

Brachyterapie nádorů ORL oblasti

Jiří Petera

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Brachyterapie je metoda léčby zářením, při které se radioaktivní zdroje zavádějí přímo do oblasti nádoru. Umožňuje aplikaci vysoké dávky záření v krátkém čase a dosažení vysokého stupně lokální kontroly nádoru. Největší klinická zkušenost byla získána s brachyterapií s kontinuálním nízkým dávkovým příkonem (0,4–2,0 Gy/hod), kdy se zářiče zaváděly manuálně. V současné době byla tato metoda nahrazena na většině pracovišť automatickými afterloadingovými přístroji využívajícími vysoký dávkový příkon (> 12 Gy/hod) a frakcionaci. U časných ORL nádorů lze užít brachyterapii jako samostatnou léčebnou metodu. Její výhodou v porovnání s chirurgickou léčbou je většinou lepší kosmetický a funkční efekt, v porovnání se zevním ozařováním lepší kontrola nádoru a eliminace postradiační xerostomie. U rozsáhlejších nádorů je brachyterapie indikována k navýšení dávky po zevní radioterapii. Lze ji použít i pro léčbu recidiv v ozářeném terénu. Klasickými indikacemi jsou nádory dutiny ústní, orofaryngu a nasofaryngu. Přes současný technologický pokrok metod zevní radioterapie zůstává brachyterapie důležitou léčebnou modalitou u nádorů ORL.

Klíčová slova: brachyterapie, nádory ORL.

Brachytherapy of head and neck tumors

Brachytherapy is a method of radiation treatment, when the radioactive sources are directly applied into the tumor region. Brachytherapy allows to deliver high doses to the tumor in a short time with excellent local tumor control. The largest experience was achieved with continual low dose rate brachytherapy (0.4–2 Gy/hr) and manual insertion of sources. Recently this method was mostly replaced by automatic afterloading devices and high dose rate (> 12 Gy/hr) fractionated treatment. Brachytherapy can be used in early stages of head and neck cancer as a sole treatment method. The advantage in comparison with surgery is a better functional and cosmetic outcome and in comparison with external beam radiotherapy a better tumor control and absence of xerostomia. In locally advanced tumors brachytherapy can be used for dose escalation of external beam radiotherapy. Brachytherapy is also useful for salvage treatment of recurrences after previous radiotherapy. Classical indications are oral cancer, oropharyngeal and nasopharyngeal tumors. Despite technological advances of external beam radiotherapy brachytherapy remains a very important treatment method in head and neck tumors.

Key words: brachytherapy, head and neck cancer.

Onkologie 2012; 6(5): 252–256

Brachyterapie je metoda léčby zářením, při které se zdroje záření zavádějí přímo do nádoru (intersticiální brachyterapie), do dutin bezprostředně souvisejících s nádorem (intrakavitární brachyterapie, do trubicových orgánů jako jsou bronchy nebo jícen (intraluminární brachyterapie), nebo se přikládají připevněné na nosiči na povrch nádoru (muláž). Ozařování nádoru tak probíhá z bezprostřední blízkosti, se strmým úbytkem záření do okolních zdravých tkání.

Brachyterapie je přes veškeré technologické pokroky v zevním ozařování nejkonformnější metodou radioterapie. V porovnání se zevním ozařováním má některé specifické rysy:

- Vysoká dávka záření v oblasti aplikace s prudkým poklesem do okolí
- Možnost aplikovat do limitovaného objemu vyšší dávku záření s větším šetřením okolních tkání
- Nehomogenita dávky uvnitř cílového objemu s maximy kolem jednotlivých radioaktivních zdrojů

Možnost aplikovat účinnou dávku záření v kratším čase než při frakcionované zevní ra-

dioterapii, což snižuje efekt reproliferace nádorových buněk.

Indikací brachyterapie jsou málo objemné tumory, protože rozsáhlé aplikace jsou spojeny s vyšším stupněm nehomogenity dávkové distribuce a rizikem nekrózy.

Nevýhodou brachyterapie je její invazivita, která v řadě případů vyžaduje celkovou anestezii.

Historie brachyterapie

V roce 1898, pouhé tři roky po objevu paprsků X, izolovali manželé Curieovi přirozený radioaktivní prvek ²²⁶Ra, který se stal na dlouhá desetiletí nej-

Tabulka 1. Výsledky brachyterapie u nádorů ORL oblasti

Lokalizace	Dávka	Lokální kontrola
Nádory rtů	60–75 Gy LDR 40–54 Gy HDR	91 % T1 89 % T2 78 % T3
Nádory spodiny ústní	60–75 Gy LDR 40–54 Gy HDR	90–95 % T1 70–79 % T2
Bukální sliznice	60–75 Gy LDR 40–54 Gy HDR U T2 tumorů kombinace BT a EBRT	74–80 % T1 52–65 % T2
Přední 2/3 jazyka	60–75 Gy LDR 40–54 Gy HDR	70–80 % T1 50–80 % T2
Oropharynx	EBRT 50Gy + 25–35Gy LDR 16–24 Gy HDR	70–80 % T2-3
Nasopharynx	EBRT 60–70 Gy + 7–12 Gy LDR 12–18 Gy HDR	96 % T1–2 57 % T4

BT – brachyterapie; EBRT – zevní ozařování; LDR – low dose rate; HDR – high dose rate

používanějším radioizotopem v brachyradioterapii. K nevýhodám rádia patřila možnost úniku ^{222}Rn , značná cena a problém s uskladněním vyřazených zdrojů (poločas rozpadu 1 626 let). Později se začaly uplatňovat také umělé radioizotopy (^{137}Cs , ^{192}Ir , ^{198}Au , ^{125}I). Rozvíjely se různé formy aplikací – intrakavitární, intraluminální, intersticiální, povrchové. Dávkový příkon zářičů se obvykle pohyboval kolem 0,5 Gy/hod, čili jednalo se o brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (low dose rate, LDR). Radioizotopy se nejprve zaváděly přímo ručně, což bylo spojeno se značnou expozicí personálu. V roce 1960 Henschke jako první referoval o metodě afterloadingu. V první fázi výkonu byly zavedeny a fixovány duté neaktivní aplikátory a teprve dodatečně se do nich manuálně zasunuly aktivní zdroje. Období manuálního afterloadingu bylo spojeno s širokým využitím brachyterapie.

Dálkově ovládaný (automatický afterloading) se dostal do klinické praxe v 80. letech a dnes je metodou standardní. Inzerci zdrojů záření do předem zavedených aplikátorů provádí dálkově řízený přístroj, takže expozice personálu prakticky odpadá. Automatický afterloading zároveň umožnil použití zdrojů záření o vysoké aktivitě – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate, HDR). V současné době se k brachyterapii užívají téměř výhradně automatické afterloadingové přístroje.

Automatické afterloadingové přístroje jsou dvojího typu. LDR přístroje se vyznačují nízkým dávkovým příkonem (0,4–2,0 Gy/hod), zatímco HDR přístroje poskytují vysoký dávkový příkon (>12 Gy/hod). Konstrukčně se oba systémy zásadně neliší. Zdroje záření jsou umístěny ve stíněném trezoru, odkud jsou pneumaticky nebo motoricky transportovány do předem zavedených aplikátorů. Přístroj nejprve zkontroluje správné propojení mezi jednotlivými aplikátory a výstupními kanály hlavičky. Potom je simulováno ozáření – neaktivní zdroj zajišťuje do jednotlivých aplikátorů a kontroluje délku spojovacích hadiček a detekuje případné překážky na trase. Transport aktivních zdrojů je zahájen pouze v případě, že uvedené kontrolní procedury proběhnou bez závad. Aplikátory jsou s přístrojem propojeny pomocí plastových hadiček. Výrobci afterloadingových zařízení dodávají nejrůznější sady kovových či plastových aplikátorů pro jednotlivé nádorové lokality.

LDR přístroje využívají nejčastěji zdrojů ve tvaru kuliček s obsahem ^{137}Cs . V souladu s ozařovacím plánem jsou mezi aktivní zdroje interponovány neaktivní kuličky. Tak je možné optimálně modelovat rozložení dávky záření. Délka aplikace se obvykle pohybuje v rozmezí 24 až 168 hodin. Pacient je umístěn ve stíně-

né místnosti. Při vstupu ošetřujícího personálu se ozařování přeruší (zatažení zdrojů do trezoru).

HDR přístroje používají zpravidla jediného zdroje ^{192}Ir o vysoké nominální aktivitě (370 GBq). Modelování rozložení dávky se děje tak, že zdroj setrvává vždy určitou dobu v jednotlivých pozicích aplikátoru („stepping source“). Vzdálenost mezi jednotlivými pozicemi lze nastavit (obvykle 3–5 mm). Doba setrvání zdroje v určených pozicích je dána ozařovacím plánem. Stejným způsobem zdroj cestuje postupně ve všech zapojených aplikátorech. Vzhledem k vysoké aktivitě zářiče musí být zařízení umístěno v ozařovně. Aplikace trvá řádově minuty a zpravidla se několikrát opakuje (frakcionace). Poločas rozpadu ^{192}Ir je přibližně 74 dny, a proto je třeba zdroj záření 3–4x do roka obměnit (obrázek 1).

V poslední době jsou k dispozici i PDR přístroje (pulsed dose rate), které využívají výhod jediného zdroje záření při radiobiologicky příznivějším nízkém dávkovém příkonu. Aktivita zdroje se pohybuje kolem 37 GBq a zdroj je každou hodinu zasouván do aplikátorů přibližně na 10–30 minut. Výsledný dávkový příkon je tedy podobný jako u LDR, stejně jako celková doba ozařování.

Plánování brachyterapie

Prvním krokem v procesu plánování brachyterapie je rozvaha o uspořádání aplikátorů. S ohledem na velikost nádoru, jeho uložení a blízkost kritických orgánů je nutné stanovit počet aplikátorů, jejich vzájemnou pozici a vzdálenost tak, aby rozložení dávky bylo homogenní.

Po zavedení aplikátorů, které často probíhá v celkové anestezii, provádíme lokalizaci aplikátorů. Existuje několik metod, jak stanovit prostorové uložení jednotlivých aplikátorů. Při ortogonálním způsobu se zhotovují rentgenové snímky ve dvou navzájem kolmých projekcích (předozadní a boční). Snímkovat lze na simulátoru nebo častěji na pojízdném C rameni. Jinou lokalizační metodou je zhotovení CT řezů oblastí zavedených aplikátorů. V určitých lokalitách se využívá rovněž zobrazení nukleární magnetickou rezonancí (MR).

Přenos dat ze snímků do plánovacího systému pro brachyterapii se děje buď digitizérem, scannerem, nebo síťovým propojením. Lékař a fyzik vyznačí na obou snímcích (případně na CT nebo MRI řezech) cílový objem, pozice zářiče v aplikátorech, body pro definování dávky záření a referenční body ke stanovení dávky v kritických orgánech. Plánovací systém potom provede rekonstrukci polohy uvedených bodů v prostoru. Lékař předepíše požadovanou dávku a stanoví limity pro expozici kritických orgánů. Následuje výpočet distribuce dávky a její optimalizace.

Obrázek 1. Automatický afterloadingový přístroj pro brachyterapii



LDR vs. HDR brachyterapie

Většina dosavadních klinických zkušeností v brachyterapii byla založena na brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem, tj. 0,2–2 Gy/hod. Jako vysoký dávkový příkon označujeme 12 a více Gy/hod. Henschke a spol. vyvinuli v roce 1961 první přístroj s vysokým dávkovým příkonem (HDR), který jako zdrojů záření využíval ^{60}Co . První afterloadingové HDR zařízení pracující s jediným zdrojem ^{192}Ir bylo vyrobeno v Německu v roce 1964 a bylo určeno k léčbě mozkových nádorů. Používaný iridiový zářič měl aktivitu kolem 3700 GBq. V současnosti se uplatňují především přístroje s jediným zdrojem ^{192}Ir o aktivitě přibližně 370 GBq.

Hlavním důvodem zavádění automatických HDR afterloadingových přístrojů do klinické praxe od 80. let je krátká doba ozáření. Kratší doba ozáření snižuje riziko některých komplikací, jako tromboembolie a zvyšuje komfort pacienta. Na druhé straně je však nutné celkovou dávku rozdělit do jednotlivých frakcí. Z hlediska radiobiologického jsou mezi brachyterapií s nízkým dávkovým příkonem a vysokým dávkovým příkonem zásadní rozdíly. Při LDR brachyterapii buněčná reparace a repopulace probíhají během ozáření, křivka buněčného přežití má exponenciální charakter, je nižší závislost na oxygenaci, lze počítat dávky z LDR brachyterapie a normofrakcionované zevní radioterapie.

Při HDR brachyterapii reparace, repopulace a reoxygenace probíhají mezi frakcemi, biologický efekt záření je relativně vyšší na pozdně reagující tkáň než na nádor, ozáření je nutné frakcionovat, aby se umožnila reparace zdravých tkání mezi jednotlivými frakcemi. Biologická dávka (veličina vyjadřující biologický efekt záření) však s rostoucí vzdáleností od zdroje klesá strměji než u LDR. Nelze počítat dávky z HDR a zevní radioterapie.

Obrázek 2. Technika hair pinů

Při přechodu z LDR brachyterapie na HDR brachyterapii se k stanovení HDR režimu, tj. počtu frakcí a celkové dávky, umožňujícího dosažení srovnatelné kontroly tumoru a rizika pozdních nežádoucích efektů jako má ozkoušený LDR režim, používá radiobiologický lineárně kvadratický model (LQ). Při zvětšování počtu frakcí HDR brachyterapie a snižování dávky na jednotlivou frakci se biologické dávky na zdravé tkáni blíží LDR režimu při stejné kontrole tumoru. Avšak zvyšuje se tak pracovní zátěž brachyterapeutického oddělení a snižuje komfort pacienta.

Brachyterapie nádorů ORL

U časných nádorů lze užít brachyterapii jako samostatnou léčebnou metodu, event. po chirurgické excizi. Její výhodou v porovnání s chirurgickou léčbou je většinou lepší kosmetický a funkční efekt, v porovnání se zevním ozařováním lepší kontrola nádoru a absence postradiační xerostomie. U rozsáhlejších tumorů může být brachyterapie indikována k navýšení dávky po zevní radioterapii. Brachyterapie je dále použitelná pro léčbu recidiv v ozářeném terénu.

Nejčastěji se užívají intersticiální aplikace. V 70. letech se v kombinaci s manuálním zaváděním iridiových drátků užívala u nádorů jazyka a spodiny ústní technika hair pinů (obrázek 2), později byla nahrazena technikou plastických trubiček, která se užívá stále. Pro nádory v oblasti nasofaryngu se používala technika muláže.

Klasickým příkladem intersticiální techniky je brachyterapie nádorů pohyblivé části jazyka. Plastické trubičky jsou zavedeny pomocí dutých ocelových jehel, které se aplikují přes spodinu ústní celým jazykem. Po protažení tenké části plastické trubičky je jehla odstraněna, plastická trubička je protažena tkání a zafixována plastickými kroužky (obrázek 3). Obvykle průsečky

Obrázek 3. Brachyterapie jazyka technikou plastických trubiček

plastických trubiček s rovinou kolmou na jejich osu tvoří čtverce o straně 1 cm. K plánování jsme zprvu užívali na sebe kolmé rentgenové snímky, do kterých se zakreslil cílový objem a přes digitizér byla geometrie aplikace přenesena do plánovacího systému. V současné době provádíme plánovací CT, což umožňuje optimalizaci distribuce dávky a zejména snížení dávky na mandibulu. Dávka je předepsána 5 mm vně trubiček (obrázek 4). Ozařuje se makroskopický tumor s 1 lemem. Po schválení ozařovacího plánu jsou trubičky připojeny k automatickému afterloadingovému přístroji a provede se ozaření. Pro low dose rate se používaly dávky 65–70 Gy. Na našem pracovišti používáme HDR přístroj a dávku 18 x 3 Gy aplikované 2 x denně. Některá jiná pracoviště využívají frakcionaci např. 10 x 6 Gy za 5 dní.

Technika plastických trubiček se využívá při brachyterapii nádorů rtů, jazyka a spodiny ústní a oropharyngu.

Nádory rtů

Devadesát procent nádorů rtů lze vyléčit samostatnou brachyterapií. Cílový objem pro ozaření zaujímá makroskopický nádor s lemem 5–10 mm. Při použití LDR se aplikovaná dávka pohybovala od 60–75 Gy v době cca 1 týdne. V roce 1993 byly publikovány výsledky GEC-ESTRO LipCA study (1). Studie zahrnovala 2794 pacientů s dobou sledování 15 let. Desetileté přežití bez recidivy bylo 91 % u T1 nádorů, 89 % u T2 a 78 % u T3. V roce 2003 byla publikována studie Guinotova s použitím HDR BT s dávkami 40.5–45 Gy v 8–10 frakcích. Tříletá lokální kontrola byla 95 % pro nádory T1–2 a 74 % pro nádory T4. Vedlejší účinky (nejčastěji postradiační akutní mukositida II. stupně) byly shodné s výsledky LDR BT. Na našem pracovišti používáme frakcionaci 18 x 3 Gy 2 x denně/14 dní. Techniku provedení a výsledek ilustrují obrázky 5 a, b.

Nádory spodiny ústní

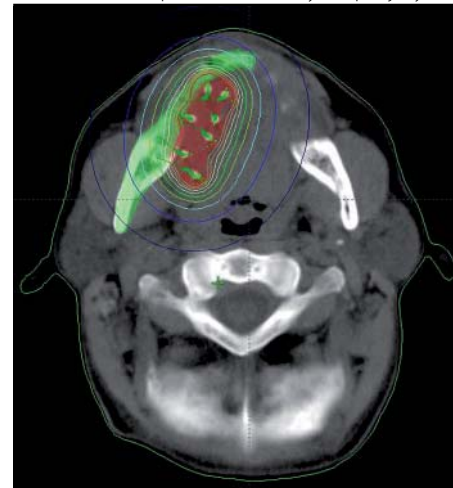
K brachyterapii jsou indikovány nádory o velikosti kolem 3 cm vzdálené > 5 mm od mandibuly. U nádorů ve vzdálenosti < 5 mm od mandibuly hrozí osteoradionekróza, proto má přednost chirurgické řešení event. doplněné pooperační zevní radioterapií. Nádory > 3 cm jsou obvykle léčeny kombinací zevního ozaření a brachyterapie. Výsledky studií s LDR brachyterapií ukazují 90–95 % kontrolu u nádorů T1, 70–79 % kontrolu u nádorů T2. Výsledky s HDR BT jsou srovnatelné (3).

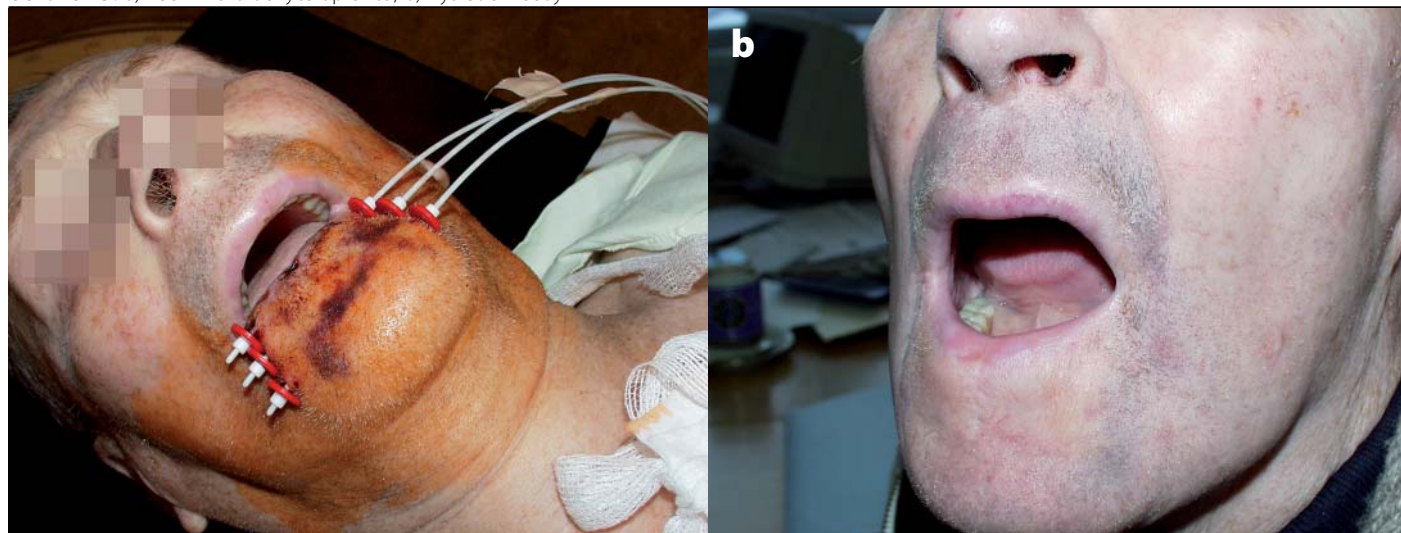
Bukální sliznice

Pro samostatnou brachyterapii jsou indikovány nádory do 4 cm nacházející se mimo gingivovaginální sulkus. U T2 nádorů je třeba kombinovat brachyterapii ze zevním ozařením. Kontroly nádoru se dosahuje v 74–80 % u T1 a v 52–65 % u nádorů T2 (4).

Nádory předních dvou třetin jazyka

Nádory mobilní části jazyka jsou nejčastější indikací brachyterapie v ORL oblasti. Samostatná

Obrázek 4. CT plánování brachyterapie jazyka

Obrázek 5. a) Technika brachyterapie rtu, b) Výsledek léčby

brachyterapie je vhodná u nádorů < 3 cm, u větších nádorů nebo při postižení krčních uzlin se upřednostňuje operační řešení následované zevním ozařením nebo zevní radioterapie doplněná brachyterapií. Pokud je to možné, upřednostňuje se samostatná brachyterapie, protože nádorová kontrola je vyšší než při kombinaci ze zevním ozařením. Vysvětlením je patrně kratší celková doba ozaření při brachyterapii, která minimalizuje replikaci kmenových nádorových buněk. U nádorů s invazí > 5 mm by se měla připojit disekce krčních uzlin, protože je vysoké riziko uzlinových metastáz, jak ukazují i naše zkušenosti (5, 6).

Brachyterapie umožňuje zachování nepoškozené artikulace a polykacího aktu. Období po brachyterapii je provázeno mukosiditou 2. stupně, která se zhojí do 2 měsíců po léčbě. Výhodou je absence xerostomie. Pozdní postradiační vřed se objevuje asi u 10–20% nemocných a obvykle se zhojí konzervativní léčbou. Riziko postradiační osteoradionekrózy mandibuly je vyšší při užití kombinace zevního ozařování a brachyterapie a lze ho minimalizovat důsledným stíněním oblasti alveolárního výběžku pomocí olověného vykrytí. Studie s LDR BT dosahují kontrolu T1 nádorů v 70–80% a u T2 nádorů v 50–80% (7). Publikované výsledky prokázaly ekvivalenci HDR i LDR technik jak ve smyslu nádorové kontroly, tak komplikací (8, 9).

Nádory orofaryngu

U nádorů orofaryngu se brachyterapie užívá k navýšení dávky k zevní radioterapii, obvykle s dávkou 50 Gy. Smyslem zevní radioterapie je dosažení kontroly nádoru v uzlinových oblastech a zmenšení primárního nádoru, brachyterapie zvyšuje kontrolu lokální. Obvyklé dávky brachyterapie jsou 25–35 Gy při LDR BT (celková dávka je tedy > 70 Gy, což je obtížné dosažitelné i s moderními technikami zevní radioterapie), nebo biologicky ekvivalentní

dávka HDR BT (např. 4–6 × 4 Gy). Lokální kontrola u T2–3 nádorů je 70–80% a je vyšší než při užití samostatné zevní radioterapie (kolem 42%) (10). Retrospektivní analýzy výsledků zevní radioterapie s intersticiálním boostem v porovnání s primárním chirurgickým výkonem následovaným zevní radioterapií prokazují vyšší kvalitu života u pacientů léčených primární radioterapií (11).

Nádory nasofaryngu

Nejčastěji se brachyterapie používá jako boost k zevnímu ozaření (7–12 Gy LDR, 6 × 3 Gy 2 × denně HDR), u nádorů do tloušťky 10 mm ji lze použít samostatně. Využívá se technika muláže. Ve studii Wangově byla lokální kontrola signifikantně vyšší při použití BT boostu v porovnání se zevním ozařováním samostatným (12). Levendag doporučuje užití brachyterapie jako boostu k zevnímu ozaření pro pacienty s T1,2N0,1 nádory. Dvouletá lokální kontrola byla 96% a celkové 2leté přežití 80% (13). Pro pokročilejší stadia preferuje IMRT nebo stereotaktické ozaření.

Lokální recidivy v oblasti nasofaryngu mohou být kontrolovány záchrannou brachyterapií až v 50% případů.

Závěr

Brachyterapie byla historicky velmi důležitou léčebnou modalitou u nádorů ORL oblast. Nové moderní metody zevního ozařování (IMRT) umožňují eskalaci dávky na oblast tumoru a vyšší stupeň šetření zdravých tkání. V některých indikacích nahradily brachyterapii (např. nádory orofaryngu), ale v řadě případů brachyterapie umožňuje efektivní léčbu, šetrnější než chirurgický zákrok a účinnější než zevní radioterapie, navíc bez xerostomie, která je jejím nepříjemným důsledkem (pohyblivá část jazyka, rty, bukalní sliznice, spodina ústní). Vyžaduje však značný trénink a zkušenost.

Literatura

1. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E, eds. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Leuven, Belgium, 2002.
2. Guinot JL, Arribas L, Chust ML, et al. Lip cancer treatment with high dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003; 69: 113–115.
3. Inoue T, Inoue T, Yamazaki H, Koizumi M. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 53–58.
4. Gerbaulet A, Pernot M. Le carcinome epidermoïde de la face interne de joue. A propos de 748 malades. *J Eur Radiother* 1985; 6: 1–4.
5. Petera J, Doležal M, Jirousek Z, Tuček L, Bedrošová J, Frgala T. High dose rate brachytherapy in the treatment of oral cancer – the preliminary one institution experience. *Neoplasma* 2006; 53: 232–236.
6. Tuček L, Petera J, Sirák I, et al. Hyperfractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011; 16: 239–243.
7. Mazon JJ, Crook JM, Benck V, et al. Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1369–1376.
8. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, et al. Brachytherapy for early tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res* 2003; 44: 37–40.
9. Guinot JL, Santos M, Tortajada MI. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy* 2010; 9: 227–234.
10. Nose T, Koizumi M, Nishiyama K. High dose rate interstitial brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: results of 83 lesions in 82 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 983–991.
11. Levendag P, Nijdam W, Noever I. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we obtain better sparing? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 713–724.
12. Wang CC. Carcinoma of the nasopharynx. *Radiation Therapy for head and neck neoplasms. Third edition.* Wiley-Liss, New York 1994: 257–260.
13. Levendag PC, Lagerwaard FJ, dePan C, et al. High dose, high precision treatment options for boosting cancer of the nasopharynx. *Radiother Oncol* 2002; 63: 67–74.

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2012

prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
petera@fnhk.cz