

Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi

Redakcja:

Jacek Jassem i Andrzej Kawecki

Zespół autorski:

*Jacek Jassem, Andrzej Kawecki, Romuald Krajewski,
Maciej Krzakowski*

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	13
Patomorfologia	13
Ogólne zasady leczenia	14
Ocena stopnia zaawansowania klinicznego	15
Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego	18
Rak wargi	18
Rak jamy ustnej	19
Rak ustnej części gardła	20
Rak nosowej części gardła	22
Rak krtani	24
Rak krtaniowej części gardła	27
Rak zatok obocznych nosa	28
Rak gruczołów ślinowych	29
Raki z małych gruczołów ślinowych	31
Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego	31
Leczenie niepowodzeń miejscowych	33
Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i przerzutów odległych	33
Piśmiennictwo:	34

Epidemiologia i etiologia

Pojęcie „nowotwory nabłonkowe głowy i szyi” obejmuje raki zlokalizowane w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Nowotwory te różnią się historią naturalną i rokowaniami, jednak w wielu opracowaniach są ujmowane jako jedna grupa.

Szczególne znaczenie tej grupy nowotworów związane jest z towarzyszącymi im poważnymi dolegliwościami fizycznymi. Nowotwory umiejscowione w tym obszarze z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne czynności układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe w wyniku choroby i jej leczenia mają negatywne skutki psychologiczne i społeczne.

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym około 8% wśród mężczyzn i około 2% wśród kobiet. W roku 2000 w naszym kraju stwierdzono 5447 nowych zachorowań i 3320 zgonów z powodu tych nowotworów.

Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności – pomiędzy 15. i 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest niespełna pięciokrotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi jest dym tytoniowy. Inne czynniki kancerogenne o udowodnionym znaczeniu to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy (np. rak nosowej części gardła, któremu często towarzyszy zakażenie wirusem Epsteina-Barr). Rola wirusa HPV (ang. *human papilloma virus*) w etiopatogenezie innych raków głowy i szyi nie została ostatecznie określona.

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest czynnikiem ryzyka wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu w obrębie dróg oddechowych. Podstawową przyczynę tego zjawiska stanowi ekspozycja na wspólne czynniki kancerogenne, przede wszystkim na dym tytoniowy.

W komórkach raka narządów głowy i szyi często występują zaburzenia genetyczne. Najczęstsze z nich to mutacje genów supresorowych (np. genu *TP53*), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów mismatch repair odpowiedzialnych za naprawę DNA), nadekspresja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR) oraz amplifikacja niektórych onkogenów jak np. *BCL-1* czy *INT-2*.

Patomorfologia

Typowym stanem przedrakowym błon śluzowych narządów głowy i szyi, przede wszystkim jamy ustnej, jest leukoplakia. W obrębie krtani stanem patologicznym usposabiającym do wystąpienia raka jest pachydermia. Chorzy ze stwierdzoną leukoplakią błon śluzowych lub pachydermią krtani powinni pozostawać w ścisłej obserwacji klinicznej.

Zdecydowaną większość nowotworów stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania. W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują raki wysoko lub średnio zróżnicowane (stopień G1 i G2). W zakresie ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, wyższy jest udział raków nisko zróżnicowanych (stopień G3), a także niezróżnicowanych. W nosowej części gardła i jamie nosa częściej niż w innych okolicach występują raki nisko zróżnicowane nierogowacielące oraz raki niezróżnicowane. W dawnej klasyfikacji nowotwory te określano jako raki z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) oraz raki z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*).

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki wysoko i średnio zróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko (10-20% wszystkich przypadków). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty do węzłów chłonnych. Znacznie częściej także towarzyszą im przerzuty odległe (40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość.

W regionie głowy i szyi występują także raki gruczołowe wywodzące się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi mogą występować raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki typu Merkela.

Ogólne zasady leczenia

Wybór metody leczenia określa lokalizacja i stopień klinicznego zaawansowania nowotworu. Rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia (RTH). Często stosowane jest kojarzenie obu tych metod, przy czym niemal zawsze RTH stanowi uzupełnienie leczenia chirurgicznego. RTH i/lub chirurgia są skuteczne we wczesnych stadiach zaawansowania (tn. T1-2, N0-1). U tych chorych odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, waha się w granicach 60-90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia są znacznie gorsze. Odsetek niepowodzeń miejscowych przekracza 60%, a równocześnie ze wzrostem zaawansowania nowotworu wzrasta ryzyko przerzutów odległych.

Wyłączna RTH jest leczeniem z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania wybranych lokalizacji raka, takich jak krtani lub wszystkie części gardła. Zaletą RTH jest jej oszczędzający charakter – w wielu przypadkach zastępuje ona okaleczające leczenie chirurgiczne. W postępowaniu rutynowym RTH o założeniu radykalnym stosuje się w dawkach konwencjonalnych (jedna dawka 1,8-2,0 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu; dawka całkowita na ogół 66-72 Gy). Współcześnie coraz częściej stosuje się RTH z trójwymiarowym planowaniem leczenia (RTH konformalna), co umożliwi bezpieczne podanie wysokiej dawki jednorodnej w objętości napromienianej z maksymalną ochroną tkanek zdrowych. W niektórych nowotworach głowy i szyi (nosowa część gardła, zatoki oboczne nosa) RTH konformalna powinna być leczeniem z wyboru, w innych pozwala ona podwyższyć dawkę na obszar guza pierwotnego. Najbardziej zaawansowaną metodą RTH jest napromienianie z modulacją intensywności dawki, co umożliwi w wybiórczy sposób różnicować dawkę w obszarze napromienianym

(w Polsce metoda mało dostępna). W wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie RTH śródtkankowej (brachyterapii), polegającej na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb guza. Brachyterapia może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego w wczesnych rakach wargi dolnej czy jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów stosowana jest w uzupełnieniu napromieniania wiązką zewnętrzną.

Chirurgia jako wyłączna metoda jest postępowaniem wystarczającym w przypadkach raka o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej i gardła), mimo niskiego zaawansowania, chirurgia powinna być uzupełniona RTH. Uzupełniającą RTH stosuje się również rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi guzami. W kwalifikacji do uzupełniającej RTH decyduje wynik badania histopatologicznego materiału operacyjnego.

Wskazania do pooperacyjnej RTH obejmują:

- niewystarczający margines resekcji (w przypadku makroskopowej niedoszczędności należy zawsze rozważyć ponowną resekcję),
- naciekanie raka rozproszonymi ogniskami,
- niskie zróżnicowanie nowotworu,
- nawet pojedynczy przerzut w usuniętych węzłach chłonnych szyi.

Uzupełniającą RTH stosuje się na ogół w konwencjonalnych frakcjach, w dawce całkowitej 55-60 Gy, z możliwością jej podwyższenia do 66-70 Gy na obszar szczególnie wysokiego ryzyka nawrotu. Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był on zlokalizowany oraz układ chłonny szyi (zawsze w przypadku cechy pN+ oraz elektywnie u chorych na raka jamy ustnej, nagłośni oraz ustnej i krtaniowej części gardła).

Niezadowolające wyniki uzyskiwane u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi przyczyniły się do podjęcia prób niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki RTH oraz kojarzenia RTH i chemioterapii (CTH). Według obecnie dostępnych danych, niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki RTH zwiększa miejscową skuteczność leczenia w wybranych lokalizacjach nowotworów głowy i szyi. Coraz szerzej stosowana jest jednoczesna CTH i RTH, co zarówno zwiększa miejscową skuteczność leczenia jak i wydłuża czas przeżycia całkowitego. Obie metody cechuje znacznie wyższa wczesna toksyczność w porównaniu do konwencjonalnej RTH i powinno się je stosować w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego określić szczegółowo zasięg nowotworu (u chorych leczonych chirurgicznie obowiązuje dodatkowo ocena na podstawie badania histologicznego usuniętych tkanek). Ocena stopnia zaawansowania pozwala dokonać wyboru najlepszej taktyki leczenia i w wiarygodny sposób określić jego wyniki oraz jest użyteczna podczas opracowań porównawczych. W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i „patologicznego” (pTNM).

Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (TNM – UICC 1997 rok).

1. Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego – cecha T

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Tx – guz pierwotny nie może być oceniony

T0 – brak klinicznych cech guza pierwotnego

Tis – rak *in situ*

1.1. Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła

T1 – guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze

T2 – guz o średnicy powyżej 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze

T3 – guz o średnicy powyżej 4 cm w największym wymiarze

T4 – warga: guz nacieka sąsiednie struktury (np. dno jamy ustnej, skórę twarzy, kość) – jama ustna: guz nacieka mięśnie głębokie języka lub sąsiednie struktury (np. kość, zatokę szczękową, skórę); w przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4.

– ustna część gardła: guz nacieka sąsiednie struktury (np. mięśnie skrzydłowe, żuchwę, podniebienie twarde, mięśnie głębokie języka, krtani)

1.2. Rak nosowej części gardła

T1 – guz ograniczony do struktur nosowej części gardła

T2 – guz nacieka tkanki miękkie ustnej części gardła i/lub jamy nosowej

T3 – guz nacieka struktury kostne i/lub zatoki oboczne nosa

T4 – guz nacieka struktury wewnątrzczaszkowe i/lub nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniową część gardła, oczodół

1.3. Rak krtaniowej części gardła

T1 – guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej krtaniowej części gardła (zachyłek gruszkowaty, okolica zapierściana, tylna ściana gardła) o średnicy nie większej niż 2 cm w największym wymiarze

T2 – guz obejmuje więcej niż jedną okolicę anatomiczną krtaniowej części gardła lub powierzchownie tkanki miękkie sąsiednich okolic lub guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani

T3 – guz o średnicy większej niż 4 cm lub unieruchomienie połowy krtani

T4 – guz nacieka sąsiednie narządy, np. chrząstkę tarczowatą lub pierścieniową, tkanki miękkie szyi, powięź lub mięśnie przedkręgosłupowe, tętnicę szyjną, tarczycę, przełyk

1.4. Rak krtani

Górne piętro krtani

T1 – guz ograniczony do jednej okolicy anatomicznej górnego piętra krtani, przy zachowanej ruchomości strun głosowych

T2 – guz nacieka więcej niż jedną okolicę anatomiczną górnego piętra krtani, lub głośnie, lub powierzchownie sąsiednie okolice (np. błonę śluzową podstawy języka, języczka lub przyśrodkowej ściany zachyłka gruszkowatego) bez unieruchomienia krtani

T3 – guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych i/lub naciekaniem jednej z następujących struktur: okolica zapierściana, przestrzeń przednagłośniowa, podstawa języka (naciekanie głębokie)

T4 – guz nacieka chrząstkę tarczowatą i/lub tkanki miękkie szyi, tarczycę, przełyk

Głośnia

- T1 – guz ograniczony do struny/strun głosowych, może obejmować spoidło przednie lub tylne, przy zachowanej ruchomości strun głosowych
 - T1a – guz ograniczony do jednej struny głosowej
 - T1b – guz nacieka obie struny lub spoidła
- T2 – guz nacieka nagłośnię i/lub podgłośnię i/lub powoduje zmniejszenie ruchomości strun głosowych
- T3 – guz ograniczony do krtani z unieruchomieniem strun głosowych
- T4 – guz nacieka chrząstkę tarczową i/lub obejmuje struktury poza krtanią (np. tkanki miękkie szyi, gardło, tchawicę, tarczycę)

1.5. Zatoka szczękowa

- T1 – guz ograniczony do błony śluzowej bez naciekania i niszczenia kości
- T2 – guz nacieka i niszczy struktury kostne zatoki (z wyjątkiem tylnej ściany zatoki), w tym guz obejmujący podniebienie twarde i/lub przewód nosowy
- T3 – guz nacieka struktury kostne tylnej ściany zatoki i/lub tkankę podskórną, skórę policzka, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół podskroniowy, blaszki wyrostka skrzydłowego, zatoki sitowe
- T4 – guz nacieka tkanki wewnątrz oczodołu, w tym szczyt oczodołu i/lub nacieka jedną z następujących struktur: podstawę czaszki, nosową część gardła, zatokę klinową, zatokę czołową, blaszkę sitową

2. Ocena węzłów chłonnych szyi – cecha N

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Nx – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

N0 – brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

2.1. Wszystkie lokalizacje raka za wyjątkiem nosowej części gardła

N1 – przerzuty w pojedynczym węźle chłonny po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 3 cm w największym wymiarze

N2 – przerzuty w pojedynczym węźle chłonny po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nie przekraczającej 6 cm w największym wymiarze lub mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego nieprzekraczające 6 cm lub przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwnych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm

N2a – przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie ogniska pierwotnego o średnicy większej niż 3 cm, ale nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze

N2b – mnogie przerzuty w węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze

N2c – przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwnych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm w największym wymiarze

N3 – przerzuty do węzłów chłonnych o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze

2.2. Rak nosowej części gardła

N1 – przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie ogniska pierwotnego o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołu nadobojczykowego

N2 – przerzuty w węźle/węzłach chłonnych po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego lub obustronnie o średnicy do 6 cm w największym wymiarze, zlokalizowane powyżej dołów nadobojczykowych

N3 – przerzuty o średnicy przekraczającej 6 cm w największym wymiarze i/lub zlokalizowane w dołach nadobojczykowych niezależnie od wielkości

N3a – przerzuty o średnicy większej niż 6 cm

N3b – przerzuty do węzłów nadobojczykowych

3. Przerzuty odległe – cecha M

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Mx – przerzuty odległe nie są ocenione

M0 – przerzuty odległe nieobecne

M1 – przerzuty odległe obecne

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cecha pN0 może być określona, jeśli w selektywnie usuniętym materiale znaleziono nie mniej niż 6 węzłów chłonnych. W przypadku radykalnego (ang. *radical node dissection*; RND) lub zmodyfikowanego radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi (ang. *modified radical node dissection*; MRND) określenie cechy pN powinno opierać się na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych.

Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Rak wargi

W 2000 roku w Polsce odnotowano 556 nowych zachorowań na raka wargi (w ogromnej większości wargi dolnej). Częściej chorują mężczyźni (proporcja 5: 1). Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi jest palenie tytoniu (w tym, fajki i cygara) – ekspozycja błony śluzowej warg na składniki dymu tytoniowego i wysoką temperaturę. W etiologii raka wargi ma również znaczenie ekspozycja na promieniowanie słoneczne.

Najczęstszym typem patomorfologicznym tego nowotworu jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (G1-2). Rak wargi dolnej na ogół rozwija się powoli, szerząc się głównie miejscowo i późno tworząc przerzuty do węzłów chłonnych podbródkowych i podżuchwowych. Z uwagi na swą wczesną wykrywalność i wolny przebieg, rokowanie w raku wargi dolnej jest zwykle dobre.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawą rozpoznania jest weryfikacja mikroskopowa na podstawie biopsji wycinającej. W bardzo wczesnych stopniach zaawansowania biopsja wycinająca może stanowić wyłączne leczenie (warunek – zachowanie odpowiednich marginesów resekcji).

Stopień zaawansowania klinicznego ustala się na podstawie:

– wywiadu,

– badania przedmiotowego (szczególnie okolicy wargi, błon śluzowych jamy ustnej i policzka oraz węzłów chłonnych, głównie okolicy nadgnykowej),

– pantomogramu lub tomografii komputerowej (TK) żuchwy (podejrzenie naciekania),

- ultrasonografii (USG) szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową (BAC) przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych lub znacznym zaawansowaniu miejscowym.

Leczenie

- T1-2N0: Wycięcie z marginesem tkanek zdrowych i rekonstrukcją (T2) tkankami sąsiadującymi lub brachyterapia (60-70 Gy przy użyciu źródeł o niskiej mocy dawki – LDR).
Wątpliwe marginesy resekcji stanowią wskazanie do poszerzenia zabiegu (lub brachyterapii), a nie do RTH z pól zewnętrznych.
- T3-4N0: Wycięcie z marginesem tkanek zdrowych i rekonstrukcją przy zastosowaniu odległych płatów unaczynionych lub tkanek sąsiednich (naciekanie żuchwy – resekcja odcinkowa żuchwy z rekonstrukcją odległymi płatami) + RTH uzupełniająca przy wątpliwych marginesach resekcji oraz w przypadku naciekania żuchwy.
- T1-2N1: Wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1-2N0 + nadłopatkowo-gnykowe wycięcie węzłów chłonnych) + RTH uzupełniająca.
- T3-4N1: Wycięcie (resekcja miejscowa jak w T3-4N0 + nadłopatkowo-gnykowe wycięcie węzłów chłonnych) + RTH uzupełniająca.
- T1-2N2-3: Wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1-2N0 + nadłopatkowo-gnykowe obustronne wycięcie węzłów chłonnych + RND) + RTH uzupełniająca.
- T3-4N2-3: Wycięcie (resekcja ogniska pierwotnego jak w T3-4N0 + wycięcie węzłów chłonnych jak w T1-2N2-3) + RTH uzupełniająca.
Obustronne przerzuty do węzłów chłonnych szyi (cecha N2c) są wskazaniem do RND po stronie zmian bardziej zaawansowanych i MRND po stronie przeciwległej.

Chorzy poza możliwością leczenia chirurgicznego (zaawansowanie miejscowe):

Stan ogólny bardzo dobry – radykalna RTH z możliwością leczenia chirurgicznego po uzyskaniu regresji nowotworu, pozostali – paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Naciekanie żuchwy jest przeciwwskazaniem do RTH.

Rak jamy ustnej

W roku 2000 odnotowano niespełna około 700 nowych zachorowań na raka jamy ustnej, co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są język (386 zachorowań) i dno jamy ustnej (289 zachorowań). Innymi lokalizacjami są wyrostek zębodołowy, trójkąt zatrzonowcowy, policzek i podniebienie twarde. Ponad 95% przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe, zwykle średnio lub wysoko zróżnicowane. Rzadko występują raki gruczołowe wywodzące się z małych gruczołów ślinowych. Czynnikiem przyczynowym są dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol, zła higiena jamy ustnej oraz przewlekłe drażnienie mechaniczne błon śluzowych.

Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, co spowodowane jest bogatym unaczynieniem chłonny. Z tego powodu istotną rolę w leczeniu odgrywa elektywne wycięcie i/lub napromienianie układu chłonnego szyi.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania stanowi biopsja wycinkowa ogniska pierwotnego. Zakres niezbędnych badań diagnostycznych obejmuje:

- wywiad,
- badanie przedmiotowe (w tym laryngologiczne) z określeniem zaawansowania ogniska pierwotnego i stanu węzłów chłonnych szyjnych,
- TK lub rezonans magnetyczny (RM) w przypadku wątpliwości co do zaawansowania nowotworu w badaniu przedmiotowym (głębokość i zakres naciekania),
- pantomogram żuchwy (podejrzanie naciekania),
- (USG) szyi z ewentualną (BAC),
- radiogramy (RTG) klatki piersiowej w dwóch projekcjach.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0) kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego:

- T1N0: Wycięcie z marginesem tkanek zdrowych +/- MRND w przypadku stopnia zróżnicowania G3 lub brachyterapia – LDR, dawka całkowita 66-70 Gy (brachyterapia nie może być stosowana przy lokalizacji guza w okolicy koniuszka języka lub w odległości < 0.5 cm od żuchwy).
- T2N0: Wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + MRND + RTH uzupełniająca (w razie wskazań omówionych w części ogólnej).
- T3-4N0: Wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + (zależnie od wskazań) resekcja części lub połowy żuchwy + (zależnie od wskazań) natychmiastowa rekonstrukcja z użyciem odległych płatów unaczynionych + MRND + uzupełniająca RTH.
- każde T N1-3: Wycięcie jak w T1-2N0 lub T3-4N0 + RND po stronie zmian + uzupełniająca RTH
U chorych z cechą N2c zalecana jest RND po stronie bardziej zaawansowanych zmian oraz MRND po stronie przeciwnej.

Chorzy bez przerzutów odległych (M0) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego:

- bez naciekania żuchwy: RTH radykalna lub paliatywna.
- z naciekaniami żuchwy: indukcyjna CTH z resekcją w przypadku regresji (postępowanie niestandardowe), paliatywna CTH lub leczenie objawowe.
Wybór metody zależy od zaawansowania nowotworu, wieku i stopnia sprawności.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1):

- paliatywna RTH, paliatywna CTH lub leczenie objawowe.

Rak ustnej części gardła

W roku 2000 odnotowano w Polsce 738 nowych zachorowań na raka ustnej części gardła. Ponad 90% wszystkich nowotworów tej okolicy stanowi rak płaskonabłonkowy, zwykle

o średnim lub niskim zróżnicowaniu. Rzadziej występują raki gruczołowe z małych gruczołów ślinowych, które lokalizują się najczęściej w obrębie podstawy języka. W obrębie migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła niekiedy występują raki niezróżnicowane typu nosogardłowego. W ustnej części gardła mogą występować pozawęzłowe chłoniaki nieziarnicze (zwykle typu MALT). Wszystkie przypadki raka nisko zróżnicowanego i niezróżnicowanego wymagają szczegółowej diagnostyki z użyciem badań immunohistochemicznych.

Podstawowym czynnikiem przyczynowym jest dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol. Rak ustnej części gardła cechuje się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych (szczególnie w raku niskozróżnicowanym). Przerzuty odległe występują najczęściej u chorych na raka niskozróżnicowanego lub niezróżnicowanego.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego.

Zakres badań niezbędnych dla ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania obejmuje:

- wywiad,
- badanie przedmiotowe, w tym laryngologiczne (wziernikowanie pośrednie, a najlepiej bezpośrednie z wykorzystaniem fiberoskopu i oceną sąsiadujących struktur anatomicznych),
- TK (z wyjątkiem bardzo wczesnych stopni zaawansowania, w których wystarczające jest badanie przedmiotowe,
- USG szyi z oceną układu chłonnego i biopsją aspiracyjną cienkoigłową,
- RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach,
- scyntygrafię kości i trepanobiopsję szpiku w przypadku raka niezróżnicowanego.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (cecha M0):

- T1N0: Radykalna RTH (objętość napromieniana ograniczona do guza z marginesem co najmniej 1 cm, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 66-70 Gy; wyjątek stanowią raki niskozróżnicowane i niezróżnicowane, wówczas niezbędne jest elektywne napromienianie węzłów chłonnych górnego i środkowego piętra szyi).

W rakach gruczołowych preferowane jest leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH według zasad przyjętych dla raka gruczołów ślinowych.

- T2N0: Radykalna RTH lub jednoczesna RCTH (objętość napromieniana obejmuje guz z marginesem, ale nie mniej niż anatomiczny zakres ustnej części gardła oraz elektywnie węzły chłonne górnego i środkowego piętra szyi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 66-72 Gy; w wyspecjalizowanych ośrodkach możliwość kojarzenia napromieniania z pól zewnętrznych z brachyterapią).

CTH – program z cisplatyną, np. cisplatyna 100 mg/m² w dniach 1, 22 i 43 napromieniania (dla poprawy tolerancji leczenia, cisplatynę w trakcie RTH można podać w ciągu 3 dni zamiast wlewu jednorazowego).

W rakach gruczołowych preferowane jest leczenie chirurgiczne.

- T3-4N0: Radykalna RTH lub RCTH (zasady jak w T2N0) lub chirurgia (resekcja strukturalnej części gardła z dojścia przez mandibulotomię lub odcinkową resekcję zuchwy + MRND + ewentualnie jednoczesna rekonstrukcja przy użyciu odległych płatów unaczynionych) + uzupełniająca RTH.
Decyzja o doborze postępowania powinna być podejmowana według indywidualnych wskazań, z uwzględnieniem zakresu naciekania i stopnia zróżnicowania raka, stopnia sprawności chorego, a także doświadczenia ośrodka. W przypadku naciekania zuchwy oraz w raku gruczołowym postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne.
- T1-2N1: Radykalna RTH lub RCTH (zasady jak w T1-2N0, ale objętość napromieniana obejmuje cały układ chłonny szyi z elektywnym napromienianiem węzłów chłonnych dolnego piętra szyi i nadobojczykowych do dawki 50 Gy) lub
chirurgia (zasady jak w T3-4N0) + RND + uzupełniająca RTH.
Chirurgia jest postępowaniem z wyboru w rakach gruczołowych i alternatywnym w wysokozróżnicowanych rakach podstawy języka.
- T1-2N2-3: Chirurgia (zasady jak w T1-2N1) + uzupełniająca RTH
lub
radykalna RTH lub RCTH (zasady jak w T1-2N1).
Leczenie chirurgiczne jest zalecane w rakach wysokozróżnicowanych podstawy języka i obowiązkowe w raku gruczołowym. W rakach niskozróżnicowanych lub niezróżnicowanych leczeniem z wyboru jest RTH.
W przypadku cechy N2c u chorych leczonych chirurgicznie celowa jest RND po stronie zmian bardziej zaawansowanych i MRND po stronie przeciwnej.
- T3-4N2-3: Postępowanie jak w T1-2N2-3
Jeśli radykalna RTH nie jest możliwa z powodu zaawansowania raka i/lub upośledzenia stanu sprawności i odżywienia chorych, należy rozważyć paliatywną RTH lub CTH (możliwość radykalnej RTH w przypadku regresji po CTH), albo leczenie objawowe.
W ośrodkach wysokospecjalistycznych u chorych w stopniu zaawansowania T3-4 i/lub N2-3 i bardzo dobrym stanie ogólnym należy stosować jednoczesną radiochemioterapię (RCTH) lub niekonwencjonalnie frakcjonowaną RTH.
Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1):
Paliatywna CTH, paliatywna RTH lub leczenie objawowe.
Decyzja jest podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem stopnia sprawności chorego i zróżnicowania raka. CTH stwarza możliwość uzyskania korzyści terapeutycznej, szczególnie w rakach niskozróżnicowanych lub niezróżnicowanych.

Rak nosowej części gardła

W roku 2000 odnotowano w Polsce 170 nowe zachorowania na raka nosowej części gardła. Nowotwór ten występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Etiopatogeneza tego nowotworu jest odmienna od innych raków narządów głowy i szyi – rakotwórczy wpływ dymu

papierosowego i alkoholu nie jest udowodniony, natomiast na obszarach endemicznego występowania tego nowotworu wykazano związek z zakażeniem wirusem Epsteina–Barr.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 typy raka nosowej części gardła: raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Wyróżniane w dawniejszych klasyfikacjach rak z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) i rak z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*) obecnie zaliczane są odpowiednio do grup II i III. Raki zaliczane do grup II i III cechuje szybki wzrost miejscowy, skłonność do tworzenia przerzutów do węzłów chłonnych i względnie częste (ponad 40%) występowanie przerzutów odległych. Raki te charakteryzuje również wysoka promieniowrażliwość i dużo wyższa w porównaniu do innych nowotworów narządów głowy i szyi chemiowrażliwość.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania stanowi weryfikacja mikroskopowa drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego (rozpoznanie ustalone wyłącznie na podstawie biopsji zmian przerzutowych w węzłach chłonnych szyi jest niewystarczające). Zakres badań niezbędnych do ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu obejmuje:

- wywiad,
- badanie przedmiotowe, w tym laryngologiczne zarówno metodą pośrednią, jak i bezpośrednio za pomocą fiberoskopii,
- TK z techniką „okna kostnego” lub RM w celu dodatkowej oceny struktur podstawy czaszki (badanie obowiązkowe niezależnie od sytuacji klinicznej),
- USG szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową,
- RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach,
- scyntyografię kości (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO),
- trepanobiopsję szpiku (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO i nieprawidłowościach w zakresie parametrów hematologicznych).

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0):

- T1N0: Radykalna RTH (objętość napromieniana obejmuje guz pierwotny z marginesem, ale nie mniej niż zakres anatomiczny nosowej części gardła + elektywnie węzły chłonne górnego i środkowego piętra szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 66-70 Gy).
W wyspecjalizowanych ośrodkach istnieje możliwość kojarzenia napromieniania z pól zewnętrznych z brachyterapią śródjamową w celu podwyższenie dawki na obszar guza z precyzyjną ochroną tkanek zdrowych.
- T2-4, każde N lub każde T, N1-3 (rak z grup II i III WHO):
Jednoczesna RCTH + CTH uzupełniająca
RTH – objętość napromieniana obejmuje guz pierwotny z marginesem + cały układ chłonny szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 66-72 Gy,
CTH – program z cisplatyną, np. cisplatyna 100 mg/m² w dniach 1, 22 i 43 napromieniania (dla poprawy tolerancji leczenia, cisplatynę w trakcie RTH można podać w ciągu 3 dni zamiast wlewu jednorazowego), a następnie

3 kursy uzupełniające według programu PF (cisplatyna 100 mg/m² + fluorouracyl 500-1000 mg/m²/dobę wlew ciągły przez 72-96 godzin) co 21 dni.

W guzach bardzo zaawansowanych można rozważyć CTH indukcyjną (2-3 kursy), a następnie RTH. CTH powinna zawierać cisplatynę (program PF lub BEP – bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna).

Kliniczne objawy nadciśnienia śródczaszkowego związane z naciekaniem raka do jamy czaszki są wskazaniem do stosowania CTH indukcyjnej.

– T2-4N0 (rak z grupy I WHO):

Radykalna RTH (objętość napromieniana powinna obejmować guz z marginesem co najmniej 1 cm oraz węzły chłonne górnego i środkowego piętra szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70-72 Gy).

W stopniu T3-4N0 przy bardzo dobrej sprawności chorych należy rozważyć możliwość RCTH (według zasad jak wyżej).

– Każde T, N1-3 (rak z grupy I WHO):

Radykalna RTH (objętość napromieniana jak wyżej z uwzględnieniem całego układu chłonnego szyi, frakcjonowanie i dawka całkowita jak wyżej).

U chorych z T3-4 lub przy przerzutowo zmienionych węzłach chłonnych o wymiarach powyżej 4 cm w bardzo dobrym stanie sprawności należy rozważyć RCTH (według zasad jak wyżej).

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1):

CTH zawierająca cisplatynę (chorzy w stopniu sprawności 3-4 – wyłącznie leczenie objawowe).

Rak krtani

Rak krtani jest najczęściej występującym nowotworem w obrębie głowy i szyi. W roku 2000 w Polsce odnotowano 2582 nowych zachorowań. Rak krtani występuje zdecydowanie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Podstawowym czynnikiem rakotwórczym jest dym tytoniowy. Pewne znaczenie mają także zakażenia wirusem HPV, alkohol, pył drzewny, produkty destylacji węgla, farby i rozpuszczalniki.

Najczęściej (ponad 95% wszystkich nowotworów krtani) występuje rak płaskonabłonkowy. W obrębie głośni zwykle występują raki wysoko- lub średniozróżnicowane (G1-G2), w nagłośni częściej niż w głośni występują raki o niskim stopniu zróżnicowania (G3). Rzadko występującą formą raka płaskonabłonkowego jest jego postać brodawczakowata (*carcinoma verrucosum*). Inne postacie raka oraz nowotwory nienabłonkowe występują bardzo rzadko.

Przebieg kliniczny raka krtani zależy głównie od jego umiejscowienia. Raki głośni mają powolny przebieg, a przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko w związku ze skąpym unaczynieniem chłonnym tej okolicy oraz z najczęściej wysokim zróżnicowaniem histologicznym. Raki nagłośni cechuje szybszy wzrost miejscowy i wczesne przerzuty do węzłów chłonnych. Rak podgłośni cechuje się umiarkowanym tempem wzrostu miejscowego, a przerzuty drogą chłonną mogą występować również w węzłach górnego śródpiersia.

U chorych na raka krtani, z racji wspólnych czynników przyczynowych, istnieje wysokie ryzyko zachorowania na niezależny nowotwór układu oddechowego (najczęściej rak płuca). Należy to uwzględniać w trakcie badań kontrolnych po leczeniu.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej w trakcie bezpośredniego wziernikowania narządu (badanie bezpośrednie lub fiberoskopowe).

Zakres niezbędnych badań mających na celu określenie zaawansowania nowotworu obejmuje:

- wywiad,
- badanie przedmiotowe, w tym laryngologiczne (laryngoskopia pośrednia i obowiązkowo bezpośrednia),
- TK szyi (niezbędna w wyższych stopniach zaawansowania dla oceny rzeczywistego zaawansowania),
- USG szyi z oceną węzłów chłonnych i okolicy przednagłośniowej,
- RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach,
- TK klatki piersiowej (masywne przerzuty do dalszych węzłów chłonnych szyi).

Leczenie

Z uwagi na odmienny przebieg kliniczny, postępowanie różni się zależnie od lokalizacji raka w obrębie krtani.

Rak głośni

- T1N0: Radykalna RTH (objętość napromieniana ograniczona do anatomicznych struktur krtani, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy, dawka całkowita 66-70 Gy); alternatywa – usunięcie struny głosowej (chordektomia), pod warunkiem możliwości zachowania bezpiecznego marginesu patologicznego resekcji.
W wybranych przypadkach (starszy wiek, obciążenia medyczne) istnieje możliwość radykalnej RTH podwyższonymi dawkami frakcyjnymi w skróconym czasie leczenia (50 Gy/16 frakcji – metoda manczesterska).
Brodawczakowata postać raka płaskonabłonkowego (*carcinoma verrucosum*) powinna być leczona chirurgicznie (niska promienioczułość).
- T2N0: Radykalna RTH (zasady – jak w T1N0, łącznie z możliwością frakcjonowania metodą manczesterską).
Wykonywane w niektórych ośrodkach laryngologicznych endoskopowe zabiegi w stopniu T2N0 nie stanowią równoważnej alternatywy dla RTH.
- T3N0: Leczenie według indywidualnych wskazań, w zależności od masy guza, szerokości szpary głośni, stopnia sprawności chorego – laryngektomia + RTH uzupełniająca lub RTH radykalna (objęcie krtani wraz z układem chłonnym szyi oraz węzłami chłonnymi przytchawiczymi górnymi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy/35 frakcji). Chorzy z dużą masą guza lub wąską szparą głośni oraz wszyscy chorzy po pierwotnie wykonanej tracheostomii – leczenie chirurgiczne, pozostali chorzy – RTH lub RCTH.
- T4N0: Leczenie chirurgiczne (laryngektomia + według wskazań resekcja sąsiadujących struktur krtaniowej lub ustnej części gardła) + RTH uzupełniająca.
- Każde T, N1-3:

Leczenie chirurgiczne (laryngektomia) + RND + RTH uzupełniająca.

W stopniu zaawansowania T3-4 i/albo N+ (z wyjątkiem przypadków naciekania chrząstki tarczowatej) istnieje możliwość leczenia oszczędzającego krtań z udziałem jednoczesnej RCTH w wyspecjalizowanych ośrodkach (brak powszechnie akceptowanego standardu postępowania).

– T4 i/lub N3 – (zaawansowanie uniemożliwiające leczenie chirurgiczne)

Paliatywna RTH lub RCTH (jeśli nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej lub przetok), a także CTH (możliwość leczenia chirurgicznego lub RTH po uzyskaniu regresji) lub leczenie objawowe.

Decyzje podejmowane według indywidualnych wskazań, w zależności od zaawansowania nowotworu, stopnia sprawności i wieku chorego.

Rak górnego piętra krtani

– T1-2N0: Radykalna RTH (objęcie krtani i elektywnie układu chłonnego szyi z powodu wysokiego ryzyka subklinicznych przerzutów; frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy, dawka całkowita 66-70 Gy).

Wykonywana w niektórych ośrodkach laryngologicznych resekcja częściowa z oszczędzeniem funkcji głosu i elektywnym usunięciem układu chłonnego oraz uzupełniająca RTH nie posiada naukowego uzasadnienia.

– T3N0: Decyzja według wskazań indywidualnych w zależności od masy guza, drożności dróg oddechowych, stopnia zróżnicowania raka.

Radykalna RTH lub RCTH (zasady RTH jak w przypadkach T1-2N0) lub laryngektomia całkowita + uzupełniająca radioterapia (przypadki graniczne – w pierwszej kolejności RTH lub RCTH, jako leczenie oszczędzające krtań).

– T4N0: Laryngektomia całkowita + RTH uzupełniająca.

– T1-2N1: Leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe – resekcja oszczędzająca) + RND + uzupełniająca radioterapia (wybrane przypadki z niewielką masą guza pierwotnego i przerzutów do węzłów chłonnych – możliwość radykalnej RTH).

– T1-2N2-3: Leczenie jak w przypadku T1-2N1, bez alternatywnej RTH.

– T3-4N1-3: Laryngektomia całkowita + RND + RTH uzupełniająca.

Obecność cechy N2c nakazuje wykonanie RND po stronie zmian bardziej zaawansowanych i MRND po stronie przeciwległej.

Rak nagłośni w stopniu zaawansowania T3-4 i/lub N+ z wyjątkiem przypadków naciekania chrząstki tarczowatej – leczenie oszczędzające krtań z udziałem równoczesnej RCTH w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Zaawansowane przypadki niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego: postępowanie jak w raku głośni.

Rak podgłośni

Niezależnie od stopnia zaawansowania, zalecane jest leczenie chirurgiczne z uzupełniająca RTH (objętość napromieniana – układ chłonny szyi + węzły chłonne górnego śródpiersia).

Postępowanie w zaawansowanych przypadkach niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego – jak w raku głośni.

Rak krtaniowej części gardła

W roku 2000 w Polsce odnotowano 162 nowych zachorowań na raka krtaniowej części gardła, w tym jedynie 20 przypadków wśród kobiet. Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi są dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol.

W krtaniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim (G2) lub wysokim (G1) stopniu zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nienabłonkowe występują w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty. Rzadziej punktem wyjścia jest okolica zapierścienna i tylna ściana gardła. Raka krtaniowej części gardła cechuje miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem struktur sąsiadujących (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko. Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem narządów głowy i szyi.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Zakres niezbędnych badań diagnostycznych jest identyczny jak w przypadku raka krtani.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0)

– T1-2N0: Radykalna RTH (objęcie anatomicznego zakresu krtaniowej części gardła i krtani oraz układu chłonnego szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 66-70 Gy).

– T3-4N0: Leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + RTH uzupełniająca.

– każde T, N1-3:

Leczenie chirurgiczne jak wyżej + RND + RTH uzupełniająca.

Leczenie chorych w stopniu zaawansowania T3-4 i/albo N1-3 powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach (bardziej agresywne formy leczenia zachowawczego oszczędzającego krtani – niekonwencjonalnie frakcjonowana RTH lub jednoczesna RCTH).

– T3-4 i/albo N1-3 (chorzy niekwalifikujący się do leczenia o założeniu radykalnym)

Postępowanie zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności chorego i odżywienia chorego:

Paliatywna RTH (naciekanie chrząstki tarczowatej i przetok nieobecne) lub

paliatywna CTH (możliwość leczenia chirurgicznego lub RTH po uzyskaniu regresji raka)

lub

leczenie objawowe.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1)

Zależnie od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka – paliatywna CTH, paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Rak zatok obocznych nosa

W roku 2000 odnotowano w Polsce około 200 nowych zachorowań na raka zatok obocznych nosa. Czynniki sprzyjającymi zachorowaniu na ten nowotwór są przewlekłe stany zapalne oraz występowanie polipów zatok. Najczęściej w tej lokalizacji występuje rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim lub wysokim stopniu zróżnicowania (rzadziej występują raki płaskonabłonkowe o niższym stopniu zróżnicowania, w tym również typu nosogardłowego). Poniżej 30% wszystkich przypadków stanowią raki gruczołowe, spośród których najczęściej występuje rak gruczołowo-torbielowy (*carcinoma adenoides cysticum*). Sporadycznie występują nowotwory nienabłonkowe – mięsaki kości (częściej *osteosarcoma*, rzadziej *chondrosarcoma*), mięsaki tkanek miękkich (najczęściej *rhabdomyosarcoma*) i chłoniaki.

Rak zatok obocznych nosa rozwija się przede wszystkim miejscowo, naciekając struktury sąsiadujące: oczodoł, dół skrzydłowo-podniebienny, podstawę czaszki i dół podskroniowy. Przerzuty do węzłów chłonnych występują względnie rzadko (poniżej 30% przypadków), dlatego niecelowe jest wykonywanie elektrywnych operacji węzłów chłonnych i ich elektrywne napromienianie. Przerzuty odległe są rzadkie. Z racji uwarunkowań anatomicznych rak zatok obocznych nosa przebiega przez długi czas bezobjawowo i zwykle rozpoznawany jest w stopniu znacznego zaawansowania miejscowego. Raki we wczesnych stopniach zaawansowania rozpoznawane są zwykle przypadkowo, np. podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych z powodu stanów zapalnych lub polipów.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej.

Zakres badań niezbędnych dla ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu obejmuje:

- wywiad,
- badanie przedmiotowe, w tym laryngologiczne metodą pośrednią i bezpośrednią,
- TK z wykorzystaniem techniki okna kostnego lub RM.

Leczenie

- T1-4N0: Leczenie chirurgiczne + RTH uzupełniająca (objętość napromieniana ograniczona do łoży po usuniętym guzie, ale nie mniej niż anatomiczny zakres zatoki szczękowej; podstawa planowania: wyjściowa TK). Zależnie od stopnia zaawansowania i lokalizacji zalecanymi zabiegami operacyjnymi są:
 - częściowa resekcja zatoki szczękowej: zakres resekcji ograniczony do podniebienia twardego i wyrostka zębodołowego szczęki (u chorych we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania);
 - subtotalna resekcja zatoki szczękowej: zakres resekcji obejmuje całą zatokę szczękową, ale z zachowaniem w całości struktur kostnych oczodołu (chorzy, u których w badaniach obrazowych, a przede wszystkim śródoperacyjnie, wykluczono naciekanie kości dna oczodołu);
 - całkowita resekcja zatoki szczękowej: zakres resekcji obejmuje całą zatokę szczękową wraz z dnem oczodołu, ale z zachowaniem gałki ocznej (chorzy, u których stwierdzany jest naciekanie dna oczodołu, ale nowotwór nie nacieka tkanek wewnątrzoczodołowych);

- radykalna resekcja zatoki szczękowej: zakres resekcji obejmuje całość zatoki oraz oczodół wraz z usunięciem gałki ocznej;
- radykalna rozszerzona resekcja zatoki szczękowej: zakres resekcji jw., a dodatkowo, zależnie od sytuacji klinicznej, usuwane są struktury zatoki sitowej, podstawy czaszki czy też dołu podskroniowego.
- Każde T, N1-3:
 - Leczenie chirurgiczne jak wyżej + RND + RTH uzupełniająca (objęcie układu chłonnego szyi).
- Chorzy niekwalifikujący się do zabiegu operacyjnego z powodu zaawansowania nowotworu:
 - Zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności: paliatywna RTH (po uprzednim wykonaniu fenestracji zatoki), próba paliatywnej CTH lub leczenie objawowe.
 - Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1):
 - Zależnie od stopnia sprawności, wieku, rozpoznania patomorfologicznego: paliatywna CTH, paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Rak gruczołów ślinowych

W roku 2000 odnotowano w Polsce 291 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych, co stanowiło 0,3% ogółu nowotworów złośliwych. Najczęstszą lokalizacją jest ślinianka przyuszna, rzadziej ślinianki podżuchwowe i drobne gruczoły ślinowe (zwykle w błonie śluzowej jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok przynosowych). Raki gruczołów ślinowych charakteryzują się różnorodną budową histopatologiczną. Histoklinicznie wyróżniane są raki o niskim i wysokim stopniu złośliwości.

Do raków o niskim stopniu złośliwości zaliczane są:

- rak śluzowo-naskórkowy o niskim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale*, G1).
- rak zrazikowokomórkowy (*acinic cell carcinoma*).
- gruczolakorak o niskim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma*, G1).
- rak nabłonkowo-mioepitelialny (*epithelial myoepithelial carcinoma*).
- gruczolakorak podstawnokomórkowy (*adenocarcinoma basocellulare*).

Do raków o wysokim stopniu złośliwości zaliczane są:

- rak śluzowo-naskórkowy o wysokim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale*, G2)
- rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*)
- gruczolakorak o wysokim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma*, G2-3)
- rak przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*)
- rak w gruczolaku wielopostaciowym (*carcinoma in tumore mixto*)
- rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*)
- rak niezróżnicowany (*carcinoma non differentiatum*)

Raki o niskim stopniu złośliwości charakteryzuje względnie wolny wzrost miejscowy, a przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i innych narządów występują rzadko. Raki o wysokim stopniu złośliwości cechuje szybki wzrost miejscowy. Przerzuty do węzłów chłonnych występują najczęściej w raku płaskonabłonkowym i niezróżnicowanym. Przerzuty odległe, najczęściej do płuc, pojawiają się u 10-20% chorych. Charakterystyczne są przerzuty raka gruczołowo-torbielowatego do płuc, które rosną w sposób rozprężający, często przez wiele lat bez objawów klinicznych. Wszystkie raki z tej grupy cechuje wysokie ryzyko nawrotu po

radykalnym leczeniu. Przykładem jest rak gruczołowo-torbielowaty, szerzący się wzdłuż przebiegu nerwów, którego ogniska mogą występować w dużej odległości od guza pierwotnego. Nowotwory pochodzenia nienabłonkowego gruczołów ślinowych występują rzadko.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania raka gruczołów ślinowych stanowi weryfikacja mikroskopowa. Wyjściowo powinna być wykonywana BAC. Rozpoznanie cytologiczne powinno być potwierdzone badaniem śródoperacyjnym, od którego zależy zakres resekcji.

Ocena zaawansowania nowotworu oparta jest przede wszystkim na badaniu oburęcznym. Konieczne jest także wykonanie USG szyi z oceną ślinianek i węzłów chłonnych. W przypadkach bardziej zaawansowanych niezbędne jest wykonanie TK lub RM z oceną sąsiadujących struktur (objęcie podstawy czaszki i dołu podskroniowego). Rutynowo należy wykonać RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach, celem wykluczenia przerzutów do płuc.

Leczenie

Raki ślinianki podżuchwowej

- Raki o niskim stopniu złośliwości: leczenie chirurgiczne (minimalny zakres resekcji – ślinianka wraz z zawartością dołu podżuchwowego, w zaawansowanych przypadkach zakres zależny od naciekania struktur sąsiednich, wycięcie układu chłonnego szyi – tylko u chorych z cechą N+) + RTH uzupełniająca w przypadku przekraczania przez nacieki torebki ślinianki i wątpliwego marginesu resekcji lub cechy pN+.
- Raki o wysokim stopniu złośliwości: leczenie chirurgiczne (szeroka resekcja ślinianki wraz z zawartością dołu podżuchwowego, z możliwością poszerzenia o sąsiednie struktury anatomiczne i ewentualnie z rekonstrukcją + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, raku śluzowo-naskórkowym lub raku niezróżnicowanym; w pozostałych przypadkach radykalne wycięcie układu chłonnego szyi – jedynie przy stwierdzeniu cechy N+); RTH uzupełniająca – zawsze w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*); w innych typach raka – wyłącznie u chorych z cechą pT2-4 lub pN+.
- Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego: wskazania indywidualne (zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) – paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Raki ślinianki przyusznej

- Raki o niskim stopniu złośliwości:
 - T1-3N0: Całkowita resekcja ślinianki z zachowaniem nerwu twarzowego (w zaawansowaniu T1 i lokalizacji guza w płacie powierzchownym – resekcja ograniczona do wycięcia płata) + RTH uzupełniająca u chorych z cechą pT3 (naciekanie poza gruczoł).
 - T4N0: Całkowita resekcja ślinianki wraz z nerwem twarzowym oraz zajętej strukturami sąsiednimi + RTH uzupełniająca (ograniczona do łoża guza).
- każde T, N+: Resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + RND + RTH uzupełniająca.
- Raki o wysokim stopniu złośliwości:
 - T1N0: Całkowita resekcja ślinianki z zaoszczędzeniem nerwu twarzowego (wyjątek – rak gruczołowo-torbielowaty – całkowita resekcja ślinianki wraz z nerwem

- twarzowym) + RTH uzupełniająca w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*).
- T2-3N0: Całkowita resekcja ślinianki wraz z nerwem twarzowym (w szczególnych sytuacjach rozważenie zachowania nerwu, jeśli nie wpływa to na radykalizm resekcji; nie dotyczy raka gruczołowo-torbielowatego) + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, śluzowo-naskórkowym i niezróżnicowanym + RTH uzupełniająca u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem).
- T4N0: Całkowita resekcja ślinianki wraz z nerwem twarzowym + resekcja zajętych struktur sąsiadujących + elektywne wycięcie układu chłonnego jak w T2-3N0 + RTH uzupełniająca u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem).
- Każde T, N+:
Resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + RND + RTH uzupełniająca (z uwzględnieniem układu chłonnego szyi po stronie zmiany).

– Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego: wskazania indywidualne zależne od zaawansowania raka, stopnia sprawności, wieku – paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Raki z małych gruczołów ślinowych

Metody leczenia zależne dla lokalizacji nowotworu – omówione w częściach dotyczących nowotworów jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok obocznych nosa.

Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego

U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych szyi z nieujawnionego ogniska pierwotnego należy w pierwszym etapie podjąć próbę zlokalizowania pierwotnego ogniska nowotworu na podstawie umiejscowienia przerzutów i typu histologicznego raka:

- przerzuty w węzłach chłonnych górnego piętra szyi – możliwość ogniska pierwotnego w obrębie ustnej lub nosowej części gardła, jamie ustnej lub nagłośni,
- przerzuty w węzłach chłonnych środkowego piętra szyi – możliwość ogniska pierwotnego przede wszystkim w obrębie krtani i krtaniowej części gardła (mniej prawdopodobne w ustnej i nosowej części gardła),
- przerzuty w węzłach chłonnych dolnego piętra szyi i w węzłach nadobojczykowych – możliwość ogniska pierwotnego w krtaniowej części gardła lub okolicy podgłośnia oraz w narządach spoza obszaru głowy i szyi (bardziej prawdopodobne),
- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (G1-2) – brak sugestii odnośnie lokalizacji ogniska pierwotnego (występowanie nowotworów tego typu we wszystkich narządach głowy i szyi, a także narządach spoza tego regionu),

- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania (G3), nierogowaciejącego – możliwość ogniska pierwotnego w nosowej lub ustnej części gardła (z mniejszym prawdopodobieństwem w nagłośni),
- rozpoznanie raka niezróżnicowanego typu nosogardłowego – możliwość ogniska pierwotnego w nosowej części gardła (aczkolwiek, nowotwory tego typu występują również w ustnej części gardła i jamie nosa),
- rozpoznanie raka gruczołowego – możliwość ogniska pierwotnego w gruczołach ślinowych lub zatokach obocznych nosa, a także narządach spoza regionu głowy i szyi (przewód pokarmowy, płuco, jajnik, nerka, pierś, tarczyca),
- rozpoznanie raka drobnokomórkowego – możliwość ogniska pierwotnego w obrębie płuca (sporadycznie narządy głowy i szyi),
- rozpoznanie raka anaplastycznego z dużych komórek – możliwość ogniska pierwotnego w tarczycy lub płucu.

Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rozpoznanie przerzutów raka do węzłów chłonnych szyi przy nieujawnionym ognisku pierwotnym musi być oparte na badaniu mikroskopowym węzła chłonnego pobranego w całości (lub przynajmniej biopsji wycinkowej), z określeniem typu i stopnia zróżnicowania nowotworu.

Ustalenie stopnia zaawansowania w takiej sytuacji powinno opierać się na:

- wywiadzie,
- badaniu przedmiotowym (w tym, laryngologicznym metodą bezpośrednią z pobraniem biopsji z każdego miejsca budzącego podejrzenie),
- TK narządów głowy i szyi,
- RM w przypadku wątpliwości klinicznych w interpretacji TK,
- USG szyi z oceną zmian węzłowych i tarczycy,
- RTG klatki piersiowej w dwóch projekcjach (w przypadkach koniecznych – TK klatki piersiowej),
- USG lub TK jamy brzusznej,
- oznaczenie markerów nowotworowych potencjalnie swoistych dla ustalonego rozpoznania mikroskopowego (głównie w przypadku raka gruczołowego),
- szczegółowej diagnostyki układu pokarmowego, płuc, piersi i narządów rodnych w przypadku rozpoznania raka gruczołowego i po wykluczeniu ogniska pierwotnego w obrębie narządów głowy i szyi.

Leczenie

Przerzuty do węzłów chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi – RND + RTH.

Zasady RTH: objęcie układu chłonnego szyi oraz anatomicznego zakresu ustnej i nosowej części gardła (narządy o najwyższym prawdopodobieństwie ogniska pierwotnego – ustna, nosowa i krtaniowa część gardła oraz krtani), frakcjonowanie konwencjonalne 1,8-2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 60 Gy + podwyższenie dawki do 66-70 Gy na obszar o największym prawdopodobieństwie ogniska pierwotnego i obszar masywnego zajęcia węzłów chłonnych lub naciekania torebki węzła.

W raku niskozróżnicowanym lub niezróżnicowanym po leczeniu chirurgicznym istnieje możliwość leczenia skojarzonego z udziałem CTH i RTH (ośrodki wysokospecjalistyczne).

W przypadku obustronnych przerzutów w węzłach chłonnych należy wykonać RND po stronie zmian bardziej zaawansowanych i MRND po stronie przeciwległej.

Przerzuty do węzłów chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi – chorzy poza możliwościami leczenia chirurgicznego:

- dobry stopień sprawności i możliwość radykalnej RTH – RTH według zasad jak wyżej (dawka całkowita podawana na zmienione przerzutowo węzły chłonne – 66-72 Gy),
- rak niskozróżnicowany lub niezróżnicowany – możliwość leczenia skojarzonego z udziałem RTH i CTH (ośrodki wysokospecjalistyczne).

Leczenie niepowodzeń miejscowych

Postępowaniem, które należy brać pod uwagę w pierwszej kolejności, jest ratujący zabieg operacyjny. Wskazania do chirurgii ratującej w ciągu ostatnich lat uległy znaczącemu rozszerzeniu, głównie dzięki rozwojowi technik rekonstrukcyjnych. Zakres ratujących zabiegów operacyjnych jest zwykle bardzo szeroki, a ponadto w wielu przypadkach resekcja wykonywana jest w obszarze tkanek zmienionych popromiennie. Stwarza to konieczność rekonstrukcji ubytków w sposób niezawodny i umożliwiający osiągnięcie zadowalającego efektu estetycznego i czynnościowego.

Najczęściej stosowany jest przesunięty płat z mięśnia piersiowego większego. Często używany jest również płat z mięśnia najszerzego grzbietu. Współcześnie coraz większe zastosowanie znajdują wolne płaty z zespoleniami naczyń przy użyciu technik mikrochirurgicznych. Wolne płaty zwykle zapewniają lepszy efekt estetyczny i czynnościowy, a poza tym mogą być stosowane niemal we wszystkich lokalizacjach w obrębie głowy i szyi. Aczkolwiek skuteczność chirurgii ratującej jest ograniczona, to u około 20% chorych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć bez objawów nowotworu.

Alternatywną metodą leczenia nawrotów miejscowych jest powtórna RTH. Jest to metoda prowadząca do długotrwałego przeżycia przy możliwym do zaakceptowania ryzyku późnych powikłań popromiennych. Powtórna RTH jest jednak możliwa jedynie w nielicznych przypadkach. Objętość napromieniana musi być ograniczona i zlokalizowana poza narządami krytycznymi. Istotną rolę odgrywa również czas, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. Powtórne napromienianie jest oczywiście niecelowe bezpośrednio po niepowodzeniu RTH oraz we wczesnych nawrotach. Wydaje się, że skuteczność powtórnego napromieniania można zwiększyć kojarząc je z CTH lub brachyterapią.

Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i przerzutów odległych

Przerzuty odległe jedynie w nielicznych przypadkach mogą być leczone chirurgicznie lub napromienianiem. U większości chorych jedyną formę leczenia przyczynowego stanowi CTH. Raki narządów głowy i szyi należą do nowotworów o średniej chemiowrażliwości. Celem CTH chorych na nawrotowe lub rozsiane raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia, a także wydłużenie czasu przeżycia. Wyjątek stanowi bardziej wrażliwy na CTH niskozróżnicowany rak nosowej części gardła, gdzie wydłużenie czasu przeżycia jest podstawowym celem leczenia (zdarzają się przeżycia wieloletnie).

Spośród pojedynczych cytostatyków aktywność wykazują: cisplatyna, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna oraz fluorouracyl. Kojarzenie dwu lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność CTH. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest program PF złożony z cisplatyny i fluorouracylu (synergistyczne działanie obu leków). Klasyczny program PF zakłada podanie cisplatyny w dawce 100 mg/m² dnia 1 oraz fluorouracylu w dawce 500-1000 mg/m² dziennie w formie 96-godzinnej ciągłego wlewu. Program ten pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 30-50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Program PF pozwala na osiągnięcie znamiennej wyższego odsetka odpowiedzi w porównaniu do cisplatyny, fluorouracylu lub metotreksatu w monoterapii, jak również w porównaniu do modyfikacji programu PF z zastąpieniem cisplatyny mniej toksyczną karboplatiną. W większości badań klinicznych nie stwierdzono jednak wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem chemioterapii z zastosowaniem programu PF.

Wątpliwości budzi względnie wysoka toksyczność programu PF, a także konieczność hospitalizacji z powodu ciągłego wlewu fluorouracylu. Z tego powodu opracowano wiele modyfikacji programu PF, przystosowanych do podawania w trybie ambulatoryjnym. Przykładem może być program, w którym wlew ciągły fluorouracylu został zastąpiony krótszymi, kilkugodzinnymi infuzjami. Dodatkowo, celem zmniejszenia toksyczności, zastosowano w nim frakcjonowanie dawki cisplatyny, podając ten lek w ciągu 4 kolejnych dni. Inne modyfikacje programu PF polegają na stosowaniu większej liczby cytostatyków wykazujących synergizm działania. Dzięki temu można odstępować od stosowania fluorouracylu w formie wlewu ciągłego, nie zmniejszając skuteczności leczenia.

Programy zawierające cisplatynę cechuje względnie wysoka toksyczność, co ogranicza wskazania do ich stosowania do chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. CTH z udziałem cisplatyny powinna być również stosowana u chorych na raka nosowej części gardła. U pozostałych chorych alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem.

Piśmiennictwo:

- Al Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, Fu K. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 1998; 338: 1798-1804.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet M i wsp. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-2086.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjuvative chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. Meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-847.
- Horiot JC, Bontemps P, Van der Bogaert W i wsp. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced

ced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-121.

– Jassem J, Gyergyay F, Kerpel-Fronius S i wsp. Combination of daily 4-h infusion of 5-fluorouracil and cisplatin in the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma: A Southeast European Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31: 489-494.

– Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B i wsp. 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* 2000; 18: 1458-1464.

– Kawecki A. Ocena skuteczności i wskazań do chemioterapii chorych na nawrotowe i rozsziane raki narządów głowy i szyi. *Nowotwory* 2001; 51 (supl. 2): 1-65.

– Lewin F, Damber L i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol* 1997; 43: 23-29.

– Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 12: 385-395.

– Pignon JP, Bourhis J, Domenge C i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-956.

– Posner MR, Colevas AD, Tishler RB. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 2000; 27: 13-24.

– Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessy JJ i wsp. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34: 224-228.

– Składowski K, Maciejewski B, Goleń M i wsp. 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* 2000; 55: 101-111.

– Szutkowski Z, Kawecki A, Fijuth J i wsp. Powtórne napromienianie nowotworów terenu głowy i szyi. *Nowotwory* 1998; 48: 917-922.

– Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 34-38.

– Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM i wsp. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicentre study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324.

– Wolf G on behalf of the Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 1992; 324: 1685-1690.

