

Retrospektywnej analizie poddano grupę 64 chorych na raka głośni w I° zaawansowania klinicznego. Grupę badaną stanowiło 55 mężczyzn i 9 kobiet w wieku 37–83 lat. W badanej grupie czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszego objawu choroby do jej rozpoznania, wynosił 1–36 mies. U 40 chorych (62%) nie określono podtypu histologicznego raka płaskonabłonkowego krtani, u 19 (30%) rozpoznano raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego, a u 5 (8%) raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego. Chorych leczono promieniami gamma ^{60}Co (36 – 56%) lub fotonami X o energii 6 MeV (28 – 44%). Leczenie prowadzono wg metody manchesterskiej, stosując dzienne dawki frakcyjne o wartości 3 Gy, 5 razy w tygodniu do łącznej dawki całkowitej 51–54 Gy. Do oceny ostrego i późnego odczynu popromiennego błon śluzowych wykorzystano tzw. system europejski (*Dische*). Za kryteria oceny skuteczności leczenia promieniami przyjęto odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu miejscowego, odsetek 5-letniego przeżycia bez powikłań popromiennych 3. i 4. stopnia wg EORTC oraz odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu raka u chorych ze wznowami po radioterapii, po chirurgicznym leczeniu ratującym. W szacowaniu długości przeżycia po leczeniu zastosowano metodę Kaplana-Meiera. U 63 chorych stwierdzono całkowitą regresję nowotworu bezpośrednio lub do 6 mies. od zakończenia leczenia promieniami, u 1 niewyleczenie. U 63 chorych nie obserwowano przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych ani przerzutów odległych, u 1 stwierdzono rozsiew do płuc. W 5-letniej obserwacji u 6 chorych wystąpiła wznowa miejscowa, 3 operowano, 1 nie wyraził zgody na leczenie operacyjne, 2 chorych utracono z obserwacji. W badanej grupie 64 chorych 5-letnie wyleczenie miejscowe wynosiło 89%, 5-letnie wyleczenie po zabiegu typu *salvage* – 97%, 5-letnie przeżycie bez ciężkich powikłań – 95%.

1. Radioterapia wg metody manchesterskiej jest skutecznym i bezpiecznym sposobem napromieniania w I° stopniu klinicznego zaawansowania raka głośni.
2. Mimo hipofrakcjonowania dawki promieniowania za pomocą frakcji o wartości 3 Gy, ryzyko powikłań popromiennych nie różni się od typowego frakcjonowania konwencjonalnego 60 Gy w 30 frakcjach.
3. Ze względu na krótszy czas leczenia ten sposób frakcjonowania może być rekomendowany jako metoda leczenia raka głośni w I° klinicznego zaawansowania.
4. Po napromienianiu warunki funkcjonalne krtani są lepsze niż po leczeniu operacyjnym.

Słowa kluczowe: wczesny rak głośni, radioterapia.

Ocena skuteczności radioterapii (wg schematu Manchester) u chorych na raka głośni we wczesnym stadium zaawansowania ($T_{1a}N_0$, $T_{1b}N_0$)

Evaluation of treatment results in patients with early glottic cancer (stage $T_{1a}N_0$, $T_{1b}N_0$) treated with Manchester irradiation modality

Wiesława Przeorek, Krzysztof Składowski, Cezary Przeorek

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp

Rozwój raka głośni jest powolny i stosunkowo wczesnie manifestuje się zaburzeniami głosu. Z tego względu znaczna część przypadków jest rozpoznawana w początkowym okresie choroby. Rozprzestrzenianie się nowotworu następuje wzdłuż fałdu głosowego w przestrzeni Reinkego [1]. Istnieje tendencja do zajęcia 1/2 przedniej struny głosowej i spoidła przedniego, natomiast zajęcie spoidła tylnego należy do rzadkości [1]. Lokalizacja nowotworu w obrębie strun głosowych warunkuje jego powolny wzrost ze względu na ubogą sieć naczyniową i chłonną tego piętra krtani. We wczesnych stopniach zaawansowania raka przerzuty do węzłów chłonnych z reguły nie występują [1–4]. Ujawniają się one dopiero w stadium zaawansowanym, w którym nowotwór przekracza granicę głośni i nacieka okolicę nadgłośniaową lub podgłośniaową. W postępowaniu leczniczym w nowotworach głośni o zaawansowaniu T_1 , radioterapia i leczenie chirurgiczne są uważane za metody równoważne [5–7], a ich skuteczność jest wysoka – ok. 90% wyleczeń [5, 6], natomiast wybór leczenia operacyjnego lub radioterapii ma zwolenników i przeciwników [2, 8–10]. W zakresie postępowania zachowawczego (radioterapia) można wyodrębnić dwa zasadnicze kierunki. Zwolennicy pierwszego uważają, że należy napromieniać wszystkie raki, niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego, a tylko niepowodzenia kwalifikować do leczenia chirurgicznego [11, 12]. Zwolennicy drugiego kierunku zalecają natomiast stosowanie radioterapii we wczesnym stadium rozwoju nowotworu (T_1), leczenie chirurgiczne zaś w rakach zaawansowanych lub rakach podgłośnia [9, 10, 13]. Przytoczony krótki przegląd piśmiennictwa wskazuje wyraźnie na duże kontrowersje w wyborze metody postępowania leczniczego w rakach strun głosowych. Za podjęciem radioterapii we wczesnym raku głośni przemawia bardzo dobra z reguły tolerancja leczenia, ponieważ miejscowy i ograniczony charakter procesu nowotworowego umożliwia objęcie napromienianiem względnie małego obszaru tkanek zdrowych oraz zarezerwowanie leczenia operacyjnego (tzw. chirurgia ratująca) dla przypadków wznów miejscowych po radioterapii [14]. Z radiobiologicznego punktu widzenia niewielka objętość tkanek krtani umożliwia hipofrakcjonowanie dawki promieniowania bez wzrostu ryzyka powikłań, co potwierdzają doświadczenia kliniczne z tzw. manchesterską metodą napromieniania wczesnego raka krtani [6]. O skuteczności radioterapii decyduje m.in. dobór optymalnych parametrów fizycznych napromieniania, takich jak dawka całkowita, dawka frakcyjna, całkowity czas napromieniania [1, 7, 8, 14–16]. Dla chorych na raka głośni leczenie promieniami ma szczególne znaczenie ze względu na możliwość zachowania narządu i głosu [7, 8, 11, 17, 18]. Celem niniejszej pracy była retro-

Data charts of 64 patients with stage I glottic cancer treated with Manchester irradiation modality in the 1st Radiotherapy Clinic of MSC Memorial Institute in Gliwice has been retrospectively analyzed. There were 55 males and 9 females at median age 63 years (range from 37 to 83 years). In 40 (62%) patients pathological subtype of squamous cell cancer has not been established. In 19 (30%) patients microscopic examination revealed keratinizing and in 5 (8%) non-keratinizing type of neoplasm. In 49 (77%) patients the tumour involved only one vocal cord, in 11 (17%) both, in 3 (5%) vocal cord and commissure and 1 (1%) patient both cords and commissure. All patients were treated with ^{60}Co machines (36 patients – 56%) or high energy photons (28 patients – 44%). Radiotherapy was conducted with so-called Manchester modality with one daily fraction of 3Gy to a total dose of 51-54 Gy. Overall treatment time varied between 21 and 23 days. Acute mucosal reaction was evaluated with the morphological-functional Dische scale as well as with the EORTC/RTOG scoring system. The criteria of treatment efficacy were: 5-year local control, 5-year survival without serious complications (3 and 4 EORTC) and 5-year survival after salvage surgery in relapsed patients. In 63 patients complete regression of the tumour was observed up to 6 months of follow-up. One patient failed at the time of radiotherapy ending. In one case distant metastases to lungs were noticed. In 6 patients local relapses were discovered of which 3 were successfully salvaged with the surgery. In one patient, 18 months after radiotherapy massive oedema of laryngeal mucosa occurred. In this case tracheostomy was needed.

5-year local control, local control after salvage surgery and survival without serious complication rates are 89%, 97% and 95% respectively.

1. Radiotherapy with Manchester modality is a safe and effective treatment of stage I glottic cancer.
2. Despite hypofractionation the risk of severe complication is comparable to conventional irradiation to 60 Gy in 30 fractions.
3. Because of shorter overall treatment time this modality might be recommended in cases of early glottic cancer.
4. After radiotherapy the function of the larynx is preserved.

Key words: early glottic cancer, radiotherapy.

spektywna ocena skuteczności radioterapii wg manchesterskiego schematu frakcjonowania u chorych na raka głośni we wczesnym stadium zaawansowania ($T_{1a}N_0$, $T_{1b}N_0$). Napromienianie przez 5 dni w tygodniu objętości pierwotnego ogniska nowotworu wraz z marginesem tkanek zdrowych, w ciągu 3–4 tyg., przy użyciu kilku wiązek promieniowania jest uznaną metodą tzw. manchesterskiej szkoty radioterapii [19, 20]. Metoda ta została wprowadzona w I Klinice Radioterapii na początku lat 90. Metodyka badań opierała się na retrospektywnej ocenie dokumentacji klinicznej i ambulatoryjnej oraz aktualnych badaniach kontrolnych.

Materiał i metody

Materiał kliniczny stanowiła grupa 64 chorych na raka głośni w I° zaawansowania klinicznego, leczonych wyłącznie radykalnie promieniami wg metody manchesterskiej w I Klinice Radioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach, w latach 1992–2002. Przyjęto następujące kryteria doboru materiału klinicznego:

- chorzy uprzednio nieleczeni,
- histologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy głośni,
- kliniczny stopień zaawansowania guza pierwotnego $T_{1a}N_0$, $T_{1b}N_0$,
- brak przerzutów odległych,
- brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych,
- radykalne leczenie promieniami.

Do grupy badanej zakwalifikowano 55 mężczyzn i 9 kobiet w wieku 37–83 lat. Średni wiek chorych wynosił 63 lata. Stopień zaawansowania klinicznego ustalono u każdego chorego wg klasyfikacji TNM UICC z 1984 r. W badanej grupie czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszego objawu choroby do jej rozpoznania, wynosił 1–36 mies., średnio 8,5 mies. U 40 (62%) chorych nie określono podtypu histologicznego raka płaskonabłonkowego. U pozostałych raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego rozpoznano u 19 (30%), a raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego u 5 (8%) chorych (tab. 1).

U 49 (76,5%) chorych rak obejmował jeden fałd głosowy, u 11 (17%) oba fałdy głosowe, u 3 (5%) fałd głosowy i spoidło, a u 1 (1,5%) oba fałdy głosowe i spoidło (tab. 2.).

Promieniami gamma ^{60}Co leczono 36 (56%) chorych, a 28 (44%) fotonami X o energii 6 MeV, stosując technikę dwóch pól przeciwległych. We własnym materiale stosowano pola napromieniania o wymiarach od 4×6 cm do 6×7 cm, obejmując cały obszar głośni wraz z dostatecznie dużym marginesem zdrowych tkanek (ryc. 1–2.).

Leczenie prowadzono wg metody manchesterskiej, stosując dzienne dawki frakcyjne o wartości 3 Gy 5 razy w tygodniu do łącznej dawki całkowitej

Tabela 1. Podtyp histopatologiczny raka głośni

Table 1. Histopathological subtypes of glottic cancer

Podtyp histopatologiczny raka płaskonabłonkowego:			Razem:
rogowaciejący*	nierogowaciejący**	nieokreślony	
19 (30%)	5 (8%)	40 (62%)	64 (100%)

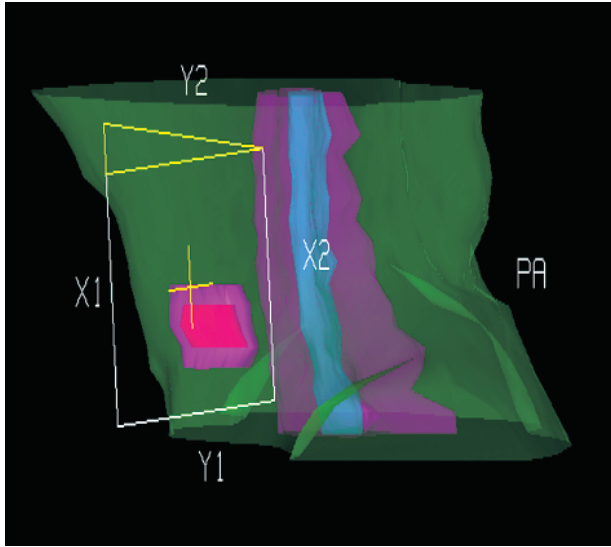
*rogowaciejący oznacza zawsze stopień złośliwości G1

**nierogowaciejący może oznaczać stopień złośliwości G1, G2, G3

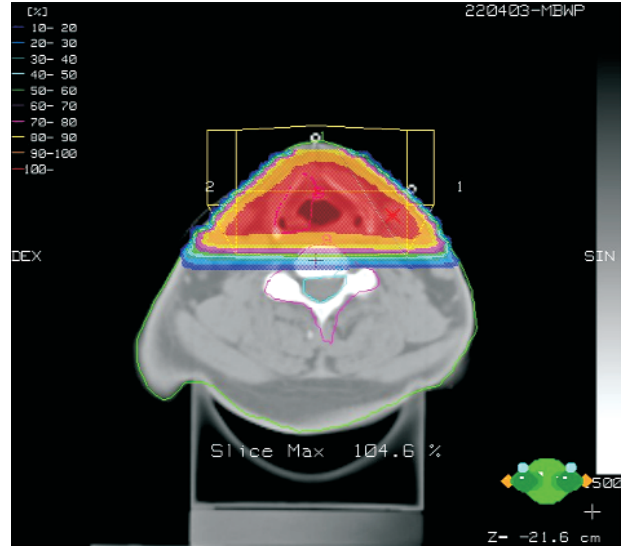
Tabela 2. Procentowy rozkład lokalizacji raka głośni

Table 2. Distribution of primary tumour's localization

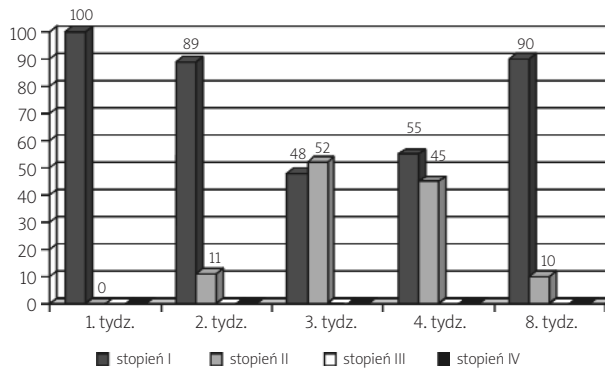
Lokalizacja raka głośni	Liczba przypadków (%)
1 fałd głosowy	49 (76,5%)
2 fałdy głosowe	11 (17%)
1 fałd głosowy i spoidło	3 (5%)
2 fałdy głosowe i spoidło	1 (1,5%)



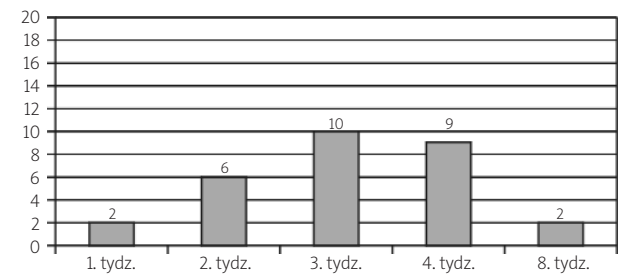
Ryc. 1. Planowanie leczenia
Fig. 1. Treatment planning



Ryc. 2. Planowanie leczenia
Fig. 2. Treatment planning



Ryc. 3. Ostry odczyn popromienny błony śluzowej krtani wg EORTC/RTOG
Fig. 3. Acute mucosal reaction according to EORTC/RTOG scale



Ryc. 4. Ostry odczyn popromienny błony śluzowej krtani wg Dische w całej badanej grupie chorych
Fig. 4. Acute mucosal reaction in whole group according to Dische scale

51–54 Gy. Dawkę 54 Gy stosowano przy niepełnej regresji guza. Całkowity czas leczenia mieścił się w przedziale 21–23 dni. Do oceny ostrego odczynu popromiennego błon śluzowych wykorzystano tzw. system europejski (Dische), który opiera się na wielostopniowej skali morfologiczno-funkcjonalnej oraz system kwalifikacji EORTC/RTOG. U chorych napromieniowanych w leczonym obszarze występował odczyn wczesny w posta-

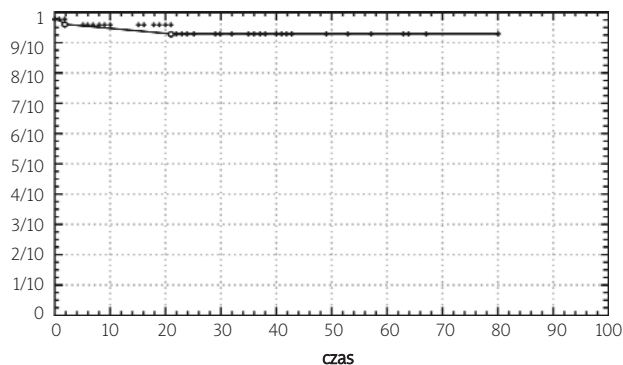
ci zaczerwienienia skóry z suchym łuszczeniem się. W krtani stwierdzono zaczerwienienie błony śluzowej. Głos był dobry, zbliżony do fizjologicznego u 49 (77%) chorych, 15 (23%) pacjentów skarżyło się na chrypkę. Zaburzenia głosu wynikały głównie z zasychania wydzieliny na fałdach głosowych i ich obrzęku (ryc. 3. i 4.).

Późny odczyn skóry występował w postaci niewielkiego jej zaniku i przebarwienia w miejscu napromienianym, a chorzy skarżyli się najczęściej na uczucie zasychania w gardle. Tylko u 1 (2%) chorego hipofrakcjonowanie dawki promieniowania po 18 mies. od zakończenia leczenia wywołało późny odczyn popromienny w postaci rozległego obrzęku krtani, prowadzącego do tracheotomii (tab. 3.).

Za główne kryteria oceny skuteczności leczenia promieniami przyjęto odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu miejscowego, odsetek 5-letniego przeżycia bez powikłań popromiennych 3. i 4. stopnia wg EORTC oraz odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu raka po chirurgicznym leczeniu radiującym chorych ze wznową miejscową po radioterapii. W szacowaniu długości przeżycia po leczeniu zastosowano metodę Kaplana-Meiera.

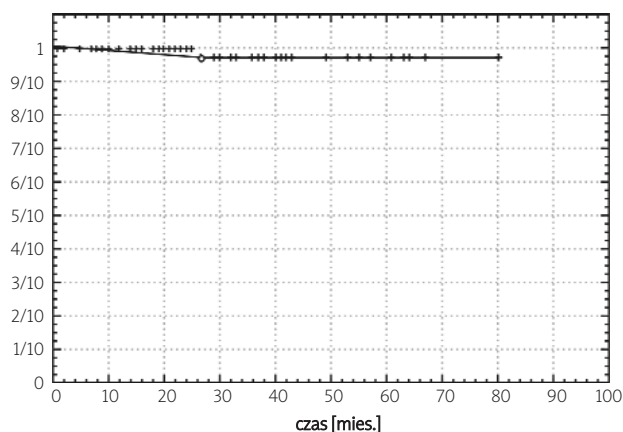
Tabela 3. Późne powikłania popromienne w badanej grupie chorych
Table 3. Late toxicity in the analyzed group

Stopień nasilenia odczynu	Liczba chorych
0.	53 (82%)
1.	5 (7%)
2.	1 (2%)
3.	3 (5%)
4.	1 (2%)
5.	1 (2%)



Ryc. 5. Przeżycie chorych na raka głośni w stopniu klinicznym T₁ bez poważnych powikłań popromiennych (RTOG 3–4)

Fig. 5. Survival without serious radiation complications (RTOG 3-4) of patients with glottis cancer in clinical stage T₁



Ryc. 6. Wyleczenia miejscowe raka głośni po RT i operacji ratującej

Fig. 6. Local control of patients with glottis cancer after RT and salvage surgery

Wyniki

U 63 (98%) chorych stwierdzono całkowitą regresję nowotworu bezpośrednio lub do 6 mies. od zakończenia leczenia promieniami, u 1 (2%) niewyleczenie. U 63 (98%) chorych nie zaobserwowano przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych ani przerzutów odległych, u 1 (2%) chorego stwierdzono rozsiew do płuc. W 5-letniej obserwacji u 6 (9%) chorych wystąpiła wznowa miejscowa, 3 chorych operowano, wykonując całkowitą laryngektomię, 1 (2%) nie wyraził zgody na leczenie operacyjne, 2 (4%) pacjentów utracono z obserwacji. W całej badanej grupie (n=64) 5-letnie wyleczenie miejscowe wynosiło 89%, natomiast 5-letnie przeżycie bez ciężkich powikłań 95% (ryc. 5.–6.).

U chorych na raka głośni we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego o wyborze leczenia operacyjnego lub radioterapii najczęściej decydują profil, preferencje i doświadczenie ośrodka prowadzącego leczenie. Wyniki radioterapii w odniesieniu do przeżycia są porównywalne z najlepszymi wynikami leczenia chirurgicznego [1, 2, 20], a z punktu widzenia zachowania narządu i głosu skuteczność radioterapii jest większa niż leczenia operacyjnego [8, 11, 15]. Wyniki własne wyłącznego leczenia promienia-

mi, tj. 89% 5-letnich wyleczeń miejscowych chorych na raka głośni w stopniu T_{1a}N₀, T_{1b}N₀, są ogólnie porównywalne z wynikami innych autorów [1, 7, 17]. Należy dodać, że do skutecznego leczenia raka głośni jest niezbędna selekcja pacjentów, właściwa ocena histopatologiczna i, co nie pozostaje bez znaczenia dla wyniku końcowego, również doświadczenie radioterapeuty.

Wnioski

1. Radioterapia wg metody manchesterskiej jest skutecznym i bezpiecznym sposobem napromieniania w I° zaawansowania klinicznego raka głośni.
2. Pomimo hipofrakcjonowania dawki promieniowania 3 Gy przez 5 dni w tygodniu, ryzyko powikłań jest niskie i nie różni się od typowego frakcjonowania konwencjonalnego 60 Gy/30 frakcji.
3. Ze względu na krótki czas leczenia ten sposób napromieniania jest rekomendowany dla raka środkowego piętra krtani w I° zaawansowania klinicznego.
4. Po napromienianiu warunki funkcjonalne krtani są lepsze niż po leczeniu operacyjnym.

Piśmiennictwo

1. Bailey BJ. Glottic carcinoma. In: Surgery of the larynx. Bailey BJ, Biller HF (eds). WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico, Rio de Janeiro, Sydney Tokyo 1985.
2. Guerier Y, Jazani N. Vertical partial laryngectomy. Functional partial laryngectomy. Conservation Surgery for Carcinoma of the larynx 1984; 8: 145.
3. Lederman M. Cancer of the larynx. Part I. Natural history in relation to treatment. Br J Radiol 44: 569-78.
4. Rudolz MS, Benmer A, Mahimddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. Int Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 767-72.
5. Dickens WJ, Cassisi NJ, Million RR, Bova FJ. Treatment of early vocal cord carcinoma. A comparison of apples and apples. Laryngoscope 1983; 93: 216-9.
6. Mantravadi RV, Liebner EJ, Haas RE, Skolnik EM, Applebaum EL. Cancer of the glottis: prognostic factors in radiation therapy. Radiology 1983; 149: 311-4.
7. Sakata KJ, Aoki Y, Karasawa K, et al. Radiation therapy in early glottic carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors affecting local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 1059-64.
8. Millon RR, Cossisi NJ. General principles for treatment of cancer in the head and neck. Combining surgery and radiation therapy in Management of Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach. J. B. Lippincott, Philadelphia 1984; 91.
9. Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD, Koons CR. The place of radiotherapy in the management of the squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970; 108: 19-26.
10. Hibbs GG, Hendrickson FR. Telecobalt therapy of early malignant tumors of vocal cord. Radiology 1966; 86: 447.
11. Crellin RP, Gaze MN, White A, Maran AG, MacDougall RH. Salvage laryngectomy after radical radiotherapy for laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci 1992; 17: 449-51.
12. Lederman M. Radiotherapy of cancer of the larynx. J Laryngol Otol 1970; 84: 867.
13. Ayers G. Treatment of early stage vocal cord carcinoma. J Med Assoc Ga 1989; 78: 162-3.
14. Fletcher GH, Lindberg RD, Hamberger A, Hariot JC. Reasons for irradiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx. Laryngoscope 1975; 85: 987-1003.
15. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP. Radiotherapy of early glottic cancer – I. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 473-6.

16. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 321-8.
17. Lusinchi A, Dube P, Wibault P, Kunkler J, Luboiński B, Eschwege F. Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: the experience of Villejuif. *Radiother Oncol J* 1984; 15: 313-9.
18. Semczuk B, Szmeja Z, Janczewski G i wsp. Wydolność operacyjnego leczenia raka krtani w czterech ośrodkach klinicznych. *Otolaryngol Pol* 1995; 49: 195-200.
19. Maciejewski B. Kierunki rozwoju radioterapii: szara [GRAY] czy błękitna [BLUE] perspektywa? *Nowotwory* 1997; 47: 467-82.
20. Składowski K. Niekonwencjonalne sposoby frakcjonowania dawki promieniowania w radioterapii nowotworów głowy i szyi. *Post Chir Głowy i Szyi* 2003; 15-30.

Adres do korespondencji

dr med. **Wiesława Przeorek**
skrytka pocztowa 238
44-100 Gliwice
e-mail: sesja@poczta.onet.pl