

- **NOWOTWORY GŁOWY I SZYI**
u progu XXI wieku

prof. zw. dr hab. med. Andrzej Kułakowski

- **RAK JAMY USTNEJ I GARDŁA**

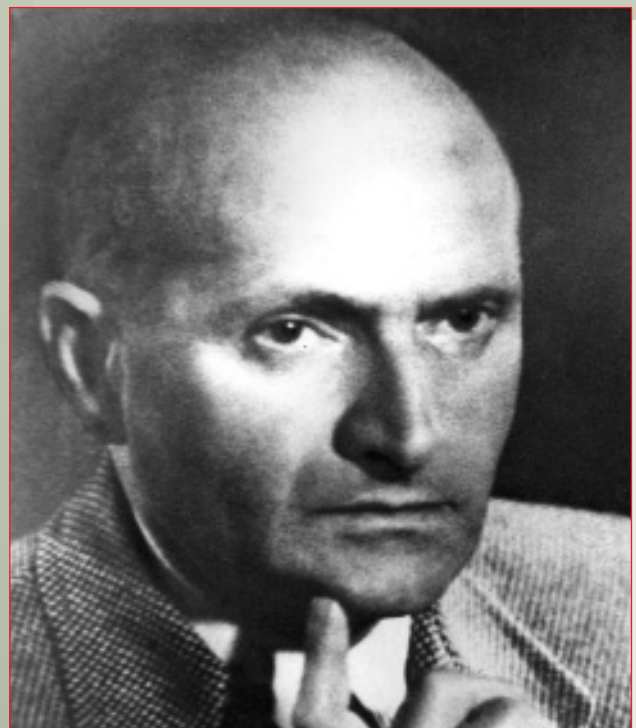
dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

- **LECZENIE ZACHOWAWCZE CHORYCH
NA RAKA JAMY USTNEJ I GARDŁA**
– współczesne możliwości i perspektywy

dr hab. med. Andrzej Kawecki

- **METODY REKONSTRUKCJI PO OPERACJACH
ONKOLOGICZNYCH WYKONYWANYCH
W KLINICE ORL CM UJ w KRAKOWIE**

dr hab. med. Maciej Modrzejewski



prof. dr hab. med. Henryk Lewenfisz-Wojnarowski

W N U M E R Z E

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE	36
prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski	
NOWOTWORY GŁOWY I SZYI u progu XXI wieku	37
prof. zw. dr hab. med. Andrzej Kułakowski	
RAK JAMY USTNEJ I GARDŁA	41
dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz	
LECZENIE ZACHOWAWCZE CHORYCH NA RAKA JAMY USTNEJ I GARDŁA – współczesne możliwości i perspektywy	45
dr hab. med. Andrzej Kawecki	
METODY REKONSTRUKCJI PO OPERACJACH ONKOLOGICZNYCH WYKONYWANYCH W KLINICE ORL CM UJ w KRAKOWIE	58
dr hab. med. Maciej Modrzejewski	

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz
redaktor – mgr Grażyna Gołąb

Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii
Akademii Medycznej w Warszawie

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

członkowie:

- prof. dr hab. med. Mieczysław Chmielik
- dr hab. med. Joanna Fruba
- prof. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- dr hab. med. inż. Krzysztof Kochanek
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- prof. dr hab. med. Edward Zawisza

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc, tel. 739 92 71

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska
przy współpracy



Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości
bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione.

Fotografia na okładce – patrz strona 36.

Szanowni Czytelnicy!

Spośród wielu problemów, jakimi zajmują się otorynolaryngolodzy, zagadnienie rozpoznawania i leczenia nowotworów rozwijających się w obrębie głowy i szyi zajmuje istotne i ważne miejsce. W Polsce wg Zatońskiego w 1996 r. złośliwe nowotwory w rejonie głowy i szyi rozpoznano u 6962 chorych, ponad połowa z nich (3784 chorych) zmarła z tego powodu. To są przerażające dane, ale droga, jaką pokonuje chory, aby dotrzeć do właściwego ośrodka leczącego jest długa i często zawiła. Nie bez winy są sami chorzy zgłaszający się z tak zaawansowaną chorobą, że szanse na wyleczenie są niewielkie, lecz również czasami lekarze opóźniają podjęcie właściwej diagnostyki.

W leczeniu nowotworów złośliwych głowy i szyi, z których zdecydowaną większość stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu dojrzałości, stosujemy chirurgię i radioterapię. Każda z tych metod powoduje skutki uboczne, tylko niektóre przemijające. Leczenie często wiąże się z upośledzeniem podstawowych funkcji: żucia pokarmu, połykania, mówienia. Chirurgiczne usunięcie nowotworu z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek w większości przypadków wymaga jednoczesnych operacji rekonstrukcyjnych. Leczenie zaawansowanych nowotworów jest dla każdego lekarza, nawet najbardziej doświadczonego, wyzwaniem, musi on bowiem wyważyć zalety i wady danej metody, ale również ryzyko leczenia i spodziewany jego wynik. Decydujące zdanie o wyborze metody należy do chorego i zależy od jego zdolności akceptacji ewentualnego kalectwa.

W prezentowanych artykułach omawiane są problemy związane z leczeniem raków jamy ustnej i gardła, najczęściej po raku krtani występujących nowotworach głowy i szyi. Przedstawione jest również nowe spojrzenie na zastosowanie w tych przypadkach radioterapii i chemioterapii. Mam nadzieję, że zawarte w nich informacje będą dla Państwa interesujące.

dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz
Redaktor Zeszytu 10.

Warszawa, kwiecień 2004 r.

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

**HENRYK
LEWENFISZ-WOJNAROWSKI**
(1894–1956)

Urodzony w Łodzi, rozpoczął studia medyczne na Uniwersytecie w Montpellier (Francja), a zakończył je w Warszawie. Po uzyskaniu dyplomu, w roku 1922 rozpoczął pracę w powołanej właśnie Klinice Laryngo-Otiatrycznej Uniwersytetu Warszawskiego. *Veniam legendi* uzyskał w 1934 r. Po wybuchu wojny wraz z uciekinierami przedostał się do Lwowa, gdzie pracował jako specjalista otolaryngolog.

W roku 1942 powrócił do Warszawy i tu pracował w swoim zawodzie w szpitalu znajdującym się na terenie getta warszawskiego. Razem z Ludwikiem Hirszfoldem, Juliuszem Zweibbaumem i innymi lekarzami prowadził zajęcia i wykłady dla studentów medycyny. Wydostał się z getta przed jego likwidacją i ukrywał do roku 1945.

Po zakończeniu wojny został powołany na stanowisko pierwszego kierownika Kliniki Otolaryngologii przy nowo powstałym Uniwersytecie Łódzkim. Przeszedł do historii tej placówki jako jej organizator. W roku 1953, po śmierci prof. Antoniego Dobrzańskiego został kierownikiem Kliniki warszawskiej. W ciągu trzech lat doprowadził do przebudowy tej placówki, prowadzącej do jej unowocześnienia, także poprzez zamianę wielkich, 26-lóżkowych sal na kameralne 3–4 lóżkowe pokoje. Według Jego pomysłu powstało wiele nowych narzędzi użytecznych w praktyce dla laryngologa; między innymi zaprojektował nowy stół do panendoskopii, z powodzeniem stosowany potem nie tylko w Klinice warszawskiej. Był znakomitym chirurgiem



ucha, wprowadzającym nowoczesne metody w operacjach, zwłaszcza otosklerozy.

Profesor Lewenfisz-Wojnarowski pełnił funkcję przewodniczącego Oddziału Łódzkiego i Zarządu Głównego PTOL oraz redaktora naczelnego „Otolaryngologii Polskiej”.

Jego żona, prof. Teofila Wojnarowska, była profesorem pediatrii na Akademii Medycznej w Warszawie, syn Marian jest profesorem pediatrii, specjalistą chorób zakaźnych wieku dziecięcego, córka Wanda Wojnarowska-Kulesza jest specjalistą otolaryngologiem audiologiem.

Profesor zmarł nagle na zawał serca w roku 1956. Został pochowany na Cmentarzu Komunalnym (dawny Wojskowy) na Powązkach w Warszawie.

prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

NOWOTWORY GŁOWY I SZYI u progu XXI wieku

prof. zw. dr hab. med. Andrzej Kułakowski

HEAD AND NECK CANCER – hope for future

Head and neck cancer as a global problem is presented. The history of the development of diagnosis and treatment in the past century in United States, Western Europe and Poland is described. The role of new molecular and genetic research for diagnosis and prognostic factors are emphasised.

A combination of modern radiotherapy, surgery and chemotherapy in randomised clinical trials gives a hope for future more effective treatment and cure of head and neck cancer. The multidisciplinary approach in well organised comprehensive cancer centers is crucial for further progress.

(Mag. ORL, 2004, III, 2, 37-39)

KEY WORDS: head and neck, cancer

PRACA RECENZOWANA

prof. zw. dr hab. med. Andrzej Kułakowski
Emerytowany dyrektor
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-
Curie w Warszawie

Uważa się, że współcześnie co roku na świecie zapada na nowotwory ok. 10 mln ludzi, z tego na **nowotwory głowy i szyi (NGS)** ok. 500 tys. Liczby te będą rosły ze względu na starzenie się społeczeństw, postęp w leczeniu chorób układu krążenia i dużą zapadalność na nowotwory ludzi starych.

Precyzyjniejszych danych dostarczają krajowe rejestry nowotworów. W Polsce na NGS zapada ok. 5500 osób rocznie (ok. 5% wszystkich zachorowań), a umiera ok. 3500.

Palenie tytoniu i picie alkoholu są znanymi przyczynami NGS, gdyż przyczyniają się do mutacji genu *p53* w błonie śluzowej. *Human papilloma virus* (HPV) jest częstą przyczyną raka orogardła.

Guzy złośliwe stanowią aż 90% NGS. Z nowotworów złośliwych najczęściej spotyka się w tym regionie raki płaskonabłonkowe (75%), chłoniaki (2,5%), nowotwory ślinianek (7,5%); inne nowotwory złośliwe stanowią 15%.

Od połowy XX w. obserwuje się rozwój diagnostyki i metod leczenia NGS. W krajach wysoko rozwiniętych już we wczesnych latach 50. ubiegłego wieku powstawały kliniki i wielospecjalistyczne zespoły zajmujące się leczeniem tych nowotworów. W Memorial Sloan-Kettering (Nowy Jork), w M.D. Anderson w Houston (Texas) czy w Roswell Park Mem. (Buffalo) powstały specjalne oddziały (Dept. of Head and Neck Surgery), które prowadzą badania kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia NGS. Rozwinęła się radykalna chirurgia z jednoczesną rekonstrukcją zmniejszającą kalectwo pooperacyjne. Rozległe operacje związane z nazwiskami J. Conleya, O.H. Beahrsa, G.W. Crile'a czy H. Packa weszły na stałe do historii medycyny. Wydano wiele podręczników i publikacji zajmujących się problematyką NGS. „Surgical Clinics of North America” w 1977 r. poświęcono w całości temu zagadnieniu.

„New England Journal of Medicine” w latach 1983, 1993 i 2001 drukował przeglądowe artykuły oceniające postęp diagnostyki i leczenia NGS. W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej powstały specjalistyczne towarzystwa, organizowane są zjazdy i konferencje poświęcone temu problemowi medycznemu.

W Polsce w okresie powojennym rozpoznawaniem i leczeniem NGS zajmowali się lekarze różnych specjalności (chirurdzy, onkolodzy, laryngolodzy, neurochirurdzy, chirurdzy szczękowi, plastycy, stomatolodzy, radioterapeuci i chemioterapeuci). Były one omawiane w podręcznikach onkologii (*Chirurgia onkologiczna*, red. T. Koszarowski, A. Kułakowski, T. Lewiński, 1972, 1978, 1981; *Operacyjne leczenie nowotworów jamy ustnej, szczęk i twarzy*, red. S. Kowalik, A. Kułakowski, 1980), podręcznikach chirurgii ogólnej (*Chirurgia kliniczna i operacyjna*, red. M. Śliwiński, W. Rudowski, 1981; *Podstawy chirurgii*, red. J. Szmidt i in., 2003) oraz publikacjach Centrum Onkologii w Warszawie (*Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*, 1991, 1995 i 1997) jak również w wydanym w 2003 r. podręczniku *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych* pod red. M. Krzakowskiego. Różne czasopisma specjalistyczne publikowały artykuły dotyczące diagnostyki i leczenia NGS. W celu zapewnienia w pełni zintegrowanego systemu rozpoznawania i skojarzonego leczenia, w nowo powstałym Centrum Onkologii na Ursynowie w 1995 r. powstała Klinika Nowotworów Głowy i Szyi. Pod jednym kierownictwem działają tam Oddział Zabiegowy i Oddział Zachowawczy, skupiające chirurgów różnych specjalności, radioterapeutów i chemioterapeutów. Chorzy uzyskują tam możliwość pełnej diagnostyki, wielospecialistycznej i optymalnie zaplanowanej terapii i rehabilitacji.

W ramach szkolenia w dziedzinie NGS w roku 1989 zorganizowano tygodniowy Kurs Europejskiej Szkoły Onkologii. Uczestniczyło w nim 40 lekarzy z Polski i krajów sąsiadujących, a wykładowcami byli G. Snow, P.M. Stell, R. Molinari i specjaliści krajowi.

Kursy szkoleniowe organizowane przez Polską Szkołę Onkologii, Polską Fundację Europejskiej Szkoły Onkologii, Polskie Towarzystwo Onkologii, czy obecnie przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polską Unię Onkologii, służą kształceniu w NGS lekarzy różnych spe-

cialności. W roku 2004 Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej organizuje doroczny Zjazd poświęcony temu problemowi. Istotne dla dalszego rozwoju diagnostyki i leczenia NGS było powstanie w roku 2002 Towarzystwa Chirurgii Głowy i Szyi z siedzibą w Poznaniu. Najważniejszym zadaniem Towarzystwa jest integracja wszystkich specjalistów zaangażowanych w diagnostykę i leczenie NGS.

Współczesne badania molekularne rzuciły nowe światło na charakterystyczne zaburzenia genetyczne występujące w protoonkogenach i genach supresorowych prowadzące do powstawania nowotworów. Najczęstszymi zmianami w raku płaskonabłonkowym regionu głowy i szyi są: utrata części chromosomu 9p21, inaktywacja genu *p16*, który jest inhibitorem (cykli dependent kinase), mutacje genu *p53* umiejscowionego w 17p13, amplifikacja cykliny D1 odpowiedzialnej za progresję nowotworu.

Badanie zmian genetycznych lub ploidii we wczesnych zmianach może pozwolić na identyfikację chorych o większym ryzyku progresji nowotworu. U około połowy chorych z rakiem orogardła, migdałków i podstawy języka stwierdza się onkogenicznego wirusa brodawczakowego (HPV). U osób używających alkoholu i palących tytoń często obserwuje się mutacje genu *p53*, powstawanie wielu zmian przedrakowych i tzw. pola rakowacenia w górnych częściach dróg oddechowo-pokarmowych.

Badania te wykazały wartość diagnostyczną zmian genetycznych w rozpoznawaniu i prognozowaniu przebiegu NGS. Stosując odpowiednie zestawy markerów, można ocenić zmiany genetyczne w próbkach śliny u ok. 80% chorych. Takie nieinwazyjne badanie może być w przyszłości przydatne do wykrywania wczesnych zmian nowotworowych. Poza badaniami molekularnymi, zastosowanie w stopniowaniu tych nowotworów mają nowe techniki obrazowania (TK, MR, PET).

Diagnostyka molekularna (badanie macierzy komórkowej, ang. *microarray study*) może również służyć do ustalania wielkości marginesu usuwanych okolicznych tkanek przy wycinaniu zmian nowotworowych.

W leczeniu NGS zmierza się do uzyskania największego odsetka wyleczeń przy najmniejszym stopniu okaleczenia chorego. Leczenie chirurgiczne jest nadal najważniejszym sposobem postępowania leczniczego, ale kojarzenie go

z radioterapią i chemioterapią oraz rozwój chirurgii rekonstrukcyjnej pozwalają na ograniczenie pooperacyjnego kalectwa. Rozległe okaleczające zabiegi znajdują zastosowanie w tzw. chirurgii ratującej po wyczerpaniu innych możliwości leczenia nawrotu nowotworu innymi metodami. W rekonstrukcji ubytków stosuje się płaty z sąsiedztwa, płaty skórno-mięśniowe oraz płaty przenoszone z odległości z zespoleniami mikronaczyniowymi.

Istotny postęp nastąpił w radioterapii NGS. Zmiany frakcjonowania dawki, typu hiperfrakcjonowania, skrócenie czasu napromieniania ze zwiększeniem dawki całkowitej nie przyniosły oczekiwanego wzrostu odsetka wyleczeń. Ulepszone metody planowania leczenia, wprowadzając planowanie trójwymiarowe (3D) obszaru napromieniania. Radioterapia konformalna umożliwi bezpieczne stosowanie dużej dawki z jednoczesną ochroną tkanek zdrowych. Nową, obiecującą metodą jest radioterapia z modulacją intensywności dawki – IMRT. Umożliwia ona dostosowanie wielkości dawki do biologicznych właściwości nowotworu w różnych obszarach (np. inna dawka w centrum, inna na obrzeżach). Rozwinięto również brachyterapię, polegającą na implantacji materiałów promieniotwórczych bezpośrednio do guza. Niekiedy w celu zwiększenia dawki skierowanej na sam guz nowotworowy stosuje się brachyterapię w połączeniu z teleterapią. Nowym podejściem jest stosowanie radioterapii naprzemiennie z chemioterapią, zwłaszcza w przypadkach bardziej zaawansowanych nowotworów gardła górnego i środkowego. Radioterapię stosuje się obecnie jako metodę samodzielną albo w skojarzeniu z operacją lub chemioterapią.

W chemioterapii stosuje się cisplatynę, karboplatinę, metotreksat, ifosfamid, bleomycynę, fluorouracyl oraz taksany. U około 15–30% chorych można uzyskać krótkotrwały efekt, stosując pojedynczy cytostatyk. Kojarzenie leków zwiększa skuteczność terapii. Synergiczne działanie cisplatyny i fluorouracylu (PF) podawanego we wlewie ciągłym jest obecnie najbardziej skuteczne; reaguje na takie leczenie ok. 50% chorych.

Nowe strategie leczenia skojarzonego to:

1) chemioterapia indukcyjna polegająca na zastosowaniu kursów leczenia chemicznego przed operacją lub napromienieniem,

2) naprzemiennie stosowanie chemioterapii z radioterapią,

3) chemioterapia adiuwantowa (uzupełniająca) po wyleczeniu miejscowym.

Randomizowane badania kliniczne nad zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii cisplatyną z następczym napromienianiem wykazały, że takie postępowanie pozwala zachować krtań, którą inaczej trzeba by usunąć. W leczeniu raka krtani stwierdzono wyraźną korzyść łącznego stosowania radioterapii i cisplatyny. U 88% chorych pozwoliło to na zachowanie krtani w ciągu dwu lat obserwacji i na zmniejszenie o 50% liczby wykonywanych laryngektomii.

Standardem staje się stosowanie chemioterapii i programu PF (dożylne wlewy cisplatyny i fluorouracylu) naprzemiennie z radioterapią w leczeniu raków orogardła. W zaawansowanych rakach nosogardła metoda ta okazała się bardziej skuteczna niż samo napromienianie. Toksyczność takiego leczenia jest jednak znaczna i nie wszyscy chorzy się do niego kwalifikują.

Badane są nowe sposoby leczenia, jak stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, antagonistów receptorów EGF (epidermal growth factor – nabłonkowy czynnik wzrostu), inhibitorów cykliny D, przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych przeciwko receptorom EGF i innych czynników molekularnych blokujących receptory EGF.

Skuteczność leczenia NGS zwiększa się bardzo wolno. Dalsze badania molekularne, postęp w rozpoznawaniu, optymalizacji wskazań i leczenia skojarzonego wymagają ścisłej współpracy wielu specjalistów. ●

RAK JAMY USTNEJ I GARDŁA

dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY AND PHARYNX

The oral cavity is the most common site for squamous carcinomas of the head and neck. The tonsils and base of the tongue are most often sites cancers development of oropharynx. It is well known that alcohol and tobacco are main risk factors of the upper respiratory and upper digestive tract carcinoma development. In general T1 or T2 carcinoma of the oral cavity oropharynx and hypopharynx can be treated equally well with surgery or radiation therapy. In most patients with advanced T3 or T4 tumors combined therapy (surgery and postoperative radiation) gives better chance to cure. The author presents basic knowledge and her own experience relative to above problem.

(Mag. ORL, 2004, III, 2, 41-44)

KEY WORDS: head and neck cancer – oral cavity, pharynx

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

RAK JAMY USTNEJ

Pod względem częstości występowania jest to w Polsce drugi po raku krtani nowotwór złośliwy rejonu głowy i szyi. W Stanach Zjednoczonych zajmuje pod tym względem 6 miejsce wśród wszystkich nowotworów. W ponad 95% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy o różnym stopniu dojrzałości. Występuje przeważnie u osób palących tytoń (papierosy, fajka), żujących tytoń i pijących alkohol w nadmiernych ilościach. Udowodnione jest synergistyczne działanie kancerogenne tych dwóch czynników.

Ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej u osób palących jest 7 razy wyższe niż u osób niepalących oraz 6 razy wyższe u osób pijących alkohol w porównaniu z niepijącymi, a zwiększa się 15-krotnie u osób palących i pijących. U około 40% chorych, zwłaszcza u tych, którzy nie zaprzestali palenia papierosów po leczeniu raka jamy ustnej, rozwija się drugie ognisko pierwotne raka w rejonie górnych dróg oddechowych i układu pokarmowego (gardło dolne, płuca, krtień, gardło środkowe, przełyk).

Za czynniki ryzyka uważa się również przewlekłe drażnienie błon śluzowych (złe protezy, stany zapalne, zakażenie HPV), brak higieny jamy ustnej oraz występowanie stanów przednowotworowych: leukoplakii i erytroplakii. Leukoplakia (biała plama) jest klinicznym określeniem rozrostu nabłonka wielowarstwowego płaskiego, który ulega rogowaceniu. W około 5–10% przypadków leukoplakii dochodzi do przemiany złośliwej. Erytroplakia (czerwona plama) występuje rzadko, poza zanikiem błony śluzowej i ścięciem nabłonka wielowarstwowego płaskiego występują w nim cechy dysplazji dużego stopnia. Erytroplakia w około 40% przypadków ulega przemianie złośliwej, a w wielu przypadkach trudno odróżnić erytroplakię od raka *in situ*.

W jamie ustnej wyróżnia się następujące okolice: wargi, język (2/3 przednie), dno jamy ustnej, dziąsła, błona śluzowa policzków, trójkąt zatrzonowcowy, podniebienie twarde. Rak najczęściej dotyczy wargi dolnej, języka, dna jamy ustnej, błony śluzowej policzka, trójkąta zatrzonowcowego, dziąsła.

Początkowo nieuchwytnie objawy opóźniają zgłoszenie się chorego do lekarza. Stały ból, szcze-

kościsk, krwawienie z jamy ustnej, ślinotok, nieprzyjemny zapach z ust, wyraźnie widoczny guz to najczęściej przyczyny pierwszej wizyty.

Diagnostyka raka jamy ustnej obejmuje: badanie kliniczne, histopatologiczne oraz radiologiczne.

Badanie kliniczne – w zależności od umiejscowienia nowotworu, widoczne są: powierzchowne białe naloty, niewielkie zgrubienia i uwypuklenia o gładkiej powierzchni (błona śluzowa policzków), niegojące się owrzodzenia (język, dno jamy ustnej), egzofityczne, wolno rosnące guzki o wałowatych brzegach, często z owrzodzeniem (czerwień wargowa). Rak jamy ustnej często rośnie naciekająco w głąb tkanek, nie dając na powierzchni widocznych zmian, dlatego tak bardzo ważne jest badanie palpacyjne, podczas którego można określić głębokość jego naciekania. Dość wcześnie pojawiają się przerzuty do węzłów chłonnych podbródkowych i podżuchwowych. W raku przedniej części języka, dna jamy ustnej i trójkąta zatrzonowcowego u 35–40% chorych stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych podczas pierwszego badania chorego (węzły I, II i III poziomu), u około 15% chorych przerzuty występują obustronnie.

Badanie histopatologiczne pobranego wyścinka z guza jest niezbędne przed postawieniem rozpoznania i podjęciem decyzji o leczeniu.

Badania radiologiczne. Tomograficzne badanie komputerowe pozwala na dokładne określenie rozległości nowotworu, jego penetracji do sąsiednich tkanek oraz do kości żuchwy czy podniebienia. Uwidacznia również powiększone węzły chłonne i ich stosunek do naczyń. Rezonans magnetyczny jest przydatny w obrazowaniu naciekania tkanek miękkich, na przykład języka.

Leczenie

Przy wyborze metody leczenia należy brać pod uwagę 1) cechy guza: umiejscowienie, wielkość, obecność przerzutów w węzłach szyjnych, dojrzałość histologiczną, naciekanie okolicznych tkanek, zwłaszcza kości, 2) cechy dotyczące chorego: wiek, stan ogólny, a przede wszystkim, 3) zgodę chorego na zaproponowane leczenie. Należy choremu dokładnie wyjaśnić, jaki będzie zakres usunięcia tkanek i możliwości ich rekonstrukcji. Często chorzy od razu rezygnują z leczenia operacyjnego, bez chęci zrozumienia zasad i odległych wyników leczenia. Istotne jest także doświadczenie zespołu chirurgów, umiejętności w zakresie rekonstrukcji tkanek, możliwości protezowania chorych, wreszcie dobra współpraca z ośrodkiem onkologicznym prowadzącym radioterapię i chemioterapię.

Głównym postępowaniem u chorych na raka jamy ustnej jest leczenie operacyjne i radioterapia, zastosowane jako samodzielne metody lub w skojarzeniu. W nowotworach o zaawansowaniu, które uniemożliwia leczenie radykalne, stosuje się radioterapię. Powodzenie leczenia chirurgicznego w dużym stopniu zależy od prawidłowego zakwalifikowania chorego, możliwości współpracy z nim w okresie pooperacyjnym oraz od techniki samej operacji. Okres pooperacyjny, w którym niezmiernie ważne jest dbanie o higienę jamy ustnej, prawidłowe odżywianie chorego, leczenie chorób ogólnych (np. cukrzycy), ma znaczący wpływ na gojenie się rany czy to przez ziarninowanie, czy przyjęcie zastosowanych przeszczepów tkanek. Złe gojenie może być przyczyną powstania przetoki.

Rak wargi. W leczeniu małych guzów (poniżej 0,5 cm) stosuje się kriodestrukcyjną lub chirurgiczną wycięcie. Raki T1 (do 2 cm) usuwa się chirurgicznie lub napromienia, guzy T2, T3 i T4 o wielkości ponad 2 cm leczy się chirurgicznie (częściowe usunięcie wargi z jednoczesną rekonstrukcją), a w przypadkach nieoperacyjnych napromienianiem. Spośród wielu metod rekonstrukcji wargi najczęściej stosuje się płaty Karpanzica i Abbe-Estlandera. Przyjmuje się, że ubytki wargi mniejsze niż 1/2 szerokości można zamykać pierwotnie, ubytki większe (od 1/2 do 3/4 szerokości wargi) wymagają rekonstrukcji z użyciem tkanek z sąsiedztwa. Po usunięciu całej wargi dolnej, często z fragmentem żuchwy, do rekonstrukcji ubytków tkanek stosuje się coraz częściej wolne płaty z mikrozespoleniem naczyniowym oraz płaty uszypułowane.

Wyniki leczenia zależą od zaawansowania nowotworu. Gdy guz nie przekracza 2 cm, wyleczenie określa się na 90%, guz wielkości od 2 do 4 cm jest wyleczalny w około 60% przypadków, przy guzach powyżej 4 cm szanse wyleczenia określa się na około 40%.

Rak 2/3 przednich języka i dna jamy ustnej. Guz T1 umiejscowiony na bocznej powierzchni języka lub w dnie jamy ustnej najlepiej usunąć z marginesem tkanek zdrowych (ok. 1 cm). Guzy o zaawansowaniu T2, T3 i T4 wymagają rozległej operacji, najczęściej z usunięciem węzłów chłonnych szyi i z uzupełniającą radioterapią. Guzy o małym zaawansowaniu (T1, wczesne T2 nienaciekające w głąb tkanek) usuwa się z dościa przez jamę ustną. Umiejscowienie guza języka w pobliżu linii środkowej jest wskazaniem do zastosowania brachyterapii. Naciekanie żuchwy, występowanie przerzutów w węzłach chłonnych są wskazaniem do pierwotnego leczenia chirurgicznego. Usunięcie zaawansowanego

guza języka lub dna jamy ustnej wymaga wykonania mandibulotomii przyśrodkowej z zaoszczędzeniem żuchwy lub z usunięciem jej fragmentu. Po operacjach usunięcia połowy lub więcej języka, tkanek z dna jamy ustnej, czasami fragmentu żuchwy – ubytek tkanek zamyka się płatami uszypułowanymi lub płatami wolnymi z mikrozespoleniem naczyniowym. Nie zawsze udaje się uzyskać zgodę chorych na rozległą operację jako pierwsze leczenie, zwykle wybierają oni radioterapię.

Rak błony śluzowej policzka najlepiej usunąć chirurgicznie, ranę zszyc lub pozostawić do zagojenia przez ziarninowanie. Duże zmiany penetrujące do ślinianki przyusznej lub zatoki szczękowej wymagają rozległych operacji z rekonstrukcją lub są leczone napromienianiem.

Rak trójkąta zatrzonowcowego nawet we wczesnej postaci ma tendencję do naciekania żuchwy i języka. Rzadko rozpoznaje się w tej okolicy małe guzy, które najlepiej wyciąć z dojścia przez jamę ustną. Guzy zaawansowane wymagają wykonania mandibulektomii z odpowiednią rekonstrukcją tkanek i uzupełniającej radioterapii.

Rak podniebienia twardego i dziąsła występuje rzadko. Najlepszym leczeniem jest chirurgiczne usunięcie guza. W przypadkach zaawansowanych, gdy nowotwór wnika do zatoki szczękowej, czasem trudno określić jego punkt wyjścia. Ważne jest ustalenie, czy nowotwór niszczy kość, gdyż w tych przypadkach konieczna jest współpraca z protetykiem szczękowo-twarzowym w celu wykonania protezy podniebienia, którą zakłada się choremu bezpośrednio po operacji.

Odsetek wyleczeń chorych z małymi, powierzchownie rosnącymi nowotworami wynosi około 75%, raki zaawansowane (T3, T4) z przerzutami do węzłów chłonnych zmniejszają odsetek wyleczeń do 30–35%.

RAK GARDŁA

Gardło dzieli się na trzy części: ustną (oro-gardło, gardło środkowe), nosową (nosogardło), krtaniową (gardło dolne). Nowotwory złośliwe najczęściej dotyczą części ustnej i stanowią 0,9% wszystkich nowotworów złośliwych.

W **części ustnej gardła** wyróżnia się następujące okolice: podniebienie miękkie, nasada języka, migdałki podniebienne, tylna ściana gardła. Rak płaskonabłonkowy najczęściej rozwija się w migdałkach podniebiennych i nasadzie języka, stanowi około 90% nowotworów złośliwych tej okolicy. Tak jak w przypadku raka jamy ustnej, głównymi czynnikami ryzyka są palenie

papierosów i nadużywanie alkoholu, istnieje również duża skłonność do rozwijania się druzgich ognisk raków.

Najczęstszymi objawami choroby są dysfagia i ból, który często promieniuje do ucha. W zaawansowanej chorobie pojawia się szczękocisk, ślinotok, krwawienia. Zdziwiający jest fakt, że chorzy pomimo ogromnych dolegliwości bólowych i znacznych trudności z jedzeniem (w większości są w stanie skrajnego niedożywienia) zgłaszają się do lekarza dopiero po kilku miesiącach cierpień. U 60% chorych pierwszym zauważalnym objawem raka jest przerzut do węzłów chłonnych szyi.

W badaniu klinicznym stwierdza się egzofityczny lub endofityczny wzrost guza. W każdym przypadku konieczne jest badanie palpacyjne, zwłaszcza nasady języka. Często pogrubienie i asymetria nasady języka są powierzchownymi objawami głębokiego nacieku.

Badania radiologiczne są pomocne w ustaleniu rozległości raka. Tomograficzne badanie komputerowe wykonuje się w każdym przypadku oceny nacieczenia kości, badanie za pomocą rezonansu magnetycznego jest niezastąpione w diagnostyce raka nasady języka i tylnej ściany gardła (ocena przestrzeni przedkręgosłupowej).

W leczeniu stosuje się chirurgię, radioterapię, chemioterapię, najczęściej w skojarzeniu. Przyjęta w naszym ośrodku zasada polega na stosowaniu radykalnej radioterapii ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych szyi. W przypadku raka nasady języka można zastosować brachyterapię. Leczenie operacyjne stosuje się w celu usunięcia w niektórych przypadkach węzłów chłonnych (o średnicy powyżej 3 cm) i w przypadku niepowodzenia radioterapii ogniska pierwotnego. Inną metodą jest stosowanie chirurgii w przypadkach raków wczesnych i zaawansowanych i następczej radioterapii w nowotworach T3 i T4. Należy pamiętać, że raki tej okolicy dość wcześnie naciekają tkanki w głębi, podśluzówkowo, nie są wyraźnie ograniczone, co zwiększa ryzyko nieradykalnego usunięcia guza lub też znacznego poszerzenia zakresu usuwanych tkanek. W tej sytuacji niezbędne jest przeprowadzenie jednocześnie operacji rekonstrukcyjnej.

Chirurgiczne usuwanie raków tej części gardła wykonuje się przez jamę ustną, gdy są to niewielkie, powierzchowne guzy, oraz przez rozszczepienie żuchwy lub przez gardło (faryngotomia przezgnykowa lub boczna).

Wyniki leczenia raków części ustnej gardła niezależnie od metod wynoszą od 30–45% przeżyć pięcioletnich. Występowanie przerzu-

tów w węzłach chłonnych zmniejsza odsetek przeżyć do 20%.

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych 0,3% spotyka się w **części nosowej gardła**. Wśród czynników etiologicznych wymienia się czynniki genetyczne, środowiskowe, zakażenie wirusem Epsteina i Barr. Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy rogowaciejący i nierogowaciejący oraz rak nieodróżnicowany (transitional cell ca i *lymphoepithelioma*). Raki nieodróżnicowane rosną agresywnie i wczesnie dają przerzuty do węzłów chłonnych, u 50% chorych jest to pierwszy objaw choroby.

Dolegliwości zależą od sposobu wzrostu nowotworu, dotyczą zaburzeń drożności nosa, jednostronnych zaburzeń słyszenia, dolegliwości związanych z naciekaniem podstawy czaszki i porażeniem nerwów czaszkowych.

Jeśli rak rośnie egzofitycznie, można zidentyfikować masy guza w badaniu pośrednim lub bezpośrednim. Wzrost endofityczny często uniemożliwia uwidocznienie guza.

Badania radiologiczne (TK i MR) są niezbędne do ustalenia rozległości guza i penetracji do sąsiednich struktur, na przykład do jamy czaszki.

Leczeniem z wyboru raków nosogardła jest radioterapia, w niektórych przypadkach skojarzona z chemioterapią. Leczenie chirurgiczne stosuje się w celu usunięcia węzłów chłonnych i w niektórych przypadkach niepowodzeń radioterapii.

Okres pięcioletnich przeżyć wynosi około 20–30%.

Rak gardła dolnego stanowi około 0,4% wszystkich nowotworów złośliwych. W ponad 95% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy. W gardle dolnym wyróżnia się trzy okolice: zachyłek gruszkowaty, okolicę zapierścieną, ścianę tylną. Rak najczęściej rozwija się w zachyłku gruszkowatym.

Czynnikami ryzyka są palenie papierosów i nadużywanie alkoholu.

Raki w tej części gardła szybko naciekają okoliczne tkanki i przestrzenie, szerzą się podśluzówkowo. Jedynie rak tylnej ściany gardła wykazuje mniejszą agresywność. Dolegliwości zgłaszane przez chorego świadczą o znacznym zaawansowaniu choroby. Są to trudności w połykaniu, ból, postępujące zmniejszenie masy ciała, chrypka, krwioplucie.

W badaniu klinicznym, we wczesnym stadium guza często jest on przeoczany. Egzofityczne naciekanie i wypełnianie zachyłku gruszkowatego, naciekanie krtani czy ust przełyku to obraz raka znacznie zaawansowanego. Ponad

70% chorych zgłasza się w III i IV stopniu zaawansowania choroby. U 60% chorych stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych podczas pierwszego badania.

Z badań radiologicznych konieczne są badania kontrastowe przełyku, RTG klatki piersiowej (przerzuty do węzłów w śródpiersiu), TK lub MR. Bez ich wykonania nie jest możliwe podjęcie decyzji o leczeniu.

Spośród wszystkich raków w obrębie głowy i szyi najgorzej rokuje rak gardła dolnego.

Podstawowym problemem w podejmowaniu decyzji o metodzie leczenia jest wyważenie wszelkich czynników mających wpływ na osiągnięcie wyleczenia. Z jednej strony bierze się pod uwagę jak najmniejsze ryzyko metody leczenia, poprawę jakości życia chorego, z drugiej zaś fakt, że zaawansowane raki wymagają rozległych operacji, rokowanie nie jest dobre, metody leczenia nie zawsze akceptowane przez chorego. Leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne skojarzone z radioterapią. Znaczne zaawansowanie raków powoduje, że wykonywane operacje są bardzo rozległe, powodują utratę krtani i częściowo lub całkowicie gardła i szyjnej części przełyku, z jednoczesną rekonstrukcją drogi pokarmowej (płaty uszypułowane, płaty wolne z mikrozespoleniem, autoprzeszczep fragmentu jelita z mikrozespoleniem naczyniowym). Chorzy nie zawsze decydują się na leczenie chirurgiczne. Innym sposobem leczenia, oszczędzającym krtań, jest radioterapia, często w skojarzeniu z chemioterapią, kiedy to chirurgię pozostawia się jako leczenie ratujące.

Wyniki leczenia, niezależnie od stosowanej metody, to około 30% przeżyć dwuletnich. ●

PIŚMIENNICTWO

- Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C. R. (1999) Choroby uszu, nosa i gardła. BEL CORP Scientific Publications, 374-385, 431-433.
- Close L.G., Larson D.L., Shah J.P. (1998) Essentials of head and neck oncology. Thieme, New York, 178-211.
- Gluckman J., Gullane P., Johnson J. (1996) Praktyczne postępowanie w guzach głowy i szyi. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 79-130, 169-182.
- Kowalik S., Halczy-Kowalik L. (2001) Rak jamy ustnej. Wyd. PAM, Szczecin.
- Neel H.B., Slavit D.H. (1993) Nasopharyngeal cancer. W: Bailey B.J. (red.) Otolaryngology-head and neck surgery. Lippincott, Philadelphia, 1257-73.
- Seiden A.M., Tami T.A., Pensak M.L., Cotton R.T., Gluckman J.L. (2002) Otolaryngology. The essentials. Thieme, New York, 145-160.
- Shah J.P. (2001) Cancer of the head and neck. BC Decker Inc., 100-155.
- Spiro J.D., Spiro R.H. (1989) Carcinoma of the tonsillar fossa. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 115, 1186-1189.

LECZENIE ZACHOWAWCZE CHORYCH NA RAKA JAMY USTNEJ I GARDŁA – współczesne możliwości i perspektywy

dr hab. med. Andrzej Kawecki

CONSERVATIVE TREATMENT FOR CANCER OF THE ORAL CAVITY AND PHARYNX: CURRENT PRACTICE AND FUTURE PERSPECTIVES

Surgery and/or conventionally fractionated radiotherapy are traditional methods of choice in the treatment for head and neck cancer. Those methods are sufficient in early stages of cancer. However in loco-regionally advanced cases results of surgery and/or conventional radiotherapy are poor. New strategies of conservative treatment include mainly combined radiotherapy and chemotherapy as well unconventional fractionations schedules of radiotherapy. Recent clinical trials and meta-analysis suggest that probably the most effective method of treatment for locally advanced head and neck cancer is concomitant radiotherapy. In this article a critical overview of the theoretical basis and results of clinical trials on radiochemotherapy as well as other methods of treatment were done. Future perspectives for improvement of the head and neck cancer management were also discussed.

(Mag. ORL, 2004, III, 2, 45-57)

KEY WORDS: cancer of oral cavity, pharynx; radiotherapy, chemotherapy

PRACA RECENZOWANA

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Kierownik: dr hab. med. Andrzej Kawecki
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa

Tradycyjnymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. Taka strategia jest skuteczna i współcześnie uważana za wystarczającą w przypadku większości chorych z rakiem w niskim stopniu klinicznego zaawansowania, przez co należy rozumieć T1-2N0-1 wg klasyfikacji TNM (Jassem i Kawecki 2003). W wyższych stopniach zaawansowania, T3-4 i/lub N2-3, które dotyczą większości tych chorych, ryzyko niewyleczenia lub nawrotu loko regionalnego przekracza 60% (Vokes i in. 1993). Dodatkową przyczyną niepowodzeń są przerzuty odległe, których prawdopodobieństwo wzrasta wprost proporcjonalnie do stopnia zaawansowania nowotworu, głównie w zakresie cechy N. Przerzuty odległe występują u ok. 10–25% chorych, ale należy zaznaczyć, że w przypadku raka nosowej części gardła obserwuje się je znacznie częściej i ich odsetek sięga 40% (Vokes i in. 1993, Tobias 1994).

Złe wyniki leczenia chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi powodują konieczność poszukiwania i wdrażania do praktyki klinicznej bardziej agresywnych metod postępowania terapeutycznego. Rozwój chirurgii w tym zakresie opiera się przede wszystkim na wdrażaniu nowoczesnych technik rekonstrukcyjnych, co skutkuje możliwością bardziej rozległych resekcji. Dzięki postępowi chirurgii rekonstrukcyjnej ulegają rozszerzeniu wskazania do zabiegów ratujących, możliwe jest także stosowanie bardziej radykalnych resekcji, ale z zapewnieniem korzystnego efektu kosmetyczno-funkcjonalnego, w ramach leczenia pierwotnego. W ciągu ostatnich dziesięcioleci dokonał się również istotny

postęp w zakresie zachowawczych metod leczenia (Vokes i in. 1993, Tobias 1994, Al-Sarraf 2002). Celem wprowadzania do praktyki nowych strategii postępowania zachowawczego jest z jednej strony poprawa wskaźników wyleczeń loko regionalnych i czasu przeżycia całkowitego, z drugiej zaś ograniczenie wskazań do okaleczających zabiegów operacyjnych (leczenie oszczędzające narządy). Główne kierunki badań klinicznych dotyczących leczenia zachowawczego obejmują kojarzenie radioterapii i chemioterapii oraz zwiększanie efektywności napromieniania poprzez niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki lub wdrażanie nowoczesnych technik, takich jak radioterapia konformalna czy też intensywna modulacja dawki.

KOJARZENIE RADIOTERAPII I CHEMIOTERAPII

Badania kliniczne nad kojarzeniem radioterapii i chemioterapii u chorych na raka narządów głowy i szyi trwają od lat 70. W minionym okresie poglądy na skuteczność takiej metody postępowania zmieniały się od optymistycznych po skrajnie pesymistyczne. Współcześnie uważa się, że łączenie tych metod w wielu przypadkach zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia loko regionalnego, a także wydłuża czas przeżycia całkowitego (Al-Sarraf 2002). Radioterapię i chemioterapię można stosować sekwencyjnie (najczęściej jest to chemioterapia neoadiuwantowa przed planowanym napromienianiem) lub jednocześnie. Każda z tych metod ma swoje zalety i wady.

Stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej przed planowanym napromienianiem ma długą historię, ponieważ była to pierwsza strategia leczenia skojarzonego z wykorzystaniem obu metod. Przesłanki teoretyczne sugerujące celowość jej zastosowania zakładały uzyskanie regresji nowotworu, a w efekcie poprawę jego unaczynienia i zwiększenia utlenowania komórek nowotworowych, co mogłoby skutkować korzystną modyfikacją działania promieniowania jonizującego. Hipoksja jest uznanym czynnikiem limitującym odpowiedź komórek nowotworowych na napromienianie. Kolejną przesłanką było prawdopodobieństwo uzyskania prostego efektu addytywnego w efekcie kojarzenia chemio- i radioterapii, co potencjalnie miałyby

zwiększać prawdopodobieństwo wyleczenia loko regionalnego. Wreszcie zakładano wystąpienie przestrzennego współdziałania cytostatyków i napromieniania, przez co należy rozumieć zniszczenie subklinicznych ognisk nowotworu znajdujących się poza objętością napromienianą.

Niektórzy autorzy podkreślali, że skutkiem chemioterapii indukcyjnej może być poprawa sprawności i stanu odżywienia chorych przed napromienianiem dzięki uzyskaniu regresji guza, a w następstwie tego zmniejszenie dolegliwości powodowanych chorobą nowotworową. Takie założenie jest bardzo dyskusyjne, ponieważ chemioterapia z kolei cechuje się działaniami niepożądanymi negatywnie wpływającymi na stan ogólny chorego.

Chemioterapia indukcyjna budzi również zastrzeżenia teoretyczne wynikające z wiedzy na temat radiobiologii. Sekwencyjne stosowanie cytostatyków i napromieniania wydłuża całkowity czas leczenia, a tym samym zwiększa ryzyko nasilonej repopulacji komórek nowotworowych w trakcie radioterapii, co w efekcie prowadzi do niepowodzenia leczenia. Ryzyko repopulacji jest wprost proporcjonalne do czasu trwania chemioterapii i czasu pomiędzy zakończeniem ostatniego kursu leczenia a wdrożeniem radioterapii. Ponadto w trakcie chemioterapii może dojść do wytworzenia oporności komórek nowotworowych na cytostatyki. Komórki takie mogą się również cechować opornością na promieniowanie jonizujące.

Teoretyczne zastrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w wynikach prób klinicznych, jakkolwiek efekty II fazy nierandomizowanych badań były zachęcające. Odsetek obiektywnych reakcji terapeutycznych na chemioterapię zazwyczaj przekraczał 50–60%. Obserwowano również wysokie odsetki całkowitych regresji raka po napromienianiu. Niestety, wyniki te nie znalazły potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, porównujących sekwencyjną radiochemioterapię z wyłącznym napromienianiem. Praktycznie żadne z doświadczeń nie wykazało zwiększenia liczby wyleczeń loko regionalnych ani też przeżyć całkowitych w grupach chorych leczonych z udziałem chemioterapii neoadiuwantowej (Jassem i Bartelink 1995). Wyjątek stanowią badania Paccagnelli i in., w których w wyselekcjonowanej grupie chorych stwierdzono znamienny statystycznie zysk terapeutyczny po jej zastosowaniu (Paccagnella i in.

1994). Poprawę wskaźnika przeżyć bez objawów nowotworu wykazano również w badaniach INCSG, które jednak dotyczyły wyłącznie chorych na raka nosowej części gardła, a więc nowotworu o odmiennym przebiegu klinicznym niż pozostałe raki narządów głowy i szyi (International Nasopharynx Cancer Study Group 1996). W badaniach tych nie obserwowano jednak zwiększenia liczby przeżyć całkowitych.

Próby zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej w leczeniu oszczędzającym krtań, pomimo początkowego entuzjazmu, przyniosły kontrowersyjne wyniki odległe (Induction chemotherapy... 1991, Lefebvre 1996, Richard 1998). Wnioski wynikające z badań klinicznych znalazły potwierdzenie w przeprowadzonych w drugiej połowie lat 90. trzech niezależnych metaanalizach. Stwierdzono w nich, że chemioterapia neoadiuwantowa w porównaniu z radioterapią jako metodą wyłączną skutkuje poprawą w zakresie odległych przeżyć całkowitych o zaledwie 1–2%, co oczywiście nie stanowi różnicy znamiennej statystycznie (Munro 1995, El Sayed i Nelson 1996, Pignon i in. 1997). Nieco nadziei pozostawia jedynie metaanaliza Pignon i in., w której wykazano, że gdy chemioterapia indukcyjna była oparta na cisplatynie, to poprawa przeżyć całkowitych wynosiła 5%, co okazało się wartością istotną statystycznie (Pignon i in. 1997).

Pomimo negatywnych wyników randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz, chemioterapia neoadiuwantowa dla wielu lekarzy pozostaje atrakcyjną i często wykorzystywaną w praktyce klinicznej metodą leczenia chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi (Harari 1997). Przyczyną tego jest bez wątpienia prostota metody, zazwyczaj dobra tolerancja i zachęcające, z subiektywnego punktu widzenia, odsetki regresji raka po chemioterapii. Również z badawczego punktu widzenia radiochemioterapia sekwencyjna stwarza perspektywę na przyszłość, jako metoda wykorzystująca potencjalnie bardziej aktywne leki nowych generacji czy też jako metoda kojarzona z jednoczesną radiochemioterapią w celu nasilenia efektu współdziałania przestrzennego (Mantz i in. 2001, Machtay i in. 2002).

Współcześnie najbardziej obiecującą sekwencją kojarzenia radio- i chemioterapii jest jednoczesne stosowanie obu metod. Teoretyczne założenia uzasadniające jednoczesną radiochemioterapię bazują na kilku przesłankach (Tan-

nock 1996). Pierwsza z nich to prosty addytywny efekt cytotoksyczny chemioterapii i napromieniania, powodujący szybszą regresję guza i jeszcze w trakcie takiego leczenia poprawę utleniania komórek nowotworowych, co może zwiększyć skuteczność promieniowania jonizującego. Ponadto większość cytostatyków wykorzystywanych w ramach leczenia może powodować hamowanie naprawy uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych powstałych pod wpływem napromieniania, co się przekłada na zwiększenie skuteczności radioterapii. Jest to bardzo istotny element współdziałania obu metod, niewykluczone że najważniejszy spośród omawianych. Kolejna przesłanka to oddziaływanie niektórych cytostatyków na komórki źle utlenowane lub znajdujące się w promienioopornych fazach cyklu komórkowego, wobec których skuteczność radioterapii jest ograniczona. Ponadto chemioterapia może ograniczać, w mechanizmie bezpośredniego działania cytotoksycznego, występującą w drugiej fazie napromieniania repopulację komórek klonogennych. Niektóre z cytostatyków, jak np. paklitaksel, powodują dystrybucję komórek nowotworowych do wrażliwych na promieniowanie jonizujące faz cyklu komórkowego. Możliwy jest również efekt bezpośredniego uwrażliwienia komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące, aczkolwiek nie jest to działanie jednoznacznie udowodnione. Wreszcie, jak w każdej sekwencji, kojarzenie radio- i chemioterapii zakłada współdziałanie przestrzenne obu metod i likwidowanie subklinicznych ognisk nowotworu umiejscowionych poza objętością napromienianą.

Wyższość jednoczesnej radiochemioterapii nad sekwencyjną polega przede wszystkim na tym, że nie wydłuża ona okresu całkowitego leczenia, które to pociąga za sobą takie konsekwencje, jak ograniczenie ryzyka repopulacji i wytworzenie oporności na napromienianie. Jednak jednoczesna radiochemioterapia ma również swoje wady. Najważniejsza z nich to znaczna wczesna toksyczność leczenia, która może skutkować koniecznością nieplanowanych przerw w radioterapii, co wydłuża czas leczenia i w efekcie niweluje zysk terapeutyczny. Wczesna toksyczność wiąże się również z ryzykiem nasilenia działań niepożądanych w stopniu zagrażającym życiu chorego. Kolejny problem to ograniczona skuteczność chemioterapii w likwidowaniu subklinicznych przerzutów odległych,

co jest wynikiem podawania relatywnie małych skumulowanych dawek cytostatyków w trakcie napromieniania. Stąd wspomniana uprzednio i pozostająca w fazie badań klinicznych koncepcja kojarzenia radiochemioterapii jednoczesnej i sekwencyjnej.

Potencjalną skuteczność radiochemioterapii jednoczesnej potwierdzają wyniki randomizowanych badań III fazy porównujących tę metodę z wyłącznym napromienianiem. W latach 80. radioterapię najczęściej kojarzono ze stosowanymi w formie monoterapii takimi lekami, jak 5-fluorouracyl czy metotreksat. W dwóch spośród randomizowanych doświadczeń przeprowadzonych w tamtym okresie wykazano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie przeżycia bez objawów nowotworu i trend do poprawy w zakresie przeżyć całkowitych (Gupta i in. 1987, Browman 1994). W latach 90. zdecydowana większość protokołów z radiochemioterapii jednoczesnej dotyczyła leczenia z zastosowaniem cisplatyny. Praktycznie wszystkie badania opublikowane w ciągu ostatnich lat wykazały po-

prawę w zakresie zarówno przeżyć bez objawów nowotworu, jak i przeżyć całkowitych. W tabeli 1 przedstawiono wyniki doświadczeń III fazy opublikowanych w ciągu ostatnich 7 lat (Jeremic i in. 1997, Al Sarraf i in. 1998, Wendt i in. 1998, Brizel i in. 1998, Calais i in. 1999, Jeremic i in. 2000, Calais i in. 2002, Adelstein i in. 2003, Lin i in. 2003).

Spośród przytoczonych badań trzy dotyczyły wybiórczo chorych na raka nosowej części gardła, a jedno przypadków raka ustnej części gardła (Al Sarraf i in. 1998, Calais i in. 1999, Calais i in. 2002, Lin i in. 2003). W pozostałych materiał kliniczny obejmował szersze spektrum lokalizacji (ustna część gardła, jama ustna, krtań i krtaniowa część gardła). W trzech pracach zastosowano hiperfrakcjonowanie, przede wszystkim w celu poprawy tolerancji leczenia (Wendt i in. 1998, Brizel i in. 1998, Jeremic i in. 2000). Wszystkie przytoczone doświadczenia kliniczne wykazały, że jednoczesna radiochemioterapia, w porównaniu z wyłącznym napromienianiem, skutkuje znamiennej statystycznie poprawą w zakresie za-

Tabela 1. Wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących radiochemioterapię jednoczesną i radioterapię wyłączną

autor	lokalizacja	RT	CT	OS (p na korzyść CRT)	DFS (p na korzyść CRT) PFS
Jeremic (1997)	Or, OC, La, Hy	konw.	cDDP	<0,05	0,04
Al Sarraf (1998)	Na	konw.	cDDP 5-Fu	0,002	0,001
Wendt (1998)	Or, OC, La, Hy	HPFR	cDDP 5-Fu	0,0003	0,004
Brizel (1998)	Or, OC, La, Hy	HPFR	cDDP 5-Fu	0,07 (trend)	0,02
Calais (1999)	Or	konw.	CBDCA 5-Fu	0,02	0,04
Jeremic (2000)	Or, OC, La, Hy	HPFR	cDDP	0,0075	<0,05
Chan (2002)	Na	konw.	cDDP	0,01	NA
Adelstein (2003)	Or, OC, La, Hy	konw.	cDDP	0,014	NA
Lin (2003)	Na	konw.	cDDP	0,022	0,0012

objasnienia skrótów: **RT** – radioterapia, **CT** – chemioterapia, **CRT** – radiochemioterapia, **konw.** – frakcjonowanie konwencjonalne, **HPFR** – hiperfrakcjonowanie, **cDDP** – cisplatyna, **5-Fu** – fluorouracyl, **CBDCA** – karboplatyna, **Or** – ustna część gardła, **OC** – jama ustna, **La** – krtań, **Hy** – krtaniowa część gardła, **Na** – nosowa część gardła, **OS** – przeżycia całkowite, **DFS** – przeżycia bez objawów nowotworu, **PFS** – przeżycia bez progresji, **NA** – nie podane

równy przeżyć bez objawów nowotworu, jak i przeżyć całkowitych. Jednoczesna radiochemioterapia analizowana była również w aspekcie leczenia oszczędzającego krtani. Obecnie w fazie podsumowania są badania US Head and Neck Intergroup, w których porównywano skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii, sekwencyjnej radiochemioterapii oraz wyłącznego napromieniania u chorych na zaawansowanego loko regionalnie raka krtani. Wczesne wyniki opublikowane w roku 2001 wykazują, że jednoczesna radiochemioterapia w porównaniu z pozostałymi dwiema metodami zapewnia znamienne wyższy odsetek przeżyć z zachowaniem narządu oraz w sposób istotny statystycznie wydłuża medianę czasu do wykonania laryngektomii (Forastiere i in. 2001). Jednoczesna radiochemioterapia była również wykorzystywana w ramach leczenia uzupełniającego u chorych po pierwotnych zabiegach operacyjnych. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych niezależnie przez RTOG i EORTC wykazano, że w przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu uzupełniająca jednoczesna radiochemioterapia w porównaniu do wyłącznego napromieniania poprawia wyniki leczenia zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak też przeżycia wolnego od nowotworu (Cooper i in. 2002, Bernier i in. 2001). Wskazania do zastosowania jednoczesnej radiochemioterapii w ramach leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny zostaną przedstawione w dalszej części pracy. Wyniki randomizowanych badań znalazły potwierdzenie w metaanalizach przeprowadzonych w ciągu ostatniego dziesięciolecia. W dwóch pierwszych, z lat 1995 i 1996, opublikowanych odpowiednio przez Munro i El Sayeda wykazano, że radiochemioterapia jednoczesna, u chorych na zaawansowanego loko regionalnie raka narządów głowy i szyi, w porównaniu z wyłączną radioterapią, zwiększa odsetek wieloletnich przeżyć całkowitych o ok. 7–12%, co przy dużym liczebnie materiale okazało się różnicą znamiennej statystycznie (Munro 1995, El Sayed i Nelson 1996). Należy podkreślić, że w przytoczonych metaanalizach nie uwzględniono przedstawionych powyżej doświadczeń klinicznych z ostatnich lat. Cześć spośród tych badań została włączona do analizy Pignon i in. z roku 2000, w której również wykazano istotną statystycznie, wynoszącą 8%, poprawę w zakresie przeżyć całkowitych w przypadku zastosowania radiochemioterapii jednoczesnej

(Pignon i in. 2000). Ostatnią z metaanaliz dotyczącą tego zagadnienia była metaanaliza opublikowana w 2001 r. (Browman i in. 2001). Wykazano w niej, że radiochemioterapia jednoczesna, niezależnie od rodzaju cytostatyków i frakcjonowania radioterapii, skutkuje zwiększeniem odsetka wieloletnich przeżyć o 11% w stosunku do wyłącznego napromieniania. W przypadku gdy napromienianie kojarzone było z cisplatyną, obecnie najbardziej skutecznym spośród rutynowo stosowanych leków, odsetek przeżyć całkowitych zwiększał się o 15%. Oczywiście do wyników metaanalizy, jak do każdej metody opierającej się wyłącznie na statystyce, należy podchodzić krytycznie. Biorąc jednak pod uwagę najnowsze badania kliniczne można stwierdzić, że radiochemioterapia jednoczesna u wielu chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi staje się postępowaniem z wyboru, jakkolwiek wymaga dalszych badań, mających na celu optymalizację tej metody. Perspektywy na przyszłość zostaną omówione w dalszej części pracy.

NIEKONWENCJONALNE FRAKCJONOWANIE DAWKI RADIOTERAPII

Kliniczna adaptacja frakcjonowania odbiegającego od konwencjonalnego (2 Gy dziennie, 5 razy w tygodniu) jest oparta na racjonalnych przesłankach wynikających z badań radiobiologicznych. Obecnie wyróżnia się kilka metod niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki radioterapii. Pierwsza z nich to frakcjonowanie przyspieszone. Podstawowym założeniem tej metody jest skrócenie całkowitego czasu leczenia, przykładowo przez podawanie nie pięciu, a sześciu lub siedmiu dawek frakcyjnych tygodniowo. Skumulowana dawka tygodniowa jest istotnie większa od podawanej w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego. Celem skrócenia całkowitego czasu leczenia jest ograniczenie repopulacji komórek nowotworowych, której ryzyko wzrasta proporcjonalnie do czasu napromieniania, a poprzez to zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia loko regionalnego. W badaniach randomizowanych III fazy dotyczących porównania skuteczności frakcjonowania przyspieszonego i konwencjonalnego wykazano, że frakcjonowanie przyspieszone skutkuje znamienym statystycznie zwiększeniem odsetka wyleczeń miejscowych (Składowski i in. 2000,

Overgaard i in. 2001). Wpływ na zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych wykazano jednakże jedynie w pojedynczych doświadczeniach (Skłodowski i in. 2000).

Drugą metodą niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki jest hiperfrakcjonowanie. Jej założenia polegają na podaniu więcej niż jednej dawki frakcyjnej dziennie, która jest znacząco mniejsza od konwencjonalnej dawki frakcyjnej. Skumulowana dawka tygodniowa przy stosowaniu hiperfrakcjonowania jest zazwyczaj nieco większa od podawanej w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego, ale jest to różnica tak znacząca jak w przypadku frakcjonowania przyspieszonego. Celem hiperfrakcjonowania jest zmniejszenie ryzyka późnych odczynów popromiennych dzięki zastosowaniu małych dawek frakcyjnych, a przez to stworzenie możliwości podania większej dawki całkowitej od podawanej w sytuacji frakcjonowania konwencjonalnego. Badania kliniczne porównujące tę metodę z radioterapią konwencjonalną wykazywały ograniczony zysk terapeutyczny w postaci poprawy wyleczeń loco regionalnych, ale bez wpływu na całkowity czas przeżycia (Horiot i in. 1992). Hiperfrakcjonowanie jest dość często wykorzystywane przy kojarzeniu napromieniania z chemioterapią.

Kolejną metodą niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki poddawaną badaniom klinicznym u chorych na raka narządów głowy i szyi jest przyspieszone hiperfrakcjonowanie, będące kompilacją dwóch poprzednio omówionych schematów. Badania kliniczne dotyczące tej strategii postępowania wykazywały albo korzystny wpływ jedynie w zakresie wyleczenia loco regionalnego, albo brak wpływu na badane zmienne czasu przeżycia (Horiot i in. 1997, Saunders i in. 1996). Podsumowaniem doświadczeń dotyczących niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki napromieniania była metaanaliza opublikowana przez Bourhisa i in. (1997). Wykazano w niej, że niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki w porównaniu do radioterapii konwencjonalnej skutkuje zwiększeniem odsetka wyleczeń loco regionalnych o 7%. Wpływ na przeżycia całkowite wyrażał się zwiększeniem odsetka wieloletnich przeżyć o 3%, co nie stanowiło różnicy znamiennej statystycznie. Opierając się na współczesnej wiedzy można stwierdzić, że celowe są dalsze badania dotyczące tej metody leczenia, a najważniejsze wydaje się określenie grup chorych, którzy

mogą odnieść korzyść terapeutyczną z jej stosowania. Wreszcie istnieją szerokie możliwości wykorzystywania niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki w leczeniu skojarzonym z udziałem chemioterapii.

Postęp w zakresie technik radioterapii

W ciągu ostatnich lat praktycznie standardem w radykalnym napromienianiu większości chorych na raka narządów głowy i szyi stała się konformalna 3D radioterapia. Podstawę tej techniki stanowi planowanie leczenia w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych, co umożliwia precyzyjne dostosowanie objętości napromienianej do nieregularnego kształtu guza lub obszaru elektywnego poddawanej radioterapii. Realizacja radioterapii konformalnej odbywa się poprzez w pełni odtwarzalne pola wlotowe dostosowane kształtem do nieregularnej objętości napromienianej. Dzięki tej technice możliwa jest jednorodna koncentracja dawki w objętości napromienianej przy maksymalnym oszczędzaniu tkanek prawidłowych. Powoduje to możliwość eskalacji dawki napromieniania przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka nasilonych odczynów popromiennych. Radioterapia konformalna zapewnia bezpieczniejsze niż w przypadku konwencjonalnego napromieniania 2D stosowanie bardziej agresywnych strategii leczenia, takich jak niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki czy też kojarzenie radioterapii z chemioterapią. Jeszcze bardziej precyzyjną techniką radioterapii jest, wprowadzane w coraz większej liczbie ośrodków, napromienianie z wykorzystaniem modulacji intensywności wiązki (IMRT).

RAK JAMY USTNEJ

Podstawową metodą leczenia chorych na raka jamy ustnej pozostaje niezmiennie chirurgia. Zakres zabiegów operacyjnych w obrębie ogniska pierwotnego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu (cecha T). We wczesnych przypadkach wystarczające jest wycięcie guza z reprezentatywnym marginesem tkanek prawidłowych, u chorych zaś z rakami w wyższych stopniach zaawansowania niezbędne są rozległe resekcje, często z połowiczną lub częściową mandibulektomią, nierzadko powodujące konieczność jednoczesnej rekonstrukcji

przy użyciu odległych, unaczynionych płatów. Rodzaje zabiegów w zakresie układu chłonnego szyi są uzależnione od cechy N. W przypadku N0 najczęściej rekomendowane jest elektywne wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III po stronie guza. Od zabiegu można bezpiecznie odstąpić jedynie w przypadku bardzo wczesnego miejscowego zaawansowania raka – cecha T1. Obecnie trwają liczne badania nad metodami, które umożliwiłyby odstąpienie od elektywnych operacji układu chłonnego szyi u chorych z N0. Duże nadzieje wiąże się z określaniem węzła wartowniczego i uzależnieniem postępowania od jego stanu, tym niemniej według obecnej wiedzy nie jest to postępowanie standardowe. W przypadku klinicznej cechy N+, czyli występowania przerzutów w węzłach chłonnych, potwierdzonych biopsją aspiracyjną cienkoigłową (BAC), niezbędne jest zmodyfikowane radykalne wycięcie układu chłonnego szyi po stronie zmian. U chorych z cechą N2c, przy stwierdzanych przerzutach do węzłów chłonnych szyi po stronie prawej i lewej, niezbędna jest obustronna operacja układu chłonnego, z tym że konieczne jest oszczędzenie żyły szyjnej wspólnej co najmniej po stronie zmian mniej zaawansowanych.

U większości chorych po leczeniu operacyjnym istnieją wskazania do uzupełniającej radioterapii. Decyzję o konieczności wdrożenia napromieniania uzupełniającego podejmuje się bez wyjątku w oparciu o wynik badania patomorfologicznego, uwzględniający ocenę radykalności resekcji, typ i stopień zróżnicowania raka, rodzaj naciekania oraz ocenę ewentualnych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych szyi, z określeniem stosunku przerzutu do torebki węzła i tkanek otaczających. Precyzyjna ocena patomorfologiczna materiału operacyjnego stanowi niezbędny standard postępowania. Wskazania do uzupełniającej radioterapii obejmują stwierdzenie co najmniej jednego z następujących zjawisk: wątpliwy margines resekcji (naciek w odległości mniej niż 0,3 cm od linii cięcia), małe (G3) zróżnicowanie raka, naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami lub wykrycie choćby pojedynczego przerzutu w węzłach chłonnych. Stwierdzenie nacieku nowotworowego w linii cięcia jest przede wszystkim wskazaniem do radykalizacji zabiegu, jeśli jest to technicznie możliwe. Standardowym postępowaniem uzupełniającym jest napromienianie w warunkach frakcjonowania konwencjonalne-

go 2 Gy 5 razy w tygodniu, do dawki całkowitej 60 Gy. Objętość napromieniana musi uwzględniać anatomiczny zakres jamy ustnej oraz układ chłonny szyi (całość w przypadku cechy pN+; węzły chłonne grup I, II, III w przypadku cechy pN0). Opierając się na wynikach wcześniej przytoczonych badań klinicznych, należy uznać za celowe wyodrębnienie grupy chorych, wobec których standardowe uzupełniające napromienianie jest metodą niewystarczającą. Do czynników wysokiego ryzyka należą: niedostatecznie radykalna resekcja, wystąpienie przerzutów w więcej niż 3 węzłach chłonnych, przekraczanie torebki węzła chłonnego lub małe zróżnicowanie (G3) raka. W tej grupie chorych adekwatnym postępowaniem uzupełniającym jest jednoczesna radiochemioterapia z udziałem cisplatyny podawanej w dawce 100 mg/m² dwu- lub trzykrotnie w trakcie napromieniania. Dawka całkowita powinna wynosić 60 Gy, ale celowe jest zwiększenie dawki skierowanej na obszar wysokiego ryzyka nawrotu do 66 Gy.

Samodzielna radioterapia w postaci leczenia śródtkankowego (brachyterapia) może być alternatywnym postępowaniem wobec zabiegu operacyjnego w przypadku zaawansowania T1N0, pod warunkiem umiejscowienia raka w odległości większej niż 0,5 cm od żuchwy. Brachyterapii nie można rozważać także w przypadku lokalizacji guza w obrębie koniuszka języka. Należy jednak podkreślić, że jest to leczenie kosztowniejsze od chirurgii, która w stopniu zaawansowania T1N0 jest procedurą prostą i niewymagającą długotrwałej hospitalizacji. Wyniki czynnościowe obu metod są porównywalne.

Istotny problem kliniczny stanowią chorzy, którzy z powodu zaawansowania loko regionalnego nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Jeśli dotyczy to chorych o wysokim stopniu sprawności, młodych i bez przeciwwskazań do napromieniania (naciekanie żuchwy jest takim przeciwwskazaniem), można rozważać zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii lub przyspieszonej radioterapii z założeniem radykalnym. U pozostałych chorych w grę wchodzi paliatywne napromienianie, próba chemioterapii lub leczenie objawowe. U niektórych chorych poddawanych chemioterapii w przypadku uzyskania regresji nowotworu można rozważyć radykalizację postępowania i wdrożenie leczenia operacyjnego, aczkolwiek nie jest to leczenie standardowe. Indukcyjna chemioterapia przed

zabiegiem operacyjnym u chorych na raka jamy ustnej pozostaje przedmiotem badań klinicznych, których dotychczasowe wyniki nie są jednoznaczne (Grandi i in. 2003).

RAK NOSOWEJ CZĘŚCI GARDŁA

Leczenie chorych na raka nosowej części gardła polega głównie na napromienianiu oraz radiochemioterapii. Dobór metody uzależniony jest od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu oraz od patomorfologicznego typu raka. W przypadku rozpoznania raka rogowaciejącego, zaliczanego wg obowiązującej klasyfikacji WHO do grupy I, istnieją szerokie wskazania do stosowania radioterapii jako metody wyłącznej. Praktycznie obejmują one chorych z rakiem we wszystkich stopniach klinicznego zaawansowania, jeśli tylko przeprowadzenie napromieniania jest technicznie możliwe, a stopień sprawności umożliwia kwalifikację do leczenia radykalnego. U części chorych z rozpoznaniem raka grupy I wg WHO, zwłaszcza w młodym wieku i ze stopniem sprawności 0–1, w przypadku istnienia czynników wysokiego ryzyka nawrotu lub przerzutów odległych (cecha T3–4 i/lub N2–3), można rozważyć postępowanie bardziej radykalne, czyli jednoczesną radiochemioterapię opartą na cisplatynie. Wreszcie w przypadkach, gdy przeprowadzenie napromieniania jest trudne lub niemożliwe z powodu loko regionalnego zaawansowania raka, celowe jest rozważenie indukcyjnej chemioterapii z włączeniem cisplatyny, a po uzyskaniu regresji nowotworu po 2–4 kursach leczenia – wdrożenie radykalnej radioterapii.

U chorych na raka nosowej części gardła o małym stopniu zróżnicowania (grupa II wg WHO – rak nierogowaciejący lub grupa III wg WHO – rak niezróżnicowany) istnieją szerokie wskazania do jednoczesnej radiochemioterapii. W zasadzie wyłączna radioterapia powinna mieć zastosowanie jedynie u nielicznej grupy chorych z rakiem w stopniu zaawansowania T1N0–1 (jeśli przerzuty w węzłach chłonnych mają średnicę poniżej 4 cm). W takich przypadkach prawdopodobieństwo wyleczenia loko regionalnego jest duże, a liczba niepowodzeń powodowanych przerzutami odległymi relatywnie mała. U wszystkich pozostałych chorych leczeniem z wyboru powinna być jednoczesna radioche-

mioterapia, na której skuteczność wskazują wyniki dotychczasowych badań klinicznych (Al Sarraf i in. 1998, Calais i in. 2002, Lin i in. 2003). Otwartym problemem pozostaje kojarzenie radiochemioterapii jednoczesnej i chemioterapii uzupełniającej, mającej na celu zwiększenie prawdopodobieństwa likwidacji subklinicznych przerzutów poza objętością napromienianą (Al Sarraf i in. 1998). Postępowanie takie zwiększa ryzyko działań niepożądanych, a jego wyższość nad wyłączną radiochemioterapią jednoczesną musi zostać udowodniona w randomizowanych badaniach klinicznych. Jeśli przeprowadzenie radiochemioterapii jednoczesnej jest niemożliwe z uwagi na pierwotne zaawansowanie raka, celowe jest rozważenie indukcyjnej chemioterapii z następczym napromienianiem w przypadku uzyskania regresji nowotworu.

RAK USTNEJ CZĘŚCI GARDŁA

Dobór leczenia u chorych na raka ustnej części gardła pozostaje problemem kontrowersyjnym. W opinii niektórych ośrodków podstawową metodą leczenia jest chirurgia i uzupełniająca radioterapia. W innych ośrodkach przyjmuje się, że najkorzystniejszą metodą jest radioterapia, ewentualnie skojarzona z chemioterapią. Prawdopodobnie skuteczność chirurgii i leczenia zachowawczego jest zbliżona, aczkolwiek nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby wiarygodne i obiektywne porównanie obu metod.

U chorych w stopniu zaawansowania T1–2N0–1 zastosowanie radykalnej radioterapii skutkuje wysokim odsetkiem trwałych wyleczeń. Istnieją jednak wyjątki, w których przeprowadzenie leczenia chirurgicznego z uzupełniającym napromienianiem jest bardziej racjonalne. Dotyczy to chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym, wcale nierzadkim w tej lokalizacji, głównie w obrębie podstawy języka. Z powodu relatywnie małej promienioczułości nowotworów o tym utkaniu, chirurgia powinna być w tych przypadkach postępowaniem z wyboru, uzupełnianym napromienianiem (Jassem i Kawecki 2003).

Znaczne zaawansowanie loko regionalne, T3–4 i/lub N2–3, wymaga postępowania bardziej zindywidualizowanego. Bezsporne wskazania do leczenia chirurgicznego istnieją u chorych

z naciekaniem żuchwy lub rozpoznaniem raka gruczołowego. Chirurgia może być również korzystną metodą u chorych z rakiem płaskonabłonkowym o wysokim stopniu zróżnicowania (G1) z masywnymi (N2-3) przerzutami do węzłów chłonnych szyi. Leczenie chirurgiczne powinno polegać na szerokiej resekcji guza z adekwatnym marginesem z dojścia zewnętrznego poprzez mandibulotomię. W przypadkach bardziej zaawansowanych konieczna jest odcinkowa resekcja żuchwy lub hemimandibulektomia. U większości operowanych istnieją wskazania do jednoczesnej rekonstrukcji z wykorzystaniem odległych, unaczynionych płatów. Zasady operacji węzłów chłonnych szyi są praktycznie identyczne jak u chorych na raka jamy ustnej. Podobnie identyczne są wskazania do zastosowania uzupełniającej radioterapii lub radiochemioterapii. Jednak u większości chorych na raka ustnej części gardła w stopniu zaawansowania T3-4 i/lub N2-3 postępowaniem z wyboru jest leczenie oparte na napromienianiu. Mając na uwadze ograniczoną w tak zaawansowanych przypadkach skuteczność wyłącznej, konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii, opierając się na wcześniej przytoczonych wynikach badań klinicznych można stwierdzić, że adekwatnym postępowaniem terapeutycznym jest w takich sytuacjach radiochemioterapia jednoczesna (Al-Sarraf 2002, Calais i in. 1999). W części ośrodków preferowana jest radioterapia niekonwencjonalnie frakcjonowana, najczęściej przyspieszona. Wybór pomiędzy tymi metodami zależy od doświadczeń danego ośrodka, jednak skuteczność radiochemioterapii jednoczesnej jest lepiej udokumentowana. Jednym z krytycznych elementów leczenia zachowawczego chorych na zaawansowanego raka ustnej części gardła jest uzyskanie wyleczenia w zakresie przerzutów zmienionych węzłów chłonnych szyi. Wiadomo, że prawdopodobieństwo wyleczenia ogniska pierwotnego jest większe niż prawdopodobieństwo wyleczenia przerzutów w węzłach chłonnych. Z tego powodu protokoły leczenia zachowawczego muszą uwzględniać wycięcie układu chłonnego szyi, gdy w krótkim czasie po zakończeniu napromieniania lub radiochemioterapii nie nastąpiła całkowita regresja przerzutów. W części ośrodków preferuje się wykonywanie operacji węzłowych niezależnie od efektu leczenia zachowawczego, tzn. nawet w przypadku uzyskania całkowitej regresji prze-

rzutów. Pytanie, która z tych metod jest skuteczniejsza, pozostaje otwarte.

RAK KRTANIOWEJ CZĘŚCI GARDŁA

Jest to jeden z najgorzej rokujących nowotworów narządów głowy i szyi. Dobór metody leczenia jest uzależniony przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania. We wczesnych stopniach, T1-2N0, wyłączna radioterapia skutkuje wynikami zbliżonymi do leczenia chirurgicznego i, jako postępowanie oszczędzające narząd, powinna być traktowana jako metoda z wyboru. W wyższych stopniach klinicznego zaawansowania postępowaniem rutynowym pozostaje zabieg operacyjny i uzupełniające napromienianie. Zasady kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii lub radiochemioterapii są zbliżone do obowiązujących u chorych na raka jamy ustnej, z tym że napromienianie jest celowe w każdym przypadku stwierdzenia patologicznej cechy T4, niezależnie od innych zmian stwierdzanych w badaniu patomorfologicznym materiału operacyjnego.

Podobnie jak u chorych na raka krtani, w przypadkach zaawansowanego loko regionalnie raka krtaniowej części gardła można rozważać leczenie oszczędzające narząd. Badania kliniczne, które dotyczyły zastosowania w takiej sytuacji radiochemioterapii sekwencyjnej (chemioterapii neoadiuwantowej) przyniosły negatywne wyniki, mimo że u pewnej liczby chorych możliwe było uzyskanie wieloletniego przeżycia z zachowaniem narządu. Nie przeprowadzono randomizowanych doświadczeń z zastosowaniem radiochemioterapii jednoczesnej, które dotyczyłyby wybiórczo chorych na raka omawianego tutaj regionu. Przypadki raka krtaniowej części gardła włączano natomiast do innych badań, które obejmowały wiele lokalizacji w zakresie narządów głowy i szyi i przyniosły pozytywne wyniki. Na tej podstawie można przypuszczać, że u chorych na raka krtaniowej części gardła radiochemioterapia jednoczesna jest prawdopodobnie najbardziej skuteczną metodą leczenia oszczędzającego narząd. Mając jednak na uwadze złe rokowanie w tej grupie chorych, jednoczesna kwalifikacja do radiochemioterapii powinna być indywidualizowana, a leczenia mogą się podejmować jedynie wyspecjalizowane ośrodki.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU NIEPOWODZEŃ LECZENIA

Podstawowym i niekwestionowanym postępowaniem w sytuacji niepowodzenia leczenia lub nawrotów miejscowych i regionalnych u chorych na raka jamy ustnej i gardła jest ratujące leczenie chirurgiczne. Inne metody można brać pod uwagę jedynie wtedy, gdy ratujący zabieg operacyjny jest niemożliwy do przeprowadzenia. W przypadku nawrotów miejscowych u wybranych chorych można rozważać powtórne napromienianie (re-treatment). Powtórna radioterapia jest możliwa w przypadku nawrotów z niewielką masą guza zlokalizowanego poza narządami krytycznymi, limitującymi skumulowaną dawkę napromieniania. Istotny jest również czynnik czasu. Powtórne napromienianie nie wchodzi w rachubę, gdy w relatywnie krótkim czasie (kilka miesięcy) od leczenia pierwotnego stwierdzono niepowodzenie leczenia lub wystąpił nawrót (Szutkowski i in. 1998). W każdej sytuacji klinicznej powtórne napromienianie powinno być prowadzone z wykorzystaniem technik konformalnych. Przydatne może być również leczenie śródtkankowe (brachyterapia), a także kojarzenie z chemioterapią.

Chirurgia ma ograniczone zastosowanie w leczeniu przerzutów odległych. Może być rozważana u niektórych chorych z przerzutami do płuc lub ośrodkowego układu nerwowego. Możliwości interwencji chirurgicznej w innych lokalizacjach przerzutów są kazuistyczne. Radioterapię można zastosować, gdy stwierdzono przerzuty do kości, odległych grup węzłów chłonnych czy do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie takie ma praktycznie zawsze charakter paliatywny.

U większości chorych z niepowodzeniem leczenia i nawrotami loko regionalnymi lub przerzutami odległymi w przebiegu raka jamy ustnej i gardła jedynym możliwym do przeprowadzenia leczeniem przyczynowym pozostaje chemioterapia. Jej skuteczność w tej grupie chorych jest ograniczona (Kawecki 2001). Obiektywną odpowiedź terapeutyczną można uzyskać u 25–40% chorych, wpływ zaś chemioterapii na czas przeżycia całkowitego pozostaje wątpliwy. Wyjątek stanowią chorzy na raka nosowej części gardła, który jest zaliczany do nowotworów o większej podatności na chemioterapię. Z tego powodu decyzja o wdrożeniu chemioterapii powinna być po-

dejmowana indywidualnie, po uwzględnieniu czynników charakteryzujących nowotwór (typ patomorfologiczny i stopień zróżnicowania), choroego (przede wszystkim stopień sprawności), a także kryteriów leczenia paliatywnego (mała toksyczność, leczenie w trybie ambulatoryjnym). Opierając się na obecnej wiedzy można stwierdzić, że zysk terapeutyczny z agresywnej chemioterapii opartej na cisplatynie mogą odnieść chorzy o bardzo wysokim stopniu sprawności (stopień 0 wg WHO) lub chorzy o upośledzonym stopniu sprawności (1–2 wg WHO), u których rozpoznano raka o niskim stopniu zróżnicowania (G3 lub grupy II i III raka nosowej części gardła) (Kawecki 2001). U chorych ze stopniem sprawności 1–2 i rozpoznaniem raka o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania korzystniejszą formą leczenia może być mniej toksyczna chemioterapia oparta na metotreksacie, którą praktycznie zawsze można stosować w warunkach ambulatoryjnych. Mniej toksyczna chemioterapia, pomimo wątpliwego wpływu na czas przeżycia, u większości chorych skutkuje zmniejszeniem subiektywnych dolegliwości wywołanych chorobą nowotworową, a więc poprawia jakość życia. Z kolei u chorych ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (3–4 wg WHO) prawdopodobieństwo uzyskania jakiegokolwiek korzyści terapeutycznej z zastosowania chemioterapii jest wątpliwe i postępowaniem z wyboru powinno być leczenie objawowe (Kawecki 2001).

PERSPEKTYWY POSTĘPU W ZAKRESIE ZACHOWAWCZYCH METOD LECZENIA

Nadal niezadowolające wyniki leczenia chorych na zaawansowane loko regionalnie raki jamy ustnej i gardła sprawiają, że zasadne jest poszukiwanie bardziej efektywnych metod postępowania. Badania kliniczne przebiegają wielokierunkowo. Jednym z najbardziej istotnych i perspektywicznych problemów jest optymalizacja radiochemioterapii jednoczesnej. Dotyczy to zarówno doboru rodzaju chemioterapii, jak i strategii napromieniania. Nie jest do końca jasne, jaki schemat podawania cisplatyny w skojarzeniu z napromienianiem jest optymalny. Z punktu widzenia bezpośredniej cytotoksyczności leku korzystne jest standardowe podawanie tego preparatu w jednorazowej dawce ok. 100 mg/m² co 3 tygodnie. Niektórzy badacze uważają

jednak, że być może korzystniejsze jest frakcjonowane podawanie tego leku, co skutkuje zmniejszeniem toksyczności, a także potencjalnie lepszym wykorzystaniem jego właściwości zwiększających skuteczność radioterapii. Analizuje się także przydatność nowych leków, wśród których szczególną uwagę zwracają taksany, charakteryzujące się właściwościami potencjalnie przydatnymi w kojarzeniu z napromienianiem, głównie dystrybucją komórek nowotworowych do promieniowrażliwych faz cyklu komórkowego. Próby wykorzystania taksanów dotyczą zarówno radiochemioterapii sekwencyjnej, jak i jednoczesnej (Machtay i in. 2002, Posner i in. 2000). Dotychczasowe wyniki badań nie przyniosły jednakże jednoznacznych wyników. Kolejna grupa leków, które mogą być wykorzystywane przy kojarzeniu z napromienianiem, to cytotoksyny hipoksyczne, z których największym zainteresowaniem w odniesieniu do raka narządów głowy i szyi cieszy się tirapazamina. Leki te wykazują swoiste działanie cytotoksyczne w stosunku do komórek źle utlenowanych, których wrażliwość na napromienianie jest ograniczona. Obecnie trwają badania III fazy nad przydatnością tirapazaminy w skojarzeniu z cisplatyną i radioterapią. Nie jest wyjaśnione, jaki sposób frakcjonowania dawki radioterapii w leczeniu skojarzonym z chemioterapią jest optymalny. Najczęściej stosuje się frakcjonowanie konwencjonalne, jednak zastosowanie radioterapii hiperfrakcjonowanej, przynajmniej teoretycznie, może skutkować ograniczeniem ryzyka późnych powikłań popromiennych. Z kolei kojarzenie chemioterapii z przyspieszoną radioterapią jest metodą potencjalnie najskuteczniejszą w aspekcie uzyskania wyleczenia, ale zarazem obciążoną znaczną toksycznością. Ważnym problemem jest zwiększenie oddziaływania przestrzennego radio- i chemioterapii. Efekt ten można osiągnąć, kojarząc radiochemioterapię jednoczesną i sekwencyjną, dzięki większym skumulowanym dawkom cytostatyków podawanych w trakcie takiego leczenia. Zakończone badania II fazy dotyczące tej metody sugerują zarówno jej dużą skuteczność, jak i możliwość do zaakceptowania toksyczność. Wszystkie przedstawione schematy postępowania muszą jednak stać się przedmiotem wiarygodnych, opartych na znaczącym materiale klinicznym, randomizowanych badań III fazy, które potwierdziłyby ich wyższy indeks terapeutyczny w porównaniu ze standardową radiochemioterapią

jednoczesną, opierającą się na kojarzeniu cisplatyny z konwencjonalnie frakcjonowanym napromienianiem.

Istotnym problemem jest także określenie grup chorych, którzy faktycznie odnoszą korzyść z zastosowania radiochemioterapii jednoczesnej. W efekcie możliwa byłaby racjonalna kwalifikacja do takiego postępowania lub do niewątpliwie mniej toksycznej radioterapii wyłącznej. Może temu służyć analiza czynników predykcyjnych i prognostycznych potencjalnie wpływających na bezpośredni efekt leczenia i czas przeżycia.

Wielkie wyzwanie na najbliższe lata stanowi kliniczna aplikacja osiągnięć biologii molekularnej. Dziedzina ta może wnieść wartościowe uzupełnienie do tradycyjnej diagnostyki patomorfologicznej. Bardzo ważny aspekt stanowi ocena predykcyjnego znaczenia zaburzeń molekularnych, co mogłoby skutkować bardziej racjonalnym doбором adekwatnych metod postępowania. Wreszcie zdobycze biologii molekularnej mogą się przekładać na wdrażanie nowych metod leczenia. W trakcie badań klinicznych pozostają inhibitory receptora nabłonkowego czynnika wzrostu, które mają działanie proapoptyczne i antyproliferacyjne. Przykładowo, preparat o nazwie cetuksimab (C225) wykazuje aktywność u chorych uprzednio intensywnie leczonych zarówno napromienianiem, jak i chemioterapią (Mendelsohn 1997). Lek ten może również zwiększać na zasadzie efektu addytywnego i interakcji skuteczność radio- i chemioterapii (Burtness i in. 2002, Huang i in. 1999). W końcowej fazie są badania III fazy oceniające przydatność cetuksimabu w skojarzeniu z napromienianiem i cisplatyną u chorych leczonych z założeniem radykalnym. Trwają badania nad skutecznością tego leku i cisplatyny u chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Innym lekiem, mającym właściwości blokowania w nieco odmiennym mechanizmie receptora nabłonkowego czynnika wzrostu, jest ZD 1839. Badania kliniczne analizujące skuteczność tego preparatu w skojarzeniu z innymi metodami są w toku.

Przedmiotem badań klinicznych jest stosowanie wektorów wirusowych, mających na celu „naprawę”, często obserwowanych w przypadku raka narządów głowy i szyi, mutacji genu odpowiedzialnego za wytwarzanie białka *p53*, które odgrywa kluczową rolę w mechanizmie apoptozy. Potencjalnie taka „naprawa” powinna skutko-

wać nasileniem apoptozy komórek nowotworowych, a w efekcie zwiększać efekt cytotoksyczny napromieniania i chemioterapii.

Można mieć nadzieję, że kliniczna aplikacja nowych metod leczenia zaowocuje w ciągu najbliższych lat poprawą rokowania u chorych na raka narządów głowy i szyi. Przepuszczalnie jednak najprostszą drogą do osiągnięcia tego celu jest zwiększenie wczesnej wykrywalności tego typu nowotworów – teoretycznie bardzo łatwe, ale w praktyce tak trudne do zrealizowania. ●

PIŚMIENNICTWO

- Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. i in. (2003) Intergroup phase III study comparing standard radiotherapy and two schedules of the concurrent radiochemotherapy in patients with unresectable head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 92-98.
- Al Sarraf M., LeBlanc M., Giri P. i in. (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J. Clin. Oncol.* 16, 1310-1317.
- Al-Sarraf M. (2002) Treatment of locally advanced head and neck cancer: Historical and critical review. *Cancer Control* 9, 387-399.
- Bernier J., Domenge C., Eschwege F. i in. (2001) Chemoradiotherapy as compared to radiotherapy alone, significantly increase disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of EORTC phase III trial 22931. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (suppl. 1), 1.
- Bourhis J., Wibault P., Lusinchi A. i wsp. (1997) Status of accelerated fractionation of radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* 9, 262-266.
- Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. i in. (1998) Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 338, 1798-1804.
- Browman G., Cripps C., Hodson I. i in. (1994) Placebo-controlled randomized trial of iv infusional 5-fluorouracil concurrent with standard radiotherapy in stage III and IV head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12, 2648-2653.
- Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J. i in. (2001) Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature and subgroup analysis. *Head Neck* 23, 579-589.
- Burtneß B.A., Li Y., Flood W. (2002) Phase III trial comparing cisplatin to cisplatin and anti-epidermal growth factor antibody C225 in patients with metastatic / recurrent head and neck cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21, 226.
- Calais G., Alfonsi M., Bardet M. i in. (1999) Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 2081-2086.
- Chan A.T.C., Teo P.M.L., Ngan R.K. i in. (2002) Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression free survival analysis of the phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 20, 2038-2044.
- Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. i in. (2002) Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 21, 226a.
- El Sayed S., Nelson N. (1996) Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. Meta-analysis of prospective and randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 14, 838-847.
- Forastiere A.A., Berkey B., Maor M. i in. (2001) Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, intergroup trial 91-11. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20, 2.
- Grandi C., Guzzo M., Mariani L. i in. (2003) Primary chemotherapy in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 21, 327-333.
- Gupta N.K., Pointon R.C., Wilkinson P.M. i in. (1987) A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin. Radiol.* 38, 575-581.
- Horiot J.C., LeFur R., N'Guyen A. (1992) Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 25, 231-241.
- Horiot J.C., Bontemps P., van den Bogaert W. i in. (1997) Accelerated fractionation compared to conventional fractionation improves loco-regional control in radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother. Oncol.* 1997, 44, 111-121.
- Huang S.M., Bock J.M., Harari P. (1999) Epidermal growth factor receptors blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res.* 59, 1935-1940.
- Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991) *N. Engl. J. Med.* 324, 1685-1690.
- International Nasopharynx Cancer Study Group (INCSG): Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IV (N2M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival VUMCA 1 trial. (1996) *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 463-469.
- Jassem J., Bartelink H. (1995) Chemotherapy in locally advanced head and neck cancer; a critical reappraisal. *Cancer Treat. Rev.* 21, 447-452.
- Jassem J., Kawecki A. (2003) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych u dorosłych. *Nowotwory. J. Oncol.* 53, 552-569.
- Jeremic B., Shibamoto Y., Stanisavljevic B. i in. (1997) Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck; prospective randomized trial. *Radiother. Oncol.* 43, 29-37.
- Jeremic B., Shibamoto Y., Millicic B. i in. (2000) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 18, 1458-1464.
- Kawecki A. (2001) Ocena skuteczności i wskazań do chemioterapii chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w przebiegu raka narządów głowy i szyi. *Nowotwory. J. Oncol.* 51 (suppl. 2), 1-61.

- Lefebvre J.L., Chevalier D., Luboinski B. i in. (1996) Larynx preservation in pyriform sinus carcinoma: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 890-899.
- Lin C.L., Jan J.S., Hsu C.Y. i in. (2003) Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal cancer: positive effect on overall survival and progression-free survival; phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 21, 631-637.
- Machtay M., Rosenthal D.I., Hershock D. i in. (2002) Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in advanced, resectable oropharyngeal cancer; University of Pennsylvania phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 20, 3964-3971.
- Mantz C.A., Vokes E.E., Stenson K. i in. (2001) Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Cancer J.* 7, 140-148.
- Mendelsohn J. (1997) Epidermal growth factor receptor inhibition by monoclonal antibody as anticancer therapy. *Clin. Cancer Res.* 1997, 3, 2703-2707.
- Munro A.J. (1995) An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br. J. Cancer* 12, 385-395.
- Overgaard J., Sand Hansen H., Sapru W. i in. (2001) The DAHANCA 6 & 7 trial of 5 vs. 6 fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised study with 1485 patients. *Radiother. Oncol.* 58 (suppl. 1), 540.
- Paccagnella A., Orlando A., Marchiori C. i in. (1994) Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 265-272.
- Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C. i in. (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma; three meta-analysis of updated individual (1997). Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice? *J. Clin. Oncol.* 15, 2050-2055.
- Posner M.R., Colevas A.D., Tishler R.B. (2000) The role of the induction chemotherapy in curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin. Oncol.* 2000, 27 (suppl. 4), 13-24.
- Richard J.M., Sancho-Garnier H., Pessy J.J. i in. (1998) Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 34, 224-228.
- Saunders M., Dische S., Barrett A. i in. (1996) Randomized multicentre trial of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non small cell lung cancer: an interim report. *Br. J. Cancer.* 73, 1455-1462.
- Składowski K., Maciejewski B., Goleń M. i in. (2000) Randomized clinical trial on 7-day continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother. Oncol.* 55, 101-111.
- Szutkowski Z., Kawecki A., Fijuth J. i in. (1998) Powtórne napromienianie nowotworów terenu głowy i szyi. *Nowotwory* 48, 917-922.
- Tannock I.F. (1996) Treatment of cancer with radiation and drugs. *J. Clin. Oncol.* 14, 3156-3166.
- Tobias J. (1994) Cancer of the head and neck. *Br. J. Med.* 308, 962-966.
- Vokes E.E., Weichselbaum R.R., Lippman S. i in. (1993) Head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 26, 3-10.
- Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. i in. (1998) Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 16, 1318-1324.

**Upzejmie zapraszam na kurs
chirurgii laserowej
organizowany
przed Zjazdem Otolaryngologów
Polskich w Lublinie**

KURS CHIRURGII LASEROWEJ 17.06.2004

w godz 10.00–12.30

w Centrum Kongresowym

Akademii Rolniczej przy ul. Akademickiej 15

Walne zebranie delegatów PTORL planowane jest w tym samym miejscu, tego samego dnia o godz. 13.00, a otwarcie Zjazdu o godz. 19.00.

**Kurs prowadzi
prof. dr Walter Steiner z Gottingen,
wybitny ekspert w tej dziedzinie, zwłaszcza
w chirurgii raka krtani i gardła dolnego, autor
doskonałego podręcznika „Endoskopische
Laserchirurgie der Oberen Luft – und Speise-
wege”. (Thieme, Stuttgart 1997), wydanego
także w języku angielskim.**

**Opłatę 80 zł za uczestnictwo w kursie proszę
wplacać do 31.05.2004 na konto: Stowarzysze-
nie Larynx. ING Bank Śląski Nr 77 1050 1953
1000 0022 6108 8088 (kurs laserowy) lub
100 zł na miejscu w dniu kursu.**

Z wyrazami poważania

prof. dr hab. med. Wiesław Gołąbek

METODY REKONSTRUKCJI PO OPERACJACH ONKOLOGICZNYCH WYKONYWANYCH W KLINICE ORL CM UJ w KRAKOWIE

dr hab. med. Maciej Modrzejewski

METHODS OF RECONSTRUCTION AFTER ONCOLOGICAL OPERATIONS IN DEPARTMENT OF OTOLARYNGOLOGY JAGIELLONIAN UNIVERSITY IN CRACOW

The most often reconstructive methods after ablative oncological operations were presented. Microvascular free forearm skin-fascia flap and microvascular myocutaneous flaps are preferred. When tissue defect is located in mesopharynx, the method of choice in reconstruction is free forearm skin flap or among women latissimus dorsi free microvascular flap. When the tissue defect is located in oral cavity, the reconstruction with pectorals major myocutaneous flap is preferred. The choice of the method of reconstruction is depended from general status of patient.

(Mag. ORL, 2004, III, 2, 58-62)

KEY WORDS: head and neck cancer; surgery, reconstruction

PRACA RECENZOWANA

Klinika ORL CM UJ w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Składzien
ul. Śniadeckich 2, 31-531 Kraków

Postępowanie chirurgiczne, oprócz napromieniania i chemioterapii, stanowi podstawowy sposób leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi, w tym również o lokalizacji w jamie ustnej oraz środkowej i krtaniowej części gardła.

Główny wymóg radykalnego leczenia onkologicznego polega na doszczętności usunięcia choroby nowotworowej. W przypadku chirurgii radykalność zabiegu łączy się w sposób nieunikniony z rozległą destrukcją ważnych z punktu widzenia funkcji tkanek. Możliwość ich rekonstrukcji wpływa na przyszłą jakość życia operowanych chorych. Zagadnienie to jest równie doniosłe jak onkologiczna radykalność. Granice rekonstrukcji tkanek utraconych w wyniku zabiegu ablacyjnego stanowią często granicę racjonalnej „operacyjności” chorych na nowotwory głowy i szyi.

W niniejszej pracy przedstawiono zabiegi rekonstrukcyjne najczęściej wykonywane w Klinice ORL CM UJ w Krakowie. Zestaw tych operacji stanowi tylko małą część zabiegów możliwych do wykonania. Pełny wachlarz możliwości w tym zakresie jest bardzo szczegółowo opisany w licznych podręcznikach, atlasach i encyklopediach chirurgii rekonstrukcyjno-plastycznej, dostępnych głównie w języku angielskim (Grabb's 1998).

JAMA USTNA

W tym obszarze najczęściej wykonuje się połowicze wycięcie części przedniej języka lub całkowite usunięcie przednich 2/3 języka. Izolowane resekcje części przedniej języka nie wymagają zabiegów rekonstrukcyjnych. Inaczej jest, gdy usunięcie języka jest połączone z częściową lub całkowitą ablacją dna jamy ustnej. Rak dna jamy ustnej rzadko bywa całkowicie izolowany. Często margines resekcji obejmuje także język. Połączone resekcje języka i dna jamy ustnej uzupełniamy płatami skórno-mięśniowymi. Najczęściej jest to płat skórno-mięśniowy na mięśniu piersiowym większym, który z racji swojej masy dobrze się nadaje do poziomych zamknięć dna jamy ustnej. Wadą tego uszypułowanego płata jest właśnie jego szypuła, która niekiedy ulega bliźnowaceni, co może doprowadzić do przykurczu głowy, obserwowanego zwłaszcza w odległej kontroli pooperacyjnej. Aby tę niedogodność wyeliminować, od pewnego czasu stosuje się wolne szypuły mikronaczyniowe, które całkowicie znoszą tę niedogodność. Zespoleń wykonujemy między tętnicą piersiowo-barkową (*a. thoraco-acromialis*) a tętnicą tarczową górną (*a. thyroidea superior*); zspoleńia żylna sposobem „koniec do boku” z żyłą szyjną wewnętrzną lub z jednym z jej dużych dopływów. Gdy pacjentem jest kobieta, stosujemy z wyboru wolny, mikronaczyniowy płat skóry z mięśnia najszerzego grzbietu.

Zespala się wtedy tętnicę piersiowo-grzbietową (*a. thoracodorsalis*) z tętnicą tarczową górną (*a. thyroidea superior*) oraz wykonuje zspoleńia żylna, podobnie jak w przypadku tętnicy piersiowo-barkowej (*a. thoraco-acromialis*) (Barton i in. 1983, Blackwell 2000).

Nowotwory szerzące się powierzchownie na błonie śluzowej policzka wycina się do zdrowych granic, a miejsce po resekcji uzupełnia wolnym mikronaczyniowym przeszczepem skóry z przedramienia. W razie konieczności całkowitego wycięcia policzka ubytek zaopatrujemy podwójnym płatem uszypułowanym ze skroni i czoła. Jedna część płata jest unaczyniona przez gałąź czołową (*ramus frontalis*), druga – przez gałąź ciemieniową (*ramus parietalis*) tętnicy skroniowej powierzchownej (*a. temporalis superficialis*). Na fotografiach 1, 2, 3 pokazano etapy preparowania uszypułowanego podwójnego płata skroniowego.

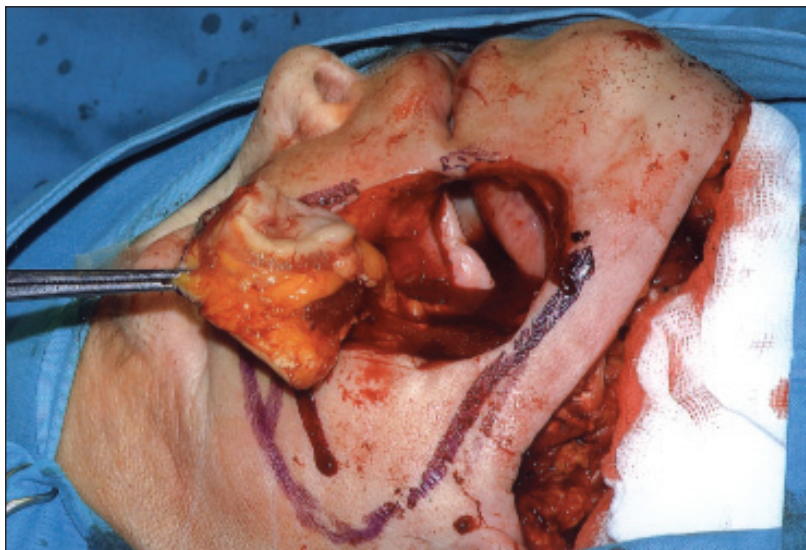
Leczenie raka trójkąta zatrzonowcowego obejmuje resekcję kąta żuchwy oraz operacje regionalnych węzłów chłonnych (oczywiście, odpowiednia operacja szyi jest nieodzowna w każdym przypadku omawianych tu nowotworów). Chorzy, którzy trafiają do Kliniki ORL CM UJ w Krakowie, charakteryzują się dużym miejscowym zaawansowaniem choroby oraz średnim lub starszym wiekiem. W związku z tym, gdy zachodzi konieczność usunięcia części żuchwy, nie podejmujemy rekonstrukcji tego narządu. Nawet połowicze resekcje żuchwy są relatywnie dobrze tolerowane przez chorych. Dotyczy to także rzadko występujących, izolowanych raków dziąsła dolnego.

Nowotwory nabłonkowe podniebienia twardego występują rzadko. Stosunkowo często pojawiają się w tej okolicy złośliwe nowotwory wywodzące się z gruczołów ślinowych (Rogers i in. 1999). Leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny z jednoczesnym zamknięciem ubytku wcześniej przygotowaną protezą.

RAK USTNEJ CZĘŚCI GARDŁA (JAMA USTNA)

Dojściem operacyjnym z wyboru we wszystkich przypadkach raka części środkowej gardła jest w naszej Klinice dojście przezgnykowo-nadgnykowe (Modrzejewski i in. 1995, Olszewski i in. 1992). Droga ta pozwala na szerokie uwidocznienie operowanego regionu. Najczęściej resekcja ściany bocznej musi być poszerzona o korzeń języka i część podniebienia miękkiego. Zabieg odtwórczy musi obejmować rekonstrukcję pionową (ściana boczna), a także rekonstrukcję poziomą, obejmującą ścianę przednią (korzeń języka). Bez zrealizowania tego drugiego punktu mogą wystąpić trudności z połykaniem pokarmów stałych i płynnych. Rekonstrukcję pionową najczęściej wykonujemy, wykorzystując wolny płat mikronaczyniowy skórno-powięziowy z przedramienia (Barton i in. 1983, Blackwell 2000, Song i in. 1982).

Problem rekonstrukcji poziomej najczęściej rozwiązujemy, przesuważąc uszypułowany płat ślinianki podżuchwowej ze strony przeciwnej do korzenia języka strony operowanej. Koniecznym warunkiem takiej operacji jest śródoperacyjne upewnienie się o bezpieczeństwie onkologicznym takiego zabiegu. W tym celu pobieramy



Fot. 1
Ubytek policzka prawego powstały w następstwie prawie całkowitej resekcji.



Fot. 2
Wytworzenie uszypułowanego dwuczłonowego płata skroniowego.



Fot. 3
Ubytek tkanek policzka został zaopatrzony wytworzonym płatem skroniowym. Miejsce pobrania pokryto wolnymi przeszczepami skóry pobranymi z podudzia.

kilka wycinków z drugostronnej ślinianki do śródoperacyjnej weryfikacji. Śliniankę preparujemy z zachowaniem szypuły naczyniowej (naczynia twarzowe, przecięte na wysokości połowy trzonu żuchwy) oraz przewodu ślinianki. Cały gruczoł ślinowy jest mobilizowany i przeciągany na drugą stronę pod tunelem mięśniowym utworzonym przez mięśnie nadgnykowe. Śliniankę wszywa się do pozostałości po resekcji korzenia języka szwami wchłaniającymi. Operacja ta jest przedstawiona w polskim piśmiennictwie przez Mozelewskiego (1998). Kolejny etap to wszywanie wolnego płata mikronaczyniowego z przedramienia do ubytku po usunięciu guza ustnej części gardła.

Rekonstrukcja pionowa płatem mikronaczyniowym jest szczególnie korzystna ze względu na dużą giętkość i plastyczną podatność tego płata. Naczyniami biorczymi na szyi są tętnice: tarczowa górna (*a. thyroidea superior*) lub twarzowa (*a. facialis*). Zespolenie żyłne wykonuje się do żyły szyjnej sposobem „koniec do boku” lub do dużych dopływów żyły szyjnej.

Naciek nowotworowy przekraczający linię środkową korzenia języka stanowi wskazanie do całkowitej resekcji języka. Zabieg ten jest bardzo kontrowersyjny, głównie z punktu widzenia znacznego pogorszenia jakości życia tak operowanych chorych.

W krakowskiej Klinice tylko kilkakrotnie wykonano całkowitą resekcję języka. W dwóch przypadkach odtworzono dno jamy ustnej i wyniosłość języka płatem uszypułowanym ślinianki podżuchwowej; w jednym przypadku odtworzono wyniosłość języka uszypułowanym płatem skórno-mięśniowym na mięśniu piersiowym większym. Obiecująco zapowiada się wykonywanie płatów odtwórczych języka techniką mikronaczyniową z mięśni prostych brzucha (Blackwell 2000).

KRTANIOWA CZĘŚĆ GARDŁA

Chirurgiczne usunięcie guza krtaniowej części gardła wiąże się na ogół z usunięciem krtani. Od kilku lat w krakowskiej Klinice wykonuje się izolowane resekcje krtaniowej części gardła połączone lub niepołączone z częściową resekcją krtani. Szczególnym wskazaniem do takiego zabiegu jest nawrotowy rak zachyłku gruszkowatego po uprzednim leczeniu napromienianiem.

Zysk dla chorego po udanej operacji usunięcia izolowanego raka zachyłku gruszkowatego wydaje się bezdyskusyjny. Nasze doświadczenie w leczeniu tej szczególnie wyselekcjonowanej grupy chorych jest liczbowo skromne: operowaliśmy tylko 6 pacjentów. Dotychczasowe wyniki można określić jako bardzo obiecujące. Metodą rekonstrukcji jest użycie wolnego mikronaczyniowego płata skórno-mięśniowego z przedramienia (Modrzejewski i in. 2002, Modrzejewski i in. 1995).

W trzech przypadkach relatywnie duży guz w zachyłku gruszkowatym naciekał w sposób ograniczony do krtani. Operacja polegała u tych chorych na usunięciu do zdrowych granic zachyłku gruszkowatego oraz na jednoczesowej hemilaryngektomii. Spośród 3 operowanych chorych dwóch żyje bez objawów wznowy ponad 2 lata, nie wykazując objawów krztuszenia się i oddychając bez rurki tracheostomijnej.

W przypadku laryngo-pharyngo-oesopharyngektomii rekonstruujemy przełyk szyjny przy użyciu płatów skórno-mięśniowych uszypułowanych lub stosujemy wolne mikronaczyniowe przeszczepy skórno-powięziowe z przedramienia (Modrzejewski i in. 2002, Olszewski i in. 1992).

U mężczyzn (są to przypadki częstsze) stosuje się płaty uszypułowane. U kobiet z wyboru wykorzystuje się wolne płaty mikronaczyniowe z przedramienia.

PODSUMOWANIE

W Klinice ORL CM UJ w Krakowie głównymi metodami rekonstrukcji ubytków pooperacyjnych w obszarze jamy ustnej, środkowej części gardła i krtaniowej części gardła stają się wolne mikronaczyniowe płaty skórno-powięziowe, a także wolne mikronaczyniowe płaty skórno-mięśniowe z mięśnia najszerzego grzbietu oraz z mięśnia piersiowego większego.

Interesująco rysują się perspektywy izolowanych rekonstrukcji krtaniowych części gardła.

Przeciwwskazaniem do wykonywania jednoczesowych rekonstrukcji mikronaczyniowych jest zły stan ogólny chorych (ryzyko operacji wzrasta wraz z przedłużającym się czasem zabiegu), przebyte agresywne operacje szyi (zmiany bliznowate, podwiązanie ważnych żył szyjnych, kacheksja). W takich sytuacjach należy rozważyć ewentualną operację dwuetapową.

Należy pamiętać, że jednoczesne zabiegi odtwórcze stanowią znaczną zdobycz chirurgii onkologicznej głowy i szyi, jednak nie powinno się ich wykonywać w każdej sytuacji klinicznej i za wszelką cenę. ●

PIŚMIENNICTWO

- Barton F.E. Jr, Spicer T.E. Byrd H.S. (1983) Head and neck reconstruction with the latissimus dorsi myocutaneous flap: anatomical observations and report of 60 cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 34, 97.
- Blackwell K.E. (2000) Update as microvascular free tissue transfer: new trends and applications. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 8, 294.
- Grabb's (1998) *Encyclopedia of flaps, head and neck*. Wyd. 6. Lippincot-Raven, Philadelphia 1998.
- Koken M.L., Weinberg H., Vickey C. (1990) The neurofasciocutaneous radial forearm flap in head and neck reconstruction: a preliminary report. *Laryngoscope* 100, 61.
- Modrzejewski M., Składzień J., Stręk P., Tomik J. (2002) Doświadczenia własne w mikronaczyniowej rekonstrukcji płatem powięziowo-skórnym z przedramienia. *Otolaryngol. Pol.* 56, 533.
- Modrzejewski M., Olszewski E., Składzień J., Stręk P. (1995) Nadgnykowe dojście do raków języka. *Otolaryngol. Pol.* 49, 108.
- Mozolewski E., Maj P. (1998) Transplantation of the vascular of thyroid or submandibular gland flap in the functional surgery of the tongue following supraglottic resection of the larynx. *T Proc. 13th Congr. Inter. Assos. Maxillofac. Surg.* Szczecin, Polska, 11, 367.
- Olszewski E., Modrzejewski M., Dobros W., Popielski L.W. (1992) Jednoczesne operacje odtwórcze krtaniowej części gardła w materiale Kliniki ORL AM w Krakowie. *Otolaryngol. Pol.* 46, 357.
- Rogers S.V., Lowe O., Brown J. S., Vaughan E.O. (1999) The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head Neck* 21, 394.
- Song R., Gao Y., Yu Y. i in. (1982) The forearm flap. *Clin. Plast. Surg.* 9, 21.



KOMUNIKAT

Szanowni Czytelnicy

W sierpniu br. będziemy obchodzić 60. rocznicę wybuchu Powstania Warszawskiego – wydarzenia szczególnego w historii Polski XX wieku.

Zespół redakcyjny „Magazynu Otorynolaryngologicznego” we współpracy z dr. Stanisławem Zabłockim opracowuje listę kolegów laryngologów, którzy byli uczestnikami Powstania.

Z tego też powodu zwracamy się do Państwa z uprzejmą prośbą o przesyłanie na adres redakcji wszelkich posiadanych informacji na ten temat.

Wszystkim, którzy pragną nam w tej pracy pomóc gorąco dziękuję.

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
Redaktor Naczelny

kwiecień 2004

Adres korespondencyjny:
Magazyn Otorynolaryngologiczny
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

