného ochorenia poskytuje rádioterapia účinnú paliatívnu liečbu.

Literatúra:

- Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology*. [online]. 2009, roč. 20, Supplement č. 4, s. iv121-iv122. [cit. 27.10.2010]. Dostupné na internete: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v184.full.pdf+html>.
- Šlampa P. a kol. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0
- Pfister DG. a kol. Head and Neck Cancers. In: *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. [online]. Verzia 2.2010. National Comprehensive Cancer Network, 2010. [cit. 15.9.2010]. Dostupné na internete: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf>.
- Ang KK. – Garden AS. Radiotherapy for Head and Neck Cancers: Indications and Techniques. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 212 s. ISBN 0-7817-6093-3
- Bernier J. a kol. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and

neck cancer. In: *New England Journal of Medicine*. 2004, roč. 350, č. 19, s. 1945-1952

- Cooper JS. a kol. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *New England Journal of Medicine*. 2004, roč. 350, č. 19, s. 1937-1944.
- Bernier J. a kol. 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). In: *Head and Neck - Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2005, roč. 27, č. 10, s. 843-850.
- Bonner JA. a kol. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *New England Journal of Medicine*. 2006 roč. 354, č. 6, s. 567-578.
- Bonner JA. a kol. 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. In: *Lancet Oncology*. 2010, roč. 11, č. 1, s. 21-28.
- Caudell JJ. a kol. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: A comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008, roč. 71, č. 3, s. 676-681.
- Halperin EC. a kol. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 2106 s. ISBN 978-0-7817-6369-1.
- Budach W. a kol. 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. In: *BMC Cancer*, 2006, roč. 6, č. 28.
- Overgaard J. a kol. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. In: *Lancet*. 2003, roč. 362, č. 9388, s. 933-940.
- Fu KK. a kol. 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. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000, roč. 48, č. 1, s. 7-16.
- Beck-Bornholdt HP. Hyperfractionation: where do we stand? In: *Radiotherapy and Oncology*. 1997, roč. 43, s. 1-21.
- Ang K. a kol. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010, roč. 28, č. 15_suppl, abstrakt č. 5507.
- Vermorken JB. a kol. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. In: *New England Journal of Medicine*. 2007, roč. 357, č. 17, s. 1695-1704.
- Posner MR. a kol. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. In: *New England Journal of Medicine*. 2007, roč. 357, č. 17, s. 1705-1715.
- Pointreau Y. a kol. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. In: *Journal of the National Cancer Institute*. 2009, roč. 101, č. 7, s. 498-506.
- Chan ATC. – Felip E. Nasopharyngeal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of Oncology*. [online]. 2009, roč. 20, č. 4 Supplement, s. iv123-iv125. Dostupné na internete: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v187.full.pdf+html>.

MUDr. Viktor Rosenberg

Oddelenie radiačnej onkológie,
FNsP J.A. Reimana Prešov
Hollého 14, 081 81 Prešov
viktorrosenberg@gmail.com