

# Ocena wyników i tolerancji leczenia radiochemioterapią chorych na nowotwory głowy i szyi

## Assessment of the tolerance and results of radiochemotherapy in patients with head and neck cancer

ELŻBIETA CHMIELEWSKA<sup>1/</sup>, ANNA SKOWROŃSKA-GARDAS<sup>1/</sup>, WOJCIECH MICHALSKI<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Centrum Onkologii – Instytut, Zakład Teleradioterapii, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa

<sup>2/</sup> Centrum Onkologii – Instytut, Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki, ul. Röntgena 5, 00-973 Warszawa

**Wprowadzenie.** Podstawową metodą leczenia raków regionu głowy i szyi jest zabieg chirurgiczny i radioterapia. Jednakże częstość nawrotów miejscowych po takim leczeniu waha się w granicach 30-80%, a przerzuty odległe obserwowane są u 30-40% chorych. Zastosowanie chemioterapii w leczeniu skojarzonym jako metody alternatywnej lub sekwencyjnej zdecydowanie poprawiło przeżycia odległe i kontrolę miejscową.

**Cel pracy.** Celem pracy jest ocena wyników i tolerancji leczenia z zastosowaniem radiochemioterapii u chorych na raka głowy i szyi.

**Materiał i metody.** W okresie od 1995 do 2002 leczenie radiochemioterapią zastosowano u 107 chorych z rakiem rejonu głowy i szyi. W grupie tej znajdowało się 20 kobiet (18,7%) i 87 mężczyzn (81,3%). Wiek chorych wahał się od 23 do 79 lat, średnia 56 lat. W większości przypadków stwierdzano znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego. U wszystkich chorych stosowano leczenie cytostatykami: u 26 chorych leczenie jednoczesne Cis-Platyną i u 78 chorych leczenie neoadjuwantowe Cis-Platyną i 5-Fluorouracylem. U 3 chorych podawano w sposób neoadjuwantowy Cyclophosphamid, Methotrexat i Bleomycynę. Przeprowadzono wielowymiarową analizę zależności wyników leczenia od stanu ogólnego chorego, stopnia zaawansowania choroby, występowania chorób współistniejących, przeprowadzonej chemioterapii i typu histopatologicznego nowotworu, używając modelu proporcjonalnego ryzyka D.R. Coxa.

**Wyniki.** Dwuletnie przeżycie w całej grupie chorych wyniosło  $34\% \pm 4\%$ , trzyletnie  $29\% \pm 4\%$ . Dwuletnią kontrolę miejscową oszacowano na  $27\% \pm 4\%$ , trzyletnią na  $24\% \pm 3\%$ . W analizie wyleczalności znamiennej wartość statystyczną wśród uznanych czynników wykazano dla: wieku ( $p=0,02$ ) i stanu węzłów chłonnych ( $p=0,01$ ). Problemem, który w znaczny sposób obniżał jakość życia chorych na nowotwory głowy i szyi po radiochemioterapii był ostry odczyn popromienny.

**Wnioski.** Niewyleczenie loko-regionalne raka jest zasadniczym niepowodzeniem radiochemioterapii chorych na nowotwory głowy i szyi. Większość niepowodzeń leczenia pojawia się w ciągu pierwszych trzech lat obserwacji. W badanej grupie sekwencja zastosowanej chemioterapii nie miała istotnego wpływu na wyniki.

*Otarynolaryngologia, 2005, 4(3), 147-152*

**Słowa kluczowe:** radiochemioterapia, rak rejonu głowy i szyi

**Introduction.** The basic treatment of the advanced head and neck cancer is surgery and radiotherapy; however, the frequency of local recurrence after such treatment is between 30-80% and the distant metastases are observed in 30-40% of the patients. Adding chemotherapy in the combined treatment, as an alternative or sequential method, would improve the long-term survivals and the local control.

**Aim.** Assessment of the results and radiochemotherapy tolerance in the patients with the head and neck cancer. The results will be the basis for revision and rationalisation of the indications for such treatment.

**Material and methods.** From 15.11.1995 to 31.12.2002, radiochemotherapy was applied in 107 patients with the head and neck cancer. This group comprised 20 women (18.7%) and 87 men (81.3%). Age of the patients was between 23 and 79 years, mean 56 years. In the majority of cases, the cancer was fairly advanced. Cytostatics were applied in all the patients: 26 patients received simultaneous therapy with Cis-Platin and 78 patients neoadjuvant therapy with Cis-Platin and 5 Fluorouracyl. In 3 patients, Cyclophosphamid, Methotrexat and Bleomycin was administered in the neoadjuvant way. Multidimensional analysis of the dependence of results of the therapy on the overall state of the patient, advancement of the disease, presence of the coexisting illnesses, type of the reported symptoms, previous chemotherapy and the histopathological type of the tumour was performed using the D.R. Cox proportional risk model.

**Results.** Two-year survival in the whole group was  $34\% \pm 4\%$  and three-year survival was  $29\% \pm 4\%$ . Two-year local control was estimated at  $27\% \pm 4\%$ , three-year control at  $24\% \pm 3\%$ . In the treatment efficiency analysis, the statistical significance was demonstrated for such known prognostic factors as age ( $p=0.02$ ) and the state of the lymph nodes ( $p=0.01$ ). Acute post-irradiation reaction is the problem which significantly reduces the quality of life of patients with the head and neck cancer after radiochemotherapy.

**Conclusions.** Loco-regional failure of cancer treatment is the primary problem of radiochemotherapy in patients with the head and neck cancer. In the investigated group, the sequence of chemotherapy had no significant influence on the results of treatment.

*Otarynolaryngologia, 2005, 4(3), 147-152*

**Key words:** radiochemotherapy, head and neck cancer

Rak rejonu głowy i szyi jest jednym z częściej obserwowanych nowotworów we wszystkich populacjach świata [1-3]. Większość chorych umiera z powodu nawrotu miejscowego lub niekontrolowanego wzrostu guza pierwotnego [4, 5]. Podstawową metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny i radioterapia, jakkolwiek częstość nawrotów miejscowych po takim leczeniu waha się w granicach 30%-80% a przerzuty odległe obserwowane są u 30-40% chorych [4,6,7]. Stosowanie hiperfrakcjonowania lub frakcjonowania przyspieszonego w radioterapii zdecydowanie poprawia wyleczenie miejscowe nie wpływając znacząco na przeżycia odległe [2,6,10]. Niektóre doniesienia literatury informują, że zastosowanie chemioterapii w leczeniu skojarzonym jako metody alternatywnej lub sekwencyjnej zdecydowanie poprawiło odsetek przeżyć odległych i wyleczeń miejscowych [7,8,9]. Włączenie cytostatyków ma na celu uwrażliwienie komórek nowotworu na radioterapię bardziej niż tkanki prawidłowe, ukierunkowanie ich na działanie na komórki w fazie S i zmniejszenie proliferacji komórkowej między frakcjami radioterapii oraz uwrażliwienie komórek niedotlenowanych, pojawiających się w trakcie radioterapii [2,6,7,9]. Typowo stosowanymi cytostatykami są: Cis-Platyna, Mitomycyna, 5-Fluorouracyl, Methotrexat [2,4,7,11]. Efekt włączenia chemioterapii. został ostatnio przedstawiony w metaanalizach badań, gdzie wykazano statystycznie znaczącą poprawę przeżyć 5-letnich o 8% [12,13]. W naszym Zakładzie leczenie skojarzone w przypadku raków głowy i szyi zastosowano u 107 chorych. Grupa ta jest przedmiotem naszej analizy.

Celem pracy jest ocena wyników i tolerancji leczenia z zastosowaniem radiochemioterapii u chorych na raka głowy i szyi.

## MATERIAŁ I METODY

W okresie od 15.11.1995 do 31.12.2002 zaproponowano leczenie z zastosowaniem radiochemioterapii 107 chorym z rakiem rejonu głowy i szyi. W grupie tej znajdowało się 20 kobiet (18,7%) i 87 mężczyzn (81,3%). Wiek chorych wahał się od 23 do 79 lat, średnia 56 lat. U wszystkich chorych rozpoznanie raka ustalono na podstawie badania histopatologicznego. Preparaty były oceniane bądź konsultowane w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii. U zdecydowanej większości chorych (93,5%) stwierdzono utkanie raka płaskonabłonkowego. Lymphoepithelioma stwierdzono jedynie w 5 przypadkach (4,7%). Rak gruczołowy wystąpił u dwóch chorych (1,9%). Zaawansowanie choroby nowotworowej oceniano przy pomocy następujących badań: szczegółowe badanie fizykalne, badania biochemiczne krwi, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie laryngologiczne, zdjęcie tomograficzne rejonu głowy i szyi, inne badania w zależności od sytuacji klinicznej, USG węzłów chłonnych szyi.

W większości przypadków stwierdzano znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego: stopień II ustalono u 23 chorych (21,5%), stopień III u 33 chorych (30,8%) a stopień IV u 47 chorych (43,9%) wg klasyfikacji TNM. Średnica guza u 38 chorych była mniejsza od 40 mm, u 54 chorych wahała się od 45 do 60 mm, u 15 chorych była powyżej 70 mm. U 9 chorych stwierdzano istnienie chorób współistniejących, głównie zaburzeń układu krążenia.

Ocenę stanu ogólnego chorych przed leczeniem prowadzono według pięciostopniowej skali stopnia sprawności Światowej Organizacji Zdrowia (Zubrod). U 17 chorych był to stopień 0, u 39 chorych stwierdzono stopień 1 (36,4%), u 48 stopień 2 (44,9%) i u 3 stopień 3 (2,8%). Charakterystykę chorych przedstawia tabela I. 11 chorych (10,3%) prezentowało cechy uzależnienia alkoholowego. 70 chorych nie było poddanych zabiegowi chirurgicznemu, u 29 przeprowadzono usunięcie guza guza, u jednego wykonano lymphangiectomię, u 7 operację guza miejscowego i regionalnych węzłów chłonnych. Wszyscy chorzy poddani byli leczeniu cytostatykami. 78 chorych otrzymało Cis-Platynę z 5-Fluorouracyłem w sposób sekwencyjny, 26 otrzymało Cis-Platynę jednocześnie z radioterapią. U 3 zastosowano

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Cecha	N	Procent
Płeć		
Męska	87	81,3
Żeńska	20	18,7
Wiek		
Średnia	56	
Przedział	23-79	
Zubrod		
0	17	15,9
1	39	36,4
2	48	44,9
3	3	2,8
Zaawansowanie T <sub>x</sub> N <sub>1-2</sub>	3	2,7
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	2	1,8
T <sub>1</sub> N <sub>1-2</sub>	1	0,5
T <sub>2</sub> N <sub>1-2</sub>	11	10,2
T <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	6	5,6
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	4	3,7
T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub>	28	26,2
T <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	5	4,6
T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	17	15,9
T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub>	25	23,4
T <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	4	3,7
Stadium		
I	3	2,7
II	17	15,9
III	36	33,6
IV	51	47,6
Lokalizacja		
gardło	34	31,8
nosogardło	4	3,7
jama ustna	35	32,7
krtań	15	14
szczeka	8	7,4
warga	5	4,6
ślinianka	2	1,8
jama nosa	1	0,5
FPI	3	2,8

leczenie Cyclophosphamidem, Methotrexatem i Bleomycyną. 27 chorych otrzymało 2 kursy chemioterapii, 37 otrzymało 3 kursy, 20 otrzymało 4 kursy, 12 otrzymało 6 kursów chemioterapii, czterech – 5 kursów i jeden – 9 kursów.

### Technika radioterapii

W analizowanym okresie radykalne leczenie napromienianiem chorych na raka głowy i szyi prowadzono według jednolitego protokołu leczniczego, pod kontrolą tej samej grupy lekarzy. Leczenie przebiegało w dwóch etapach. W pierwszym podawano dawkę 44-46 Gy na obszar guza pierwotnego i regionalne węzły chłonne, stosując dwa naprzeciwległe pola boczne. W drugim etapie podwyższano dawkę na guz pierwotny do 66-70 Gy, stosując zmniejszone pola boczne, omijające rdzeń kręgowy w oparciu o badanie komputerowe tego obszaru. W zależności od sytuacji klinicznej, u chorych z zajętejmi regionalnymi węzłami chłonnymi prowadzono leczenie węzłów potylicznych elektronami. U wszystkich chorych dawkę całkowitą liczono zgodnie z zaleceniami ICRU w połowie wymiaru bocznego w promieniu centralnym. U wszystkich chorych stosowano konwencjonalny sposób frakcjonowania dawki, podając 1,8-2 Gy dziennie, 5 razy w tygodniu.

Chorzy kontrolowani byli po leczeniu systematycznie, co 2-3 miesiące.

### Metody statystyczne

Źródłem dla retrospektywnej analizy materiału klinicznego były historie chorób. Obserwację zamknięto 30 czerwca 2004 roku. U wszystkich chorych uzyskano informację o tym, czy żyje lub jeśli zmarł, o dacie zgonu. Materiał obejmował informacje o 107 chorych. Podstawą oceny wyników był czas przeżycia oraz czas do wystąpienia progresji miejscowej. Czas przeżycia liczono od rozpoczęcia napromieniania do zgonu lub ostatniej informacji o tym, że chory żyje. Czas do progresji miejscowej liczono od rozpoczęcia leczenia do daty stwierdzenia cech progresji lub daty ostatniego badania klinicznego. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczano metodą Kaplana Meiera [16]. Kontrolę miejscową zdefiniowano jako prawdopodobieństwo nie wystąpienia progresji miejscowej. Wielowariantową analizę czynników prognostycznych przeprowadzono posługując się modelem proporcjonalnego ryzyka D.R. Cox'a [17]. Modelowano funkcję ryzyka zgonu oraz funkcję wystąpienia progresji miejscowej. Jako uznane czynniki rokownicze do modelu włączono: wiek, stopień zaawansowania guza (T), stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N), stopień sprawności chorego (skala Zubrod), istnienie chorób współistniejących, alkoholizm. Ostateczny kształt modelu osiągnięto na drodze kroko-

wej eliminacji zmiennych, dla których poziom krytyczny testu był większy od jednej dziesiątej ( $p > 0,1$ ). Przyjęto poziom istotności statystycznej  $\alpha = 0,05$ . Założenia modelu weryfikowano metodami graficznymi.

Oceniono tolerancję leczenia. Nasilenie odczynu popromiennego ustalano na podstawie skali RTOG/EORTC [13, 18].

## WYNIKI

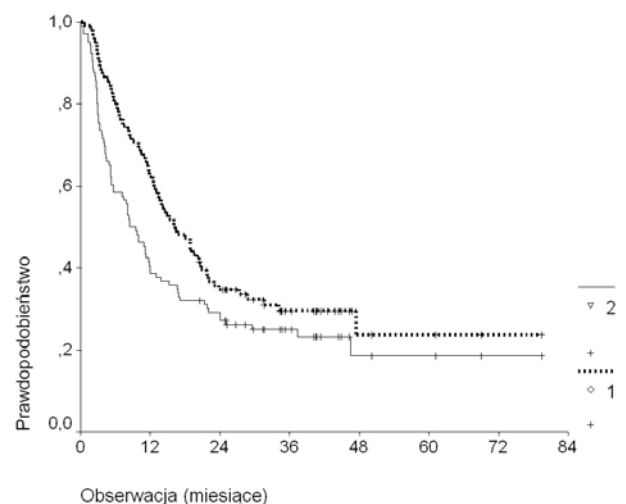
### Przeżycie

Okres obserwacji wynosił od 23 do 79 miesięcy, mediana 35 miesięcy. W badanej grupie zmarło 75 chorych. Dwuletnie przeżycie w całej grupie chorych wyniosło  $34\% \pm 4\%$ , trzyletnie  $29\% \pm 4\%$ . Dwuletnią kontrolę miejscową oszacowano na  $27\% \pm 4\%$ , trzyletnią na  $24\% \pm 3\%$ . Uzyskane wyniki przedstawia tabela II oraz rycina 1.

W badanej grupie stosowano głównie dwa typy chemioterapii: wielolekową (Cis-Platynę z 5-Fluorouracylem) i podawanie Cis-Platyny w trakcie radioterapii. Przeanalizowano przeżycia dla tych grup chorych, leczonych w ten sposób. Dwuletnie przeżycie dla pierwszej grupy wyniosło 35%, trzyletnie – 30%. Przeżycie bez cech choroby po dwóch latach 28% a po trzech 25%. Dla drugiej grupy przeżycie dwuletnie – 32%, trzyletnie – 24%. Przeżycie bez cech choroby odpowiednio

Tabela II. Prawdopodobieństwo przeżycia i kontroli miejscowej

Czas obserwacji (miesiące)	Prawdopodobieństwo przeżycia	Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego (95%CI)
12	0,97	0,46
24	0,95	0,32
36	0,51	0,16
60	0,07	0,02



Ryc. 1. Przeżycia w grupie 107 chorych leczonych z powodu guza rejonu głowy i szyi metodą radio-chemioterapii: 1 – odległe; 2 – bez cech choroby

24% i 24%. Wyniki te obrazuje rycina 1. Nie ma istotnych różnic między obydwoma grupami chorych. W trakcie obserwacji u 60 chorych stwierdzono cechy progresji (więcej niż 50%), a u 25 cechy przerzutów. Przerzuty dotyczyły przede wszystkim regionalnych węzłów chłonnych (20 chorych tj. 80%). Przerzuty odległe pojawiały się rzadko: u 3 chorych przerzuty do płuc, u 2 do wątroby, u jednego do kości. U 101 chorych (94,4%) przeprowadzono zaplanowane leczenie. Sześciu chorych nie ukończyło leczenia: dwóch przerwało na własne życzenie, u czterech przyczyną wcześniejszego zakończenia był masywny odczyn popromienny. W trakcie leczenia u 25 chorych konieczna była przerwa z powodu nasilenia odczynu popromiennego (od 3 do 5 dni), jeden chory miał przerwę z powodu awarii aparatury (3 dni), a 81 chorych (75,7%) nie wymagało przerwy.

### Czynniki rokownicze

Analizując wpływ na przeżycie wielorakich czynników rokowniczych włączono do tej grupy takie parametry: płeć, wiek, wielkość guza, cechę N, stan ogólny, fakt istnienia chorób współistniejących i alkoholizm, który notowano u 11 chorych. Z modelu zostały wyłączone ( $p > 0,1$ ): płeć, stan ogólny, wielkość guza, choroby współistniejące i alkoholizm. Stwierdzono wpływ na przeżycie jedynie wieku ( $p = 0,003$ ) i stanu węzłów chłonnych ( $p = 0,002$ ). Chorzy starsi powyżej 60 roku życia, mieli dwukrotnie większe ryzyko zgonu niż chorzy poniżej 50 lat. Prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat chorych powyżej 60 roku życia wynosi 0,14, poniżej 50 lat 0,36 a w wieku pośrednim między 50 a 60 lat wynosi 0,22. Podobnie chorzy z cechą N2-N3 mają dwukrotnie większe ryzyko zgonu niż dla cechy N0 lub N1.

W analizie wyleczalności miejscowej znamiennej wartość statystyczną wśród uznanych czynników wykazano dla: wieku ( $p = 0,02$ ) i stanu węzłów chłonnych ( $p = 0,01$ ).

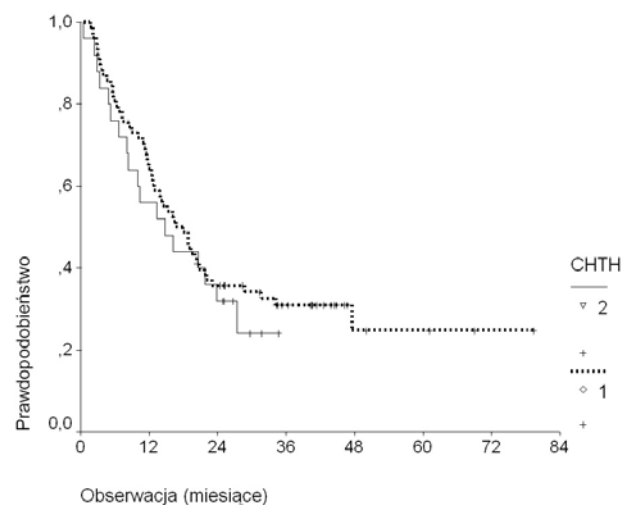
Należy podkreślić, że obydwa analizowane czynniki: wiek i stan węzłów chłonnych mają istotny wpływ zarówno na przeżycia odległe jak i na kontrolę miejscową. Parametry przyjętego modelu dla funkcji ryzyka zgonu przedstawia tabela III.

Tabela III. Parametry przyjętego modelu dla funkcji ryzyka zgonu (model Cox'a)

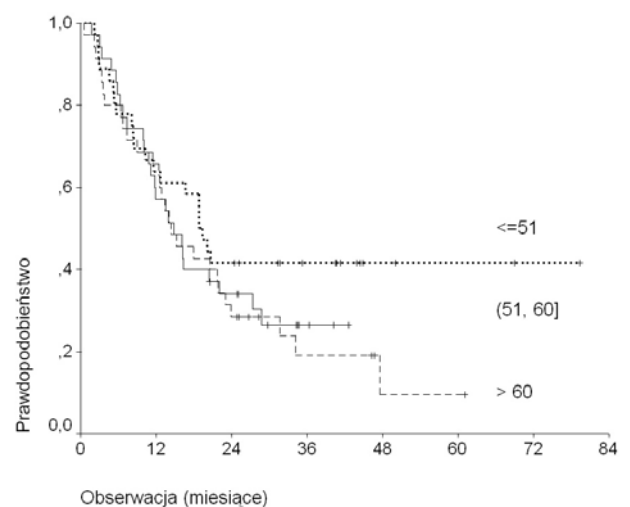
Zmienna	Współczynnik $\beta$	Błąd standardowy $\beta$
Alkoholizm	0,985	0,008
Zubrod	0,993	0,002
Choroby współistniejące	0,597	0,226
Wiek	0,036	0,624
Stan N	0,022	0,272

### Tolerancja leczenia

W trakcie radioterapii ostra reakcja popromienna wystąpiła u dużej grupy chorych. Oceniano nasilenie odczynu w 4 i 7 tygodniu leczenia. 105 chorych (98,7%) miało ostry odczyn popromienny w postaci ogniskowych lub rozlanych głębokich owrzodzeń. Oceniano je jako III i IV stopnia uszkodzenia w skali WHO. Powikłania popromienne oceniano także w trakcie I i II badania kontrolnego w odstępie 3 miesięcy. Pojawiły się one odpowiednio u 33 (30,6%) i 14 (13%) chorych. Były to ogniska głębokich owrzodzeń, które oceniano jako uszkodzenia III. Odczyn popromienny późny oceniano po roku od leczenia. Wystąpił on u 5 chorych (4,7%). U 2 były to przetrwałe głębokie owrzodzenia, u 3 zwłóknienia. Nie notowano zgonów z powodu odczynu popromiennego. W dokumentacji klinicznej nie ma niestety informacji o zaburzeniach samopoczucia po leczeniu w postaci np. bólu czy zaburzeń połykania. Są jednak informacje o utracie wagi po leczeniu. 55 chorych utraciło 5% wagi,



Ryc. 2. Przeżycia chorych leczonych cytostatykami z radioterapią: 1 – w sposób sekwencyjny; 2 – w sposób jednoczasowy (Cis-platyna)



Ryc. 3. Przeżycia chorych w różnych grupach wiekowych



39 chorych 10% wagi, a 13 chorych 15% wagi. Można więc przyjąć, że nieznaczną utratę wagi do 5% notowano u 55 chorych (51,4%) natomiast istotną, powyżej 10% wagi notowano u 52 chorych (48,5%). Jest to pewna informacja o stanie ogólnym chorych po leczeniu przyjmując, że utrata wagi ciała była wynikiem zaburzeń połykania.

## DYSKUSJA

Niniejsza praca ma charakter retrospektywny. Dokonano w niej oceny tolerancji leczenia i czynników rokowniczych w terapii napromienianiem z chemioterapią w leczeniu guzów głowy i szyi.

Przez wiele lat leczeniem z wyboru nowotworów głowy i szyi była radioterapia połączona z zabiegiem chirurgicznym. Przy konwencjonalnej radioterapii uzyskiwano wyniki około 30% przeżyć bez cech nowotworu [16]. Wielokrotnie radioterapia była stosowana jako leczenie uzupełniające zabieg chirurgiczny lub chirurgia była leczeniem ratującym po nawrotach przy leczeniu napromienianiem. Włączenie chemioterapii do leczenia skojarzonego poprawiło przeżycia odległe i przeżycia bez cech choroby [3, 8, 15-18]. W ostatnim dziesięcioleciu 70 badań randomizowanych obejmujących 1200 chorych potwierdziły poprawę wyników leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioradioterapii dla guzów głowy i szyi. Najistotniejszym z nich było badanie francuskie Instytutu Goustave-Roussy, które wykazało poprawę przeżyć wieloletnich o 8% [13, 15] a badanie Pignon nawet o 10% [2, 13]. Podobne wyniki przynosiły badania niemieckie [14, 19]. Wyniki te niosą jednak za sobą wiele pytań. Jaka to powinna być chemioterapia? Alternatywna czy skojarzona? Jakiego rodzaju radioterapia, konwencjonalna czy hyperfrakcjonowana? Jak powinna odbywać się selekcja pacjentów? Jakie stanowisko przyjmując wobec znacznych odczynów popromiennych, które towarzyszą leczeniu skojarzonemu? Nie ma jednoznacznych odpowiedzi na te pytania. We wszystkich badaniach autorzy próbują dokonać analizy czynników rokowniczych i zajmują się nasileniem odczynów popromiennych, które są czynnikiem w znacznym sposób pogarszającym jakość przeżycia chorych. Wielu autorów donosi o dużym znaczeniu stanu ogólnego chorego włączanego do leczenia, o stopniu zaawansowania choroby, poziomie hemoglobiny [16,19,21]. Fundamentalne znaczenie w tym protokole leczniczym ma chemioterapia. Pojawia się wobec tego wiele pytań, które ciągle czekają na jednoznaczną odpowiedź. Pierwszymi pytaniami jest rodzaj chemioterapii a kolejnymi sekwencja podawania leków cytostatycznych. Pytania te znajdują odpowiedź w niektórych doniesieniach literatury. Cytostatykami o największej skuteczności okazały

się 5-Fluorouracyl, Methotrexat i Cis-Platyna [1,8,14]. Odnośnie czasu podawania leków optymalne wydaje się jednoczesne podawanie Cis-Platyny, gdyż te badania sugerują najlepsze wyniki przeżyć odległych [12,13,22]. Analizując otrzymane wyniki niniejszej pracy, porównano je do materiału sprawozdania naukowego, gdzie oceniono wyniki leczenia wyłącznie napromienianiem chorych na nowotwory części ustnej gardła, leczonych w latach 1985-1996. Pięcioletnie przeżycie dla całej tej grupy wyniosło 30%, natomiast tylko 8% dla chorych z cechą T4 i poniżej 20% dla chorych z cechą N2-N3. Ponieważ niniejsza analiza obejmowała chorych głównie w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego (80 chorych, tj. 74,7%) możemy uznać, że nasze wyniki są nieco lepsze niż wyłączne leczenie napromienianiem. Niestety nie potwierdzono faktu lepszego rokowania przy leczeniu jednoczesnym z chemioterapią. W niniejszym badaniu wyniki były podobne tak dla skojarzonego, jak i alternatywnego podawania chemioterapii.

Przeprowadzona analiza upoważnia do stwierdzenia, że zarówno na przeżycia odległe jak i na kontrolę miejscową ma wpływ, przede wszystkim, stan węzłów chłonnych. Wniosek ten potwierdzają doniesienia literatury, autorzy sugerują taki typ terapii dla guzów N2-N3 [1,3,8,21]. Niestety ryzyko nawrotu miejscowego jest w tych przypadkach wysokie (36%-50%), co upoważnia do kwalifikacji do zbiegu chirurgicznego, jako terapii ratującej [1,15,21]. Niniejsza praca informuje także o lepszym rokowaniu dla chorych młodszych. Chorzy starsi, powyżej 60 roku życia, mają dwukrotnie większe ryzyko zgonu niż chorzy poniżej 50 lat, co być może związane jest z naturalną wymieralnością. Pomimo faktu, że w niniejszej pracy nie wykazano istotnej wartości stanu ogólnego wśród badanych czynników rokowniczych, niewątpliwie ta zmienna ma podstawowy wpływ na kwalifikację do leczenia, podobnie jak współistniejące obciążenia internistyczne.

Leczenie skojarzone niesie szansę znacznej poprawy wyników w leczeniu nowotworów głowy i szyi postępowanie ciągle towarzyszą mu wielorakie pytania, które mimo różnorodnych badań nie przynoszą odpowiedzi. Problem ten jest ciągle tematem szerokiej dyskusji. Uzyskane wyniki będą podstawą do zrewidowania i racjonalizowania dotychczasowych wskazań do takiego leczenia.

Reasumując, przeprowadzone badania wskazują na niewyleczenie loko-regionalne raka jest zasadniczym niepowodzeniem radiochemioterapii chorych na nowotwory głowy i szyi. Ostry odczyn popromienny jest problemem, który w znaczny sposób obniża jakość życia chorych na nowotwory głowy i szyi po radiochemioterapii. W badanej grupie sekwencja zastosowanej chemioterapii nie miała istotnego wpływu na wyniki.

## Piśmiennictwo

1. Grabenbauer GG, Rödel C, Ernst-Stecken A i wsp. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer – for selected cases only? *Radiother Oncol* 2003; 66: 57-63.
2. Zackrisson B, Mercke C, Strander H i wsp. A systematic overview of radiation Therapy Effects in Head and neck cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 443-461.
3. Forastiere A, Koch W, Trom A, Sioransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 26(345): 1890-1899.
4. Grau C, Agarwal J, Jabeen K i wsp. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol* 2003; 67: 17-26.
5. Vikram B. Cancers of the head and neck region in developing countries. *Radiother Oncol* 2003; 67: 1-2.
6. Galiana R, Boladeras A, Mesia R i wsp. Twice-a-day radiotherapy for head and neck cancer: the Calatan Institute of Oncology experience. *Radiother Oncol* 2003; 64: 19-27.
7. Gregoire V, Kian Ang K, Rosier JF i wsp. A phase I study of fludarabine combined radiotherapy in patients with intermediate to locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2002; 63: 187-193.
8. Sanguineti G, Corvo R, Sormani MP i wsp. Chemotherapy alternated with radiotherapy in the treatment of advanced head and neck carcinoma: predictive factors of outcome. 6<sup>th</sup> Int Meeting Progress Radio-Oncol, Salzburg 1998: 331-335.
9. Peters L, Rischin D, Corry J. Evolving concepts in chemoradiotherapy for head and neck cancer. 7<sup>th</sup> Int Meeting Progress Radio-Oncol, Salzburg 2002: 15-19.
10. Sharp L, Lewin F, Hellborg H i wsp. When does my treatment start? – the continuum of care for patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63: 293-297.
11. Parliament M, Jha N, Smith C i wsp. Concurrent weekly carboplatin and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: report of a join phase II study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 131-136.
12. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinomas: three metaanalyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-955.
14. Schäfer U, Schüller P, Micke O, Willich N. Simultaneous radiochemotherapy versus concomitant boost radiation for advanced inoperable head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2000; 39(4): 523-528.
15. Merlano M, Marchetti G. Anti-tumour treatment. Radiochemotherapy in head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 291-296.
16. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M i wsp. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncology* 2004; 22(1): 69-76.
17. Mariya Y, Watanabe S i wsp. Results of combined therapy of irradiation and intra arterial one-shot injection of Cisplatin for head and neck cancers. *Jap J Cancer Clinics* 1990; 36(6): 675-679.
18. Teh BS, Monga U, Thornby J i wsp. Concurrent chemotherapy and „concomitant boost” radiotherapy for unresectable head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(5): 306-311.
19. Rudat V, Dietz A. Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radioth and Oncol* 1999; 53: 119-125.
20. Schäfer U, Micke O, Müller SB, Schüller P, Willich N. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003; 179: 527-534.
21. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, Badley J i wsp. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck – efficacy, toxic effects, and limitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(7): 861-867.
22. Kumar S, Pandey M, Lal P i wsp. Concomitant boost radiotherapy with concurrent cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2005; 75: 186-192.