

Wznowa miejscowa raka regionu głowy i szyi po leczeniu radykalnym jest niewątpliwie problemem klinicznym. Pierwotne leczenie radykalne nowotworów głowy i szyi polega na stosowaniu skojarzenia chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Często obarczone jest ono dużą toksycznością, a co za tym idzie – dużym nasileniem odczynów wczesnych i późnych, dających trwałe uszkodzenia tkanek zdrowych, znajdujących się w obszarze leczonym. W przypadku wystąpienia odrostu guza pierwotnego, bądź powstania drugiego nowotworu w obszarze pierwotnie poddanym wysokiej dawce radioterapii, trudności w podjęciu trafnej decyzji co do dalszego leczenia dotyczą wielu specjalistów. Wielu pacjentów z nawrotowym rakiem regionu głowy i szyi po radioterapii powinno być poddanych ratującej chirurgii. U pacjentów, u których guz jest nieresekcyjny lub zabieg spowodowałby poważne okaleczenie, powinno się rozważyć powtórny radioterapię. Leczenie to może powodować poważne komplikacje z powodu przedawkowania w obszarze uprzednio naświetlanym. W aktualnym piśmiennictwie istnieje kilka doniesień, opisujących powikłania i skuteczność leczenia po powtórnej radioterapii. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa autorzy przedstawiają wyniki badań i wnioski, mogące być pomocą przy podejmowaniu decyzji klinicznej o powtórnej radioterapii.

Słowa kluczowe: powtórna radioterapia, nowotwory głowy i szyi.

Powtórna radioterapia nowotworów głowy i szyi

Re-irradiation of head and neck cancers

Krzysztof Roszkowski, Wiesława Windorbska

Dział Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Wprowadzenie techniki radioterapii konformalnej umożliwia w pewnym stopniu ochronę tkanek zdrowych w obszarze napromienianym i podanie wysokiej dawki promieniowania w obszarze guza [1].

W Klinice Radioterapii Uniwersytetu Michigan poddano analizie klinicznej 40 pacjentów ze wznową raka lub nowym ogniskiem w polu napromienianym [1]. Wybrano chorych, u których dawka kumulacyjna wynosiła powyżej 100 Gy. U 35 pacjentów stosowano powtórny radioterapię na nieresekcyjny guz, u 5 powtórne napromienianie zastosowano jako leczenie uzupełniające po ratującej chirurgii z wysokimi czynnikami ryzyka. Mediana czasu do powtórnej radioterapii wynosiła 21 mies. 31 pacjentów (78 proc.) napromieniano z zamiarem radykalnym, podczas gdy 9 chorych – paliatywnie. Stosowano technikę radioterapii konformalnej, a u 14 chorych w połączeniu z CHTH. Mediana dawki powtórnej radioterapii wynosiła 60 Gy. Mediana dawki kumulacyjnej wyniosła 121 Gy.

Mediana czasu do wznowy – 3,8 mies., loko-regionalnego nawrotu – 7,8 mies. i całkowitych przeżyć – 8,7 mies. Siedmiu pacjentów (18 proc.) obecnie wciąż żyje, bez objawów choroby z medianą czasu 49,9 mies. (od 3,3 – 78,9 mies.). Mediana całkowitych przeżyć po powtórnej radioterapii wynosiła 21,5 mies. Rok i 2 lata przeżyło odpowiednio 51,1 i 32,6 proc.

W analizie wielowariantowej skojarzono z gorszym przeżyciem: leczenie z zamiarem paliatywnym, duży guz i lokalizację guza inną niż nosogardło lub ktrań.

Powikłania notowano u 7 chorych (18 proc.), głównie epiteliozę powierzchniową, umiarkowane włóknienie i szczękocisk. U 2 innych rozwinęła się przetoka gardłowo-skronna w miejscu wznowy guza.

Grupa japońskich badaczy analizowała komplikacje po powtórny napromienianiu raka głowy i szyi [2]. 91 pacjentów z rozpoznany rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym regionu głowy i szyi było poddanych powtórnej radioterapii z dawką sumaryczną 80–144 Gy/g w obszarze pól zachodzących na poprzednie od 4 do 128 cm². Radioterapia była przeprowadzona w sposób konwencjonalny u 47 chorych, hiperfrakcjonacja u 10, hipofrakcjonacja u 34. Czas obserwacji sięgał od 3 do 84 mies.

Ostre odczyny zanotowano u 6,6 proc. leczonych chorych. Ponadto odczyny były znacznie silniej wyrażone u starszych pacjentów powyżej 80. roku życia.

Poważne późne powikłania rozwinęły się po 3–10 mies. po powtórnej radioterapii: obserwowano je u 13 proc. z 78 chorych po ok. 3 mies. i u 21 proc. z 42 pacjentów bez wznowy miejscowej. Komplikacje były obserwowane u 19 proc. pacjentów poprzednio otrzymujących lokoregionalną radioterapię, w po-

Local recurrent head and neck cancers after radical treatment are undoubtedly a clinical problem. Primary radical treatment of the head and neck cancers involves a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy. It is often attributed with significant toxicity and intensification of the early and late reactions which permanently damage normal tissues in the treated area. When the primary tumor increases in the area of primary high dose irradiation or when the second tumor occurs in this place it is very difficult for many specialists to make the right decision about the subsequent treatment.

A lot of patients with recurrent head and neck cancer who were treated with irradiation should be provided with salvage surgery. In the case of unresectable tumors or the risk of serious tissue damage re-irradiation should be considered.

Re-irradiation may result in serious complications in the case of overdosage in previously irradiated area. Current literature reports complications and efficacy of this kind of management in previously irradiated head and neck cancer patients.

Based on the current literature review we present outcomes and conclusions of the clinical trials that may be useful in making a clinical decision on re-irradiation.

Key words: re-irradiation, head and neck cancers.

równaniu z leczonymi tylko regionalnie (0 proc.), i u 20 proc. chorych leczonych powtórnie napromienianiem na okolicę szyi w porównaniu z 3 proc. powtórnie napromienianych na okolicę głowy. Te czynniki były poddane analizie wielowariantowej. Dawka promieniowania, metoda frakcjonacji i wielkość zachodzenia na siebie pól powtórnie napromienianych nie były znaczące.

Inni badacze analizowali tolerancję i skuteczność leczenia pełną dawką powtórnej radioterapii w skojarzeniu z CHTH u pacjentów z rakiem głowy i szyi po ratującej chirurgii z czynnikami wysokiego ryzyka [3]. Analizą objęto grupę 25 pacjentów ze wznową lub z drugim guzem pierwotnym w obszarze poprzednio napromienianym dawką >45 Gy. Wszyscy oni poddani byli chirurgii ratującej. W badaniu histologicznym stwierdzono dodatni margines i/lub zajęcie węzłów chłonnych z naciekaniem torebki węzła (N+R+). Adjuwantowa radiochemioterapia została podana w dawce 60 Gy w 30 frakcjach, z podaniem hydroksymocznika i 5-fluorouracylu. Mediana całkowitej dawki kumulacyjnej dwóch cykli radioterapii wynosiła 118 Gy. Mediana obserwacji po powtórnej radioterapii wynosiła 66 mies. Podczas powtórnej radioterapii zanotowano III i IV stopień *mucositis*, odpowiednio u 40 i 12 proc. pacjentów. Analiza późnych powikłań (>6 mies. po powtórnej radioterapii) wykazała u 16 proc. chorych *osteoradionecrosis*, a u 40 proc. chorych zanotowano II-III stopień *cervical fibrosis* (*Radiation Therapy Oncology Group Scoring System*).

Przeżycia 4-letnie po powtórnej radioterapii wynosiły 43 proc.

KORZYŚCI I TOKSYCZNOŚĆ LECZENIA

- ▶ Pacjenci z nawrotowym rakiem regionu głowy i szyi po radioterapii powinni być poddani ratującej chirurgii [3-5].
- ▶ U pacjentów, u których guz jest nieresekcyjny lub zabieg spowodowałby poważne okaleczenie,

powinno się rozważyć powtórna radioterapię [6, 7].

- ▶ Kwalifikacja do tego rodzaju leczenia powinna być ostrożna, biorąc pod uwagę złe rokowanie i pewien odsetek późnych powikłań w postaci martwicy tkanek miękkich, pojawienia się przetoki gardłowo-skrónej, uszkodzenia nerwów czaszkowych [7, 8, 9].
- ▶ W kilku umiejscowieniach, dotyczy to zwłaszcza krtani i nosogardła, możliwe jest zastosowanie powtórnej radioterapii z wysokim odsetkiem kontroli miejscowych [1, 8, 10, 11].
- ▶ W innych umiejscowieniach nowotworu następujące kryteria powinny być wzięte pod uwagę przy kwalifikowaniu chorych do powtórnej radioterapii [4, 10, 11]:
 - ograniczona wielkość guza,
 - względnie długi okres od poprzedniego napromieniania (odpowiedni, chociaż arbitralny, minimalny powinien wynosić 1 rok),
 - dobry stan ogólny,
 - brak na skórze lub w tkance podskórnej w obszarze napromienianym uszkodzeń w postaci zwłóknień, zaników lub teleangiektazji, spowodowanych poprzednią radioterapią.
- ▶ Pełna dawka powtórnej radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest możliwa do przeprowadzenia z akceptowalnym odsetkiem toksyczności leczenia i prowadzi do względnie wysokich 5-letnich przeżyć całkowitych [3, 9, 11].
- ▶ Podkreślić należy, że jedyna szansa na osiągnięcie lokoregionalnej kontroli wynika z możliwości podania pełnej dawki, podobnej do dawki wymaganej dla guza pierwotnego [6, 7, 8].
- ▶ Stosowanie niskiej dawki, zwykle aby uniknąć komplikacji, zapewnia efekt jedynie paliatywny [1, 2, 8].

PIŚMIENNICTWO

1. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. *Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50 (2): 377-85.

2. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, et al. *Complications following re-irradiation for head and neck cancer*. Am J Otolaryngol 2002; 23 (4): 215-21.
3. De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, et al. *Full dose re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma*. Cancer 2001; 91 (11): 2071-6.
4. Eisbruch A, Dawson L. *Re-irradiation of head and neck tumors. Benefits and toxicities*. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13 (4): 825-36.
5. Benchalal M, Bachaud JM, Francois P, et al. *Hyperfractionated re-irradiation after salvage surgery in cervico-facial carcinoma. Result of a pilot study in 14 patients*. Cancer Radiother 1997; 1 (1): 68-73.
6. Stevens KR Jr, Britsch A, Moss WT. *High-dose re-irradiation of head and neck cancer with curative intent*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29 (4): 687-98, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29 (4): 687-98.
7. Stewart FA. *Re-treatment after full-course radiotherapy: is it a viable option?* Acta Oncol 1999; 38 (7): 855-62.
8. Spencer S, Harris J, Wheeler R, et al. *Late effects of RTOG-9610: re-irradiation and chemotherapy in patients with squamous cell cancer of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (2 Suppl): S307.
9. De Crevoisier R, Bourhis J, Eschwege F. *Modified fractionated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) & re-irradiation in recurrent head and neck carcinomas*. Cancer Treat Res 2003; 114: 199-212.
10. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, et al. *Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer*. Med Dosim 2002; 7 (2): 171-6.
11. Chmura SJ, Vokes EE, Garofalo M, et al. *Long-term outcome of re-irradiation with concomitant chemotherapy for locally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (2 Suppl): S409-S410.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Krzysztof Roszkowski**
Dział Radioterapii
Centrum Onkologii
ul. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
e-mail: roszkowskik@co.bydgoszcz.pl