

Καρκίνος του στοματοφάρυγγα: Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση

Βλασταράκος ΠΒ, Νικολόπουλος Θ, Μανωλόπουλος Α, Νάζος Κ, Βαρελά Α, Νταβίλης Δ, Τζαγκαρουλάκης Α, Φερεκύδης Ε.

Α΄ Παν/κη Ω.Ρ.Α. Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο και Β΄ Παν/κη Ω.Ρ.Α. Κλινική Αττικό Νοσοκομείο

Περίληψη

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα συχνά επιβάλλει την εκτέλεση ριζικών επεμβάσεων με όλα τα προφανή λειτουργικά επακόλουθα που προκαλούνται από αυτές. Για το λόγο αυτό νέες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν τη συνδυασμένη χρησιμοποίηση της βραχυθεραπείας και της χημειο – ακτινοβολήσης έχουν αρχίσει να παίρνουν θέση στη θεραπευτική του προχωρημένου καρκίνου της περιοχής σε μια προσπάθεια εξασφάλισης όσο το δυνατόν καλύτερης ποιότητας ζωής των αρρώστων με ταυτόχρονη διασφάλιση ογκολογικά αποδεκτού τοπικού – περιοχικού ελέγχου και συνολικής πενταετούς επιβίωσης. Η φιλοσοφία της χρησιμοποίησης της βραχυθεραπείας στηρίζεται στο ότι η τελευταία μπορεί να επιτύχει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε περιορισμένο χώρο, κυρίως στον όγκο και την περιβάλλουσα περιοχή, προκαλώντας ελάχιστες βλάβες στους γύρω υγιείς ιστούς. Μεγαλύτερη εμπειρία στην αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής και τραχήλου έχει αποκτηθεί από την εφαρμογή της βραχυθεραπείας χαμηλής δόσεως με χρήση Ir¹⁹². Το εμφανές προτέρημα της βραχυθεραπείας υψηλής δόσεως είναι ότι οι ραδιενεργές πηγές δεν εμφυτεύονται πλέον ενδοϊστικά με αποτέλεσμα τη συνεχή παραμονή τους, αλλά «φορτώνονται» περιοδικά σε καθετήρες πολυαιθυλενίου που έχουν τοποθετηθεί στην περιοχή του όγκου, με αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο στη χορηγούμενη δόση της ακτινοβολίας. Εναλλακτικά η χρησιμοποίηση σχημάτων βραχυθεραπείας σε παλμούς φαίνεται να συνδυάζει τα ραδιοβιολογικά αποτελέσματα της βραχυθεραπείας χαμηλής δόσεως, με τα τεχνολογικά πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας υψηλής δόσεως. Η προσθήκη της χημειοακτινοβολήσης θεωρείται ότι επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά τόσο τοπικού – περιοχικού ελέγχου, όσο και πενταετούς επιβίωσης στους ασθενείς με T₃ ή T₄ βλάβες του στοματοφάρυγγα. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται έχουν ως βάση τους τη σισπλατίνη σε συνδυασμό συνήθως με 5 – φθοριουρακίλη. Κατά την εξωτερική ακτινοβολήση εξάλλου εφαρμόζονται πλέον σχήματα ακτινοβολίας είτε πολλαπλών συνεδριών ανά ημέρα, είτε επιταχυνόμενα σχήματα χωρίς διακοπές, ή συνδυασμός των δύο αυτών τεχνικών. Η συνδυασμένη χημειοακτινοβολήση έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τόσο το λειτουργικό αποτέλεσμα, όσο και τον έλεγχο της νόσου σε σύγκριση με τη συμβατική αντιμετώπιση. Ο χρονικός συνδυασμός πάντως της χημειοθεραπείας σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολήση έχει μεγάλη σημασία. Φαίνεται ότι η σύγχρονη ή η εναλλασσόμενη με ακτινοθεραπεία χορήγηση χημειοθεραπείας είναι αποτελεσματικότερη σε σχέση τόσο με την εισαγωγική, όσο και με τη συμπληρωματική εφαρμογή αυτής. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι τόσο τα ποσοστά τοπικού – περιοχικού ελέγχου, όσο και η συνολική πενταετής επιβίωση του ασθενούς διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων περιοχών του στοματοφάρυγγα. Σε ότι αφορά τις τραχηλικές μεταστάσεις παρουσιάζεται και η τάση σε αρκετές περιπτώσεις για μη χειρουργική αντιμετώπιση και του N+ τραχήλου και για υποκατάσταση του λεμφαδενικού καθαρισμού από την τοποθέτηση ενδοϊστικών εμφυτευμάτων ιριδίου. Συμπερασματικά η ενδοϊστική βραχυθεραπεία σε συνδυασμό με τη

χημειοακτινοβόληση είναι μια ασφαλής με ικανοποιητικά αποτελέσματα θεραπευτική μέθοδος για επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα, ωστόσο είναι αναγκαία η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ερευνών για των προσδιορισμό των ομάδων ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη συνδυασμένη εφαρμογή τους.

1) Εισαγωγή

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα συχνά επιβάλλει τη μερική ή ολική γλωσσεκτομή ή την εξαίρεση μέρους της μαλθακής υπερώας, με όλα τα προφανή λειτουργικά επακόλουθα που προκαλούν οι ενίοτε ακρωτηριαστικές επεμβάσεις. Για το λόγο αυτό νέες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν τη συνδυασμένη χρησιμοποίηση της βραχυθεραπείας και της χημειο – ακτινοβόλησης έχουν αρχίσει να παίρνουν θέση στη θεραπευτική του προχωρημένου καρκίνου της περιοχής σε μια προσπάθεια εξασφάλισης όσο το δυνατόν καλύτερης ποιότητας ζωής των αρρώστων με ταυτόχρονη διασφάλιση ογκολογικώς αποδεκτού τοπικού – περιοχικού ελέγχου και συνολικής πενταετούς επιβίωσης.

2) Επιδημιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Στο στοματοφάρυγγα αναπτύσσεται το 40% των όγκων του φάρυγγα συνολικά [Δανηλίδης, (2003)]. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο πιο συχνός όγκος της περιοχής καθώς αντιστοιχεί στο 85% των εμφανιζόμενων όγκων και απαντά συνήθως σε άτομα κατά την 4^η και 5^η δεκαετία της ζωής, με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 5 : 1 [Αδαμόπουλος, (2001)].

Ως σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του στοματοφάρυγγα ενοχοποιείται η χρήση προϊόντων καπνού. Ειδικότερα το «ανάστροφο» κάπνισμα έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη εξαιρετικά υψηλής τοπικής θερμοκρασίας και τη συσσώρευση καρκινογόνων ουσιών στη στοματική κοιλότητα και τη βάση της γλώσσας. Το οινόπνευμα πιθανώς δρα συνεργιστικά με τον καπνό και πιστεύεται ότι ευθύνονται από κοινού για τα ¾ περίπου των περιπτώσεων στοματοφαρυγγικού καρκίνου στις Η.Π.Α. [Blot et al, (1988)]. Ωστόσο το αλκοόλ δυνατόν να επιδρά και άμεσα στο βλεννογόνο, ενώ ταυτόχρονα επιτείνει τον υποσιτισμό και επάγει την ηπατική δυσλειτουργία, παρεμποδίζοντας την εξουδετέρωση της τοξικής επίδρασης των καρκινογόνων σε ολόκληρο τον οργανισμό [Mashberg et al, (1981)]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του στοματοφάρυγγα είναι η αβιταμίνωση (ειδικά η ανεπάρκεια βιταμίνης Α) και ο υποσιτισμός [Ballenger, (1992)], ενώ η λευκοπλακία και η ερυθροπλακία θεωρούνται προκαρκινωμάτωσης καταστάσεις [Αδαμόπουλος, (2001)].

3) Σταδιοποίηση

Στο στοματοφάρυγγα ανήκουν οι εξής ανατομικές δομές: βάση γλώσσας, γλωσσο – επιγλωττιδικό βοθρίο, παρίσθια αμυγδαλή, αμυγδαλικός βόθρος και παρίσθιμες καμάρες, γλωσσοαμυγδαλικές αύλακες, οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα, κάτω επιφάνεια μαλθακής υπερώας και σταφυλή. Η κατάταξη των όγκων του στοματοφάρυγγα κατά το σύστημα T.N.M. φαίνεται στον πίνακα 1, ενώ η σταδιοποίησή τους απεικονίζεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 1
Ταξινόμηση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα κατά TNM

Πρωτοπαθής όγκος (T)	
T _x	Όγκος που δε μπορεί να επιβεβαιωθεί.
T ₀	Δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής όγκος
T _{is}	Καρκίνωμα in situ.
T ₁	Καρκίνωμα με μεγαλύτερη διάμετρο έως 2 cm.
T ₂	Καρκίνωμα με μεγαλύτερη διάμετρο μεταξύ 2 και 4 cm.
T ₃	Καρκίνωμα με μεγαλύτερη διάμετρο που ξεπερνά τα 4 cm.
T ₄	Καρκίνωμα που επεκτείνεται εκτός του στοματοφάρυγγα
Λεμφαδένες (N)	
N _x	Δεν είναι δυνατή η εκτίμησή τους
N ₀	Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
N ₁	Μονήρης ομόπλευρος λεμφαδένας διαμέτρου έως 3 cm.
N _{2a}	Μονήρης ομόπλευρος λεμφαδένας διαμέτρου μεταξύ 3 και 6 cm.
N _{2b}	Πολλαπλοί σύστοιχοι λεμφαδένες διαμέτρου μικρότερης των 6 cm.
N _{2c}	Αμφοτερόπλευροι ή ετερόπλευροι λεμφαδένες διαμέτρου μικρότερης των 6 cm.
N ₃	Μονήρης ή πολλαπλοί λεμφαδένες διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 cm.
Μεταστάσεις (M)	
M _x	Δεν είναι δυνατή η εκτίμησή τους
M ₀	Απουσία απομεμακρυσμένης μετάστασης
M ₁	Απομεμακρυσμένη μετάσταση

(Προσαρμοσμένος από AJCC, 1997)

Πίνακας 2
Σταδιοποίηση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα

Στάδιο	Tα	N	M	
I	T ₁	N ₀	M ₀	
II	T ₂	N ₀	M ₀	
III	T ₃	N ₀	M ₀	
	T ₁ – T ₃	N ₁	M ₀	
IV	T ₄	N ₀	M ₀	
	A	T ₄	N ₁	M ₀
		T ₁ – T ₄	N ₂	M ₀
	B	T ₁ – T ₄	N ₃	M ₀
	C	T ₁ – T ₄	οποιοδήποτε N	M ₁

(Προσαρμοσμένος από AJCC, 1997)

4) Αντιμετώπιση

Χειρουργική αφαίρεση

Η χειρουργική αντιμετώπιση των T₃ και T₄ όγκων του στοματοφάρυγγα περιλαμβάνει ευρεία χειρουργική εξαίρεση, μερική (ή ολική) γλωσσεκτομή και συναφαίρεση τμήματος της κάτω γνάθου (ανάλογα με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου). Στους προχωρημένους όγκους της βάσεως της γλώσσας αναγκαία είναι και η ολική λαρυγγεκτομή. Ανάλογα επίσης με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου δυνατόν να ακολουθήσει και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ή να προηγηθεί η ακτινοβόληση. Αν υπάρχουν μεταστατικοί τραχηλικοί λεμφαδένες γίνεται λεμφαδενικός καθαρισμός ή και τραχηλική εκσκαφή. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης που επιτυγχάνονται με αυτόν τον τρόπο κυμαίνονται από 22% για τους T₄ όγκους έως 52% για τους T₃ όγκους [Schwager et al, (1999)], ενώ ο συνολικός τοπικός – περιοχικός έλεγχος ανέρχεται στο 73% κατά την πρώτη τριετία [Denittis et al, (2001)]. Σημαντικό ρόλο στη δυσμενή πρόγνωση των ασθενών φαίνεται να παίζει ο αριθμός των θετικών τραχηλικών λεμφαδένων, καθώς και η νοσηρότητα που προκαλείται από την κακή διατροφή, για τη βελτίωση της οποίας απαιτείται συχνά η εκτέλεση γαστροστομίας.

Βραχυθεραπεία

Νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ενδοϊστική βραχυθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα [Strnad, (2004), Bolner et al, (2002)].

Η φιλοσοφία της χρησιμοποίησης της βραχυθεραπείας στηρίζεται στο ότι η τελευταία μπορεί να επιτύχει υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε περιορισμένο χώρο, κυρίως στον όγκο και την περιβάλλουσα περιοχή, προκαλώντας ελάχιστες βλάβες στους γύρω υγιείς ιστούς [Strnad, (2004), Mazon et al, (2003)] αποφεύγοντας έτσι τόσο τη σοβαρή αναπηρία που προκαλείται από τις ακρωτηριαστικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα, όσο και τις σοβαρότατες βλάβες που προκαλεί η χρησιμοποίηση της κλασσικής ακτινοθεραπείας ως μονοθεραπείας, στους σιελογόνους αδένες, το δέρμα και το βλεννογόνο, καθώς και το στοματοφάρυγγα συνολικά. Επιπροσθέτως η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι μικρότερη, ενώ και η κατανομή της ακτινοβολίας ανταποκρίνεται καλύτερα στο σχήμα που έχει ο όγκος μακροσκοπικά.

Μεγαλύτερη εμπειρία στην αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής και τραχήλου έχει αποκτηθεί από την εφαρμογή της βραχυθεραπείας χαμηλής δόσεως (L.D.R.) με χρήση Ir¹⁹² ή σπανιότερα I¹²⁵. Η συνολικά χορηγούμενη δόση εξαρτάται από το αν η βραχυθεραπεία χρησιμοποιείται ως πρώτη ώθηση για την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση (16 – 24 Gy/85%), ως ριζική θεραπεία (25 – 30 Gy/85%), ή τέλος ως μονοθεραπεία (55 – 70 Gy/85%). Ο τοπικός – περιοχικός έλεγχος που επιτυγχάνεται με τη χρήση της βραχυθεραπείας για τους όγκους του στοματοφάρυγγα αναφέρεται ότι είναι γύρω στο 67% για τις T₃ βλάβες [Senan and Leventag, (1999)], ωστόσο ποσοστά μεταξύ 51 και 88% έχουν επίσης αναφερθεί [Horwitz et al, (1997), Hoffstetter et al, (1996), Lusinchi et al, (1989), Puthawala et al, (1988)].

Η αποτελεσματικότητα της βραχυθεραπείας χαμηλής δόσεως σε σύγκριση με την αντίστοιχη υψηλής δόσεως (H.D.R.) αποτελεί αντικείμενο προβληματισμού κατά τα

τελευταία χρόνια [Mazeron et al, (2003)]. Το συντριπτικό πλεονέκτημα της τελευταίας είναι ότι οι ραδιενεργές πηγές δεν εμφυτεύονται πλέον ενδοϊστικά με αποτέλεσμα τη συνεχή παραμονή τους, αλλά «φορτώνονται» περιοδικά σε καθετήρες πολυαιθυλενίου που έχουν τοποθετηθεί στην περιοχή του όγκου, με τα προφανή προτερήματα τόσο του καλύτερου έλεγχου στη χορηγούμενη δόση της ακτινοβολίας, όσο και της επιλογής του καθετήρα που θα «φορτωθεί» σε κάθε χρονική στιγμή. Η βραχυθεραπεία υψηλής δόσεως χρησιμοποιείται συνήθως υποστηρικτικά σε συνδυασμό με την εξωτερική ακτινοβολία, ως μέσο περιορισμού της συνολικής διάρκειας θεραπείας. Πιστεύεται μάλιστα ότι η εφαρμογή της εξωτερικής ακτινοβολίας καλό είναι να προηγείται, ούτως ώστε η συρρίκνωση του όγκου που επιτυγχάνεται να διευκολύνει την αποτελεσματική συμβολή της ενδοϊστικής βραχυθεραπείας. Η συνολική διάρκεια της συνδυασμένης αντιμετώπισης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εβδομάδες, με το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο σχημάτων να μην ξεπερνά τις 1 – 2 εβδομάδες [Nag et al, (2001)]. Τα αναφερόμενα ποσοστά τοπικού – περιοχικού ελέγχου βρίσκονται περίπου στο 47% για τους T₃ και T₄ όγκους του στοματοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας [Rudolz et al, (1999)], ωστόσο ποσοστά τοπικού – περιοχικού ελέγχου που κυμαίνονται από 87 – 94% έχουν επίσης αναφερθεί [Senan and Leventag, (1999), Dixit et al, (1997), Yu et al, (1996)].

Μεγάλες πάντως τυχαιοποιημένες μελέτες σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητά της ελλείπουν από τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς τα δημοσιευμένα αποτελέσματα αφορούν ως επί το πλείστον μικρές σειρές. Σε προχωρημένους όγκους περισσότερο επιθετική θεραπεία που να συμπεριλαμβάνει και τη συστηματική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με υψηλότερη δόση εξωτερικής ακτινοβολίας μπορεί να είναι απαραίτητη [Rudolz et al, (1999)]. Σε γενικές γραμμές η χορηγούμενη δόση της εξωτερικής ακτινοβολίας στην κύρια εστία του όγκου κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60 Gy, ενώ η συνολική δόση της βραχυθεραπείας κυμαίνεται από 16 – 30 Gy. Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει συνήθως τη χορήγηση δύο κλασμάτων ακτινοβολίας ανά ημέρα για ένα χρονικό διάστημα 3 – 4 ημερών, με χρονική απόσταση τουλάχιστον 6 ωρών μεταξύ τους, ενώ η μέγιστη δόση ανά κλάσμα καλό είναι να μην υπερβαίνει τα 4,5 Gy [Nag et al, (2001)].

Εναλλακτικά η χρησιμοποίηση σχημάτων βραχυθεραπείας σε παλμούς (P.D.R.) μπορεί να θεωρηθεί ως χρήσιμη επιλογή για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής και τραχήλου, καθώς φαίνεται να συνδυάζει τα ραδιοβιολογικά αποτελέσματα της βραχυθεραπείας χαμηλής δόσεως, με τα τεχνολογικά πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας υψηλής δόσεως [Strnad et al, (2005)]. Σε αυτήν εφαρμόζονται 24ωρα σχήματα βραχυθεραπείας σε παλμούς για 3 – 6 ημέρες, με δόση 0,4 – 0,7 Gy ανά παλμό και χρονικό διάστημα 1 ώρας μεταξύ 2 διαδοχικών παλμών. Η χορήγηση των ραδιενεργών παλμών γίνεται με χρήση καθετήρων «μεταφόρτωσης», ενώ η συνολικά χορηγούμενη κατ' αυτόν τον τρόπο δόση κυμαίνεται μεταξύ 24 και 50 – 64 Gy, εξαρτώμενη από το αν η βραχυθεραπεία συνδυάζεται ή όχι με εξωτερική ακτινοβολία. Στην τελευταία περίπτωση το απαιτούμενο διάστημα μεταξύ των δύο σχημάτων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 10 ημέρες.

Χημειοθεραπεία, εξωτερική ακτινοθεραπεία, και χημειοακτινοβόληση

Η προσθήκη της χημειοακτινοβόλησης θεωρείται ότι επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά τόσο τοπικού – περιοχικού ελέγχου, όσο και πενταετούς επιβίωσης στους

ασθενείς με T₃ ή T₄ βλάβες του στοματοφάρυγγα και θα πρέπει να θεωρείται ως αποδεκτή θεραπευτική αντιμετώπιση ειδικά για ασθενείς με προχωρημένη τοπικά νόσο, αλλά καλή γενική κατάσταση [Rudat and Wannemacher, (2001)]. Πράγματι η συστηματική χημειοθεραπεία έχει συσχετιστεί με μια στατιστικώς σημαντική βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς (p=0.04) και μια τάση για αποτελεσματικότερο τοπικό – περιοχικό έλεγχο [Karakoyun et al, (2005)] και καλύτερη κλινική ανταπόκριση του ασθενούς, την οποία αρχικές μελέτες αναβιβάζουν στο 50 – 90% [Dimery and Hong, (1993)]. Ειδικότερα η εισαγωγική χημειοθεραπεία έδειξε μια στατιστικώς σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης (p=0.03) σε σχέση με τους μάρτυρες, ωστόσο απέτυχε να μειώσει τις επιπλοκές της νόσου κατά το διάστημα της επιβίωσης αυτής (p=0.11) [Domenge et al, (2000)].

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται έχουν ως βάση τους τη σισπλατίνη [Pfister et al, (1995)] σε συνδυασμό συνήθως με 5 – φθοριουρακίλη [Dimery and Hong, (1993), Merlano et al, (1994)], ωστόσο κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η εβδομαδιαία χρήση καρβοπλατίνης πλεονεκτεί των ημερήσιων σχημάτων σισπλατίνης, τουλάχιστον στις χαμηλές δόσεις αυτών, σε ότι αφορά την αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής και τραχήλου [Homma et al, (2004)]. Η χρήση της χημειοθεραπείας ως μονοθεραπείας ασφαλώς περιορίζεται στην παρηγορητική αντιμετώπιση μη εξαιρέσιμων όγκων [Dietz et al, (2005)] και δεν έχει θέση στη ριζική αντιμετώπιση των T₃ και T₄ βλαβών του στοματοφάρυγγα.

Η εξωτερική ακτινοβολία συνίσταται στη θεραπευτική χορήγηση μιας εξωτερικής δόσης συνολικής δόσης 60 – 65 Gy στην περιοχή της βλάβης. Σε αντιδιαστολή με τη χαρακτηριζόμενη ως «συμβατική» ακτινοθεραπεία κατά την οποία χορηγείται ένα κλάσμα 2 Gy ανά ημέρα για ένα χρονικό διάστημα 7 περίπου εβδομάδων, στη σύγχρονη ακτινοθεραπευτική προτιμώνται πλέον σχήματα ακτινοβολίας είτε πολλαπλών συνεδριών, κατά τα οποία χορηγούνται δύο δόσεις ανά ημέρα, συνήθως γύρω στα 1,2 Gy (hyperfractionation), είτε επιταχυνόμενα σχήματα χωρίς διακοπές για χρονική διάρκεια 5 ½ περίπου εβδομάδων (accelerated fractionation) [Allal et al, (2004), Goffinet et al, (1985)], ή συνδυασμός των δύο αυτών τεχνικών, αφού τόσο η υπερκλασματοποίηση, όσο και η επιταχυνόμενη χορήγηση της ακτινοβολίας θεωρούνται περισσότερο αποτελεσματικές στον έλεγχο του τοπικά προχωρημένου καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (p= 0,045 και p= 0,050 αντίστοιχα) [Fu et al, (2000), Rudat and Wannemacher, (2001), Mendenhall et al, (2000), Horiot et al, (1992)], ελαττώνοντας την πιθανότητα μίτωσης του όγκου μεταξύ των συνεδριών. Έχει παρατηρηθεί δε ότι η παράταση του χρονικού διαστήματος για διάφορους λόγους που διαρκεί η εξωτερική ακτινοβολία και ειδικότερα οι τυχόν διακοπές των ακτινοθεραπευτικών σχημάτων συνδέονται με σημαντικές απώλειες στα ποσοστά τοπικού – περιοχικού ελέγχου [Allal et al, (1999)]. Οι απώλειες αυτές υπολογίζονται σε 14% κατά μέσο όρο για 1 εβδομάδα παράτασης (λόγω διακοπών) του σχήματος και ανέρχονται στο 26% στις 2 εβδομάδες παράτασης, γεγονός που υποδεικνύει τη σημαντική απώλεια τοπικού – περιοχικού ελέγχου που συνοδεύει ακόμα και μια μέτρια παράταση του ακτινοθεραπευτικού σχήματος [Fowler et al, (1992)]. Με δεδομένο δε ότι ο τοπικός – περιοχικός έλεγχος της νόσου επηρεάζεται τόσο το ελεύθερο – νόσου – διάστημα, όσο και τη συνολική επιβίωση, συμπεραίνεται ότι τα πλέον ικανοποιητικά αποτελέσματα λαμβάνονται όσο το χρονικό διάστημα της ακτινοβολίας είναι βραχύτερο [Overgaard et al, (2000)].

Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι σε αντίθεση με τη γενικότερη πεποίθηση η ακτινοβολία δε θεωρείται πλέον πάντοτε ανώτερη από τη χειρουργική επέμβαση σε ότι αφορά τις λειτουργικές επιπλοκές που προκαλεί [Scheithauer et al, (2002)]. Η αυξημένη αυτή νοσηρότητα που συσχετίζεται με την ριζική εξωτερική ακτινοβολία μπορεί πιθανώς να ελαττωθεί με την εφαρμογή τεχνικών τροποποίησης της έντασης αυτής ανά περιοχή (IMRT). Στην περίπτωση της τελευταίας ακόμη καλύτερα αποτελέσματα δύνανται να επιτευχθούν με τη χρήση της μονοϊσοκεντρικής (ή ημισείας) δέσμης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απορρόφηση ακόμη λιγότερης ακτινοβολίας από τους παρακείμενους ιστούς και ιδιαίτερα το λάρυγγα [Dabaja et al, (2005)].

Η συνδυασμένη χημειοακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τόσο το λειτουργικό αποτέλεσμα, όσο και τον έλεγχο της νόσου σε σύγκριση με τη συμβατική αντιμετώπιση [Mantz et al, (2001), Brizel et al, (1998)]. Πράγματι η προσθήκη της χημειοθεραπείας στην εξωτερική ακτινοβολία φαίνεται ότι αύξησε στατιστικώς σημαντικά τον τοπικό – περιοχικό έλεγχο [Jeremic et al, (2000), Pignon et al, (2000), El-Sayed and Nelson, (1996)]. Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτό πιθανολογείται ότι είναι μάλλον η αύξηση της επιδεκτικότητας στη δράση της ακτινοβολίας παρά η κυτταροτοξική δράση της ίδιας της χημειοθεραπείας [Tobias and Ball, (2001)]. Ενθαρρυντικά εμφανίζονται επίσης τα αποτελέσματα από την προσθήκη βιολογικών τροποποιητών της 5 – φθοριουρακίλης όπως η λευκοβορίνη [Dimery and Hong, (1993)] καθώς και του παράγοντα PFL – IFN (ιντερφερόνη α – 2b) στα χημειοακτινοθεραπευτικά σχήματα, σε ότι αφορά τον έλεγχο τόσο της συστηματικής όσο και της τοπικής – περιοχικής νόσου, ωστόσο περαιτέρω έρευνα του τύπου αυτού της χημειοακτινοβολίας είναι απαραίτητη [Mantz et al, (2001)]. Η προσθήκη της μεθοτρεξάτης επίσης παρότι δεν εφαρμόζεται ευρέως στη συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου φαίνεται να ελέγχει καλύτερα τη θέση της αρχικής ανάπτυξης του όγκου, χωρίς ωστόσο όφελος στη συνολική επιβίωση, ενώ σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητά της φαίνεται να παίζει και ο χρόνος έναρξής της σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολία [Gupta and Swindell, (2001)].

Ο χρονικός συνδυασμός της χημειοθεραπείας σε σχέση με την εξωτερική ακτινοβολία αποτελεί πράγματι ένα ζήτημα εξαιρετικής σημασίας. Φαίνεται ότι η σύγχρονη (concurrent) ή η εναλλασσόμενη με ακτινοθεραπεία χορήγηση χημειοθεραπείας είναι αποτελεσματικότερη σε σχέση τόσο με την εισαγωγική (induction ή neoadjuvant), όσο και με τη συμπληρωματική (adjuvant) εφαρμογή αυτής [Pignon et al, (2000), Dimery and Hong, (1993), Tobias and Ball, (2001)], αφήνοντας υποσχέσεις ριζικότητας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα [Kokubo et al, (2001)].

Θα πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας σε όρους τοπικού – περιοχικού ελέγχου έχει δείχτει ότι είναι πιθανόν χαμηλότερη του αναμενομένου όταν χορηγείται με σύγχρονη εφαρμογή υπερκλασματοποίησης στην εξωτερική ακτινοβολία σε ορισμένους όγκους κεφαλής και τραχήλου, αυτό δε φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση καρκινικών βλαβών του στοματοφάρυγγα στις οποίες η υπερκλασματοποίηση φαίνεται αποτελεσματικότερη σε σχέση με την κανονική κλασματοποίηση των δόσεων [Staar et al, (2001)]. Το τελικό όφελος φαίνεται να είναι μια στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συνολική πενταετή επιβίωση [El- Sayed and Nelson, (1996), Dimery and Hong, (1993), Jeremic

et al, (2000), Calais et al, (1999), Tobias and Ball, (2001)], η οποία υπολογίζεται σε ένα απόλυτο κέρδος 8% [Pignon et al, (2000)], αρκεί ο ασθενής να μπορεί να λάβει έγκαιρα τυχόν απαραίτητη υποστηρικτική αγωγή [Allal et al, (2004)].

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η ευεργετική επίδραση της συνδυασμένης χημειοακτινοβόλησης στη συνολική πενταετή επιβίωση των ασθενών με T₃, T₄ όγκους κεφαλής και τραχήλου δε γίνεται αποδεκτή από όλους τους ερευνητές, καθώς θεωρείται από μερικούς είτε ότι η εφαρμογή αυτής βελτιώνει μόνο τον τοπικό – περιοχικό έλεγχο [Adelstein et al, (2000)], είτε ότι η βελτίωση της συνολικής πενταετούς επιβίωσης αφορά μόνο μη εξαιρεσίμους όγκους [Weissler et al, (1992)].

Ενδείξεις υπάρχουν επίσης ότι δεδομένα που υποδεικνύουν υπο-οξυγόνωση του όγκου προθεραπευτικά είναι πιθανώς προγνωστικά της θεραπευτικής ανταπόκρισης στη χημειοακτινοβόληση [Vanselow et al, (2000)]. Το ποσοστό αρχικής διατήρησης του οργάνου με τη χρήση των θεραπευτικών αυτών μεθόδων αναφέρεται ότι βρίσκεται γύρω στο 58 – 64% [Urba et al, (2000), Dimery and Hong, (1993)].

Θα πρέπει ωστόσο να σημειώσουμε ότι τόσο τα ποσοστά τοπικού – περιοχικού ελέγχου, όσο και η συνολική πενταετής επιβίωση του ασθενούς διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων περιοχών του στοματοφάρυγγα, με αποτέλεσμα η αμυγδαλή, η μαλθακή υπερώα και η οπίσθια καμάρα να εμφανίζουν ποσοστό τοπικού – περιοχικού ελέγχου 84% και συνολικής πενταετούς επιβίωσης 57% με το συνδυασμό βραχυθεραπείας και εξωτερικής ακτινοβόλησης, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά που αφορούν την πρόσθια καμάρα και τη γλωσσοφαρυγγική σχισμή ανέρχονται στο 65% και το 38% [Pernot et al, (1996)].

Σε ότι αφορά τις τραχηλικές μεταστάσεις η εξωτερική ακτινοβόληση του N₀ τραχήλου με δόση 50 Gy φαίνεται να αποτελεί ογκολογικά επαρκή εναλλακτική λύση του λεμφαδενικού καθαρισμού, ενώ ισχυρή παρουσιάζεται επίσης η τάση σε αρκετές περιπτώσεις για μη χειρουργική αντιμετώπιση και του N⁺ τραχήλου και για υποκατάσταση του λεμφαδενικού καθαρισμού από την τοποθέτηση ενδοϊστικών εμφυτευμάτων ιριδίου [Myers, (2005), Puthawala et al, (1988)]. Η πρακτική αυτή φαίνεται να ενισχύεται από την αδυναμία κατάδειξης στατιστικώς σημαντικής διαφοράς στον τοπικό – περιοχικό έλεγχο ή και στη συνολική πενταετή επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα, της στοματικής κοιλότητας, και του υποφάρυγγα που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό του τραχήλου μετά από χημειοακτινοβόληση και πλήρη ανταπόκριση της πρωτοπαθούς εστίας, σε σχέση με τους μάρτυρες που δεν υποβλήθηκαν σε αυτόν [Grabenbauer et al, (2003)]. Ωστόσο χρειάζονται ακόμη μεγαλύτερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και πιθανόν να είναι ασφαλέστερο τουλάχιστον ασθενείς με πολλαπλούς υπολειμματικούς λεμφαδένες μετά τη χημειοακτινοθεραπεία να πρέπει να εξαιρεθούν από την προσέγγιση αυτή και να προχωρήσουν σε λεμφαδενικό καθαρισμό.

“Cancer of the oropharynx: Modern therapeutic approach”

Vlastarakos PV, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Nazos K, Varela A, Davilis D, Tzagaroulakis A, Ferekidis E.

ENT Dept, Hippokrateion General Hospital and Atticon University Hospital

Abstract

The surgical treatment of oropharyngeal cancer frequently necessitates radical surgical interventions which may result in obvious functional impairment. Therefore, newer approaches which include the combined use of interstitial brachytherapy and chemoradiation are beginning to take their place in the treatment of locally advanced disease, in an effort to achieve better quality of life for patients, without compromising loco-regional control and 5-year overall survival rates. The combination of interstitial brachytherapy and chemoradiation has been proven a safe therapeutic modality with satisfying results for selected patients with oropharyngeal carcinomas; however randomized control trials are needed to determine the group of patients which would benefit the most from this combined approach.

Βιβλιογραφία

- 1) Αδαμόπουλος Γ., «Ωτορινολαρυγγολογία κ' Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου», Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 2001, σελ. 1314 – 1318.
- 2) Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Larto MA, “Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck”, *Cancer*. 2000 Feb 15; 88(4):876-83.
- 3) Allal AS, Taussky D, Mach N, Becker M, Bieri S, Dulguerov P, “Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single-institution experience”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1; 58(5):1431-6.
- 4) Allal AS, de Pree C, Dulguerov P, Bieri S, Maire D, Kurtz JM, “Avoidance of treatment interruption: an unrecognized benefit of accelerated radiotherapy in oropharyngeal carcinomas?”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Aug 1;45(1):41-5.
- 5) Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, Mowry P, Cooper JS, Stetz J, Ensley JF, Velez-Garcia E, “Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG Study.”, *Cancer*. 1987 Jan 15; 59(2):259-65.
- 6) Ballenger J.J. and Snow J., «Ωτορινολαρυγγολογία κ' Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου», Μετάφραση Δημ. Τουσίμης, Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 1992, σελ. 352 – 516.
- 7) Blot WJ, et al, “Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer”, *Cancer Res*. 48: 2382, 1988.
- 8) Bolner A, Mussari S, Fellin G, Pani G, Busana L, Caffo O, Tomio L, “The role of brachytherapy in the management of oropharyngeal carcinomas: the Trento experience”, *Tumori*. 2002 Mar-Apr; 88(2):137-41.
- 9) Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR, “Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer”, *N Engl J Med*. 1998 Jun 18;338(25):1798-804.
- 10) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P, “Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma.”, *J Natl Cancer Inst*. 1999 Dec 15;91(24):2081-6.

- 11) Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Fried MP, Gomolin HI, Amrein P, Nixon A, Lamb C, Costello R, Barton J, Read R, Adak S, Posner MR, "Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck", *J Clin Oncol*. 1999 Nov; 17(11):3503-11.
- 12) Dabaja B, Salehpour MR, Rosen I, Tung S, Morrison WH, Ang KK, Garden AS, "Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) of cancers of the head and neck: Comparison of split-field and whole-field techniques", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 15;63(4):1000-5.
- 13) Δανηλίδης Ι, «Ωτορινολαρυγγολογία & Στοιχεία Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου», University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2003, σελ. 370 – 372.
- 14) Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, Sanfilippo NJ, Lee JH, Goldfeder S, Chalian AA, Weinstein GS, Weber RS, "Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment", *Am J Otolaryngol*. 2001 Sep-Oct; 22(5):329-35.
- 15) Dietz A, Weber A, Dollner R, Hildebrandt G, "Decision making in non resectable head and neck tumours", *Laryngorhinootologie*. 2005 Mar;84(3):200-6; quiz 207-10.
- 16) Dimery IW, Hong WK, "Overview of combined modality therapies for head and neck cancer", *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jan 20; 85(2):95-111.
- 17) Dixit S, Baboo HA, Rakesh V and Bhavsar D, "Interstitial high dose rate brachytherapy in head and neck cancers: Preliminary results". *J Brachyther Int* 13 (1997), pp. 363–370
- 18) Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, Marandas P, Coche-Dequeant B, Stromboni-Luboinski M, Sancho-Garnier H, Luboinski B; French Groupe d' Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC), "Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC)", *Br J Cancer*. 2000 Dec; 83(12):1594-8.
- 19) El-Sayed S, Nelson N, "Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials", *J Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):838-47.
- 20) Fowler JF, Lindstrom MJ, "Loss of local control with prolongation in radiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 23(2):457-67.
- 21) Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Philips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK, "A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1; 48(1):7-16.
- 22) Glatzel M, Buntzel J, Schroder D, Kuttner K, Frohlich D, "High-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head and neck cancer", *Laryngoscope*. 2002 Aug; 112(8 Pt 1):1366-71.
- 23) Goffinet DR, Fee WE Jr, Wells J, Austin-Seymour M, Clarke D, Mariscal JM, Goode RL, "192Ir pharyngoepiglottic fold interstitial implants. The key to successful treatment of base tongue carcinoma by radiation therapy", *Cancer*. 1985 Mar 1;55(5):941-8.
- 24) Grabenbauer GG, Rodel C, Ernst-Stecken A, Brunner T, Hornung J, Kittel K, Steinhart H, Iro H, Sauer R, Schultze-Mosgau S, "Neck dissection following

- radiochemotherapy of advanced head and neck cancer--for selected cases only?", *Radiother Oncol.* 2003 Jan; 66(1):57-63.
- 25) Gupta NK, Swindell R, "Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial", *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001; 13(5):339-44.
 - 26) Hoffstetter S, Malissard L, Pernot M, et al, "Retrospective study of a series of 136 carcinomas of the base of tongue treated in Centre Alexis Vautrin", *Bull cancer Radiother.* 1996; 83: 90-6.
 - 27) Homma A, Shirato H, Furuta Y, Nishioka T, Oridate N, Tsuchiya K, Nagahashi T, Aoyama H, Inuyama Y, Fucuda S, "Randomized phase II trial of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin or daily low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck", *Cancer J.* 2004 Sep-Oct;10(5):326-32.
 - 28) Horiot JC, Le Fur R, N' Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, et al, "Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy", *Radiother Oncol.* 1992 Dec; 25(4):231-41.
 - 29) Horwitz EM, Frazier AJ, Vicini FA, Clarke DH, Edmundson GK, Keidan RD, Gustafson GS, Dmuchowski CF, Martinez AA, "The impact of temporary iodine-125 interstitial implant boost in the primary management of squamous cell carcinoma of the oropharynx", *Head Neck.* 1997 May; 19(3):219-26.
 - 30) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L, "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 Apr; 18(7):1458-64.
 - 31) Karakoyun-Celik O, Norris CM Jr, Tishler R, Mahadeyan A, Clark JR, Goldberg S, Devlin P, Busse PM, "Definitive radiotherapy with interstitial implant boost for squamous cell carcinoma of the tongue base", *Head Neck.* 2005 May; 27(5):353-61.
 - 32) Kokubo M, Nagata Y, Nishimura Y, Kimura H, Shoji K, Asato R, Sasai K, Hiraoka M, "Concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal carcinoma", *Am J Clin Oncol.* 2001 Feb; 24(1):71-6.
 - 33) Lusinchi A, Elkandari J, Gerbaulet A, et al, "External irradiation plus curietherapy boost in 108 base of tongue carcinomas", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17: 1191-7
 - 34) Mantz CA, Vokes EE, Stenson K, Kies MS, Mittal B, Witt ME, List MA, Weichselbaum RR, Haraf DJ, "Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced oropharyngeal cancer", *Cancer J.* 2001 Mar-Apr;7(2):140-8.
 - 35) Mashberg A, Garfinkel L and Harris S, "Alcohol as a primary risk factor in oral squamous carcinoma", *Cancer.* 31: 145, 1981.
 - 36) Mazon JJ, Noel G, Simon JM, Racadot S, Jauffret E, "Brachytherapy in head and neck cancers", *Cancer Radiother.* 2003 Feb; 7(1):62-72.
 - 37) Mendenhall WM, Amdur RJ, Siemann DW, Parsons JT, "Altered fractionation in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck", *Curr Opin Oncol.* 2000 May; 12(3):207-14.
 - 38) Merlano M, Benasso M, Cavallari M, Blengio F, Rosso M, "Chemotherapy in head and neck cancer", *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994 Sep; 30B (5):283-9.

- 39) Myers EN, "Changes in Head and Neck Management and the Future", *ENT News*. Sept/Oct 2005; 14 (4): 40-41
- 40) Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B and the American Brachytherapy Society, "The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma" *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50 (5): 1190-8.
- 41) Overgaard J, Alsner J, Eriksen J, Horsman MR, Grau C, "Importance of overall treatment time for the response to radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.", *Rays*. 2000 Jul-Sep; 25(3):313-9.
- 42) Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Lapeyre M, Marchal C, Luporsi E, Bey P, Nancy VL, "Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation", *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Dec;115(6):519-26.
- 43) Pfister DG, Harrison LB, Strong EW, Shah JP, Spiro RW, Kraus DH, Armstrong JG, Zelefsky MJ, Fass DE, Weiss MH, et al, "Organ-function preservation in advanced oropharynx cancer: results with induction chemotherapy and radiation", *J Clin Oncol*. 1995 Mar; 13(3):671-80.
- 44) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L, "Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer", *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):949-55.
- 45) Puthawala AA, Syed AM, Eads DL, Gillin L, Gates TC, "Limited external beam and interstitial ¹⁹²iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue: a ten year experience", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 May; 14(5):839-48.
- 46) Rudat V, Wannemacher M, "Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx, and hypopharynx cancer", *Semin Surg Oncol*. 2001 Jan-Feb; 20(1):66-74.
- 47) Rudoltz MS, Perkins RS, Luthmann RW, Fracke TD, Green TM, Moye L, Wludyka P, Choi YK, Ackerman SN, "High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx", *Laryngoscope*. 1999 Dec; 109(12):1967-73.
- 48) Scheithauer M, Dohr D, Riechelmann H, "Functional results succeeding primary combined external radiotherapy and brachytherapy for head and neck tumors", *Laryngorhinootologie*. 2002 Oct; 81(10):712-7.
- 49) Schwager K, Hoppe F, Hagen R, Brunner FX, "Outcome after resection of extensive oropharyngeal carcinomas and defect coverage by microvascular anastomosis of a radialis flap", *Laryngorhinootologie*. 1999 May; 78(5):259-62.
- 50) Senan S, Levendag PC, "Brachytherapy for recurrent head and neck cancer", *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999; 13: 531-42.
- 51) Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP, "Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1161-71.

- 52) Strnad V, "Treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer. Indications, technical aspects, and results of interstitial brachytherapy", *Strahlenther Onkol.* 2004 Nov;180(11):710-7.
- 53) Strnad V, Melzner W, Geiger M, Zenk J, Waldfahrer F, Lotter M, Ott O, Seeger A, Iro H, Sauer R, "Role of Interstitial PDR Brachytherapy in the Treatment of Oral and Oropharyngeal Cancer A Single-Institute Experience of 236 Patients", *Strahlenther Onkol.* 2005 Dec; 181(12):762-767.
- 54) Tobias JS, Ball D, "Synchronous chemoradiation for squamous carcinomas", *BMJ.* 2001 April 14; 322:876-8.
- 55) Urba SG, Wolf GT, Bradford CR, Thornton AF, Eisbruch A, Terrell JE, Carpenter V, Miller T, Tang G, Strawderman M, "Neoadjuvant therapy for organ preservation in head and neck cancer", *Laryngoscope.* 2000 Dec; 110(12):2074-80.
- 56) Vanselow B, Eble MJ, Rudat V, Wollensack P, Conradt C, Dietz A, "Oxygenation of advanced head and neck cancer: prognostic marker for the response to primary radiochemotherapy", *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Jun;122(6):856-62.
- 57) Weissler MC, Melin S, Sailer SL, Qaqish BF, Rosenman JG, Pillsbury HC 3rd, "Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer", *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Aug;118(8):806-10.
- 58) Yu L, Vikram B, Chadha M, et al, "High dose rate interstitial brachytherapy in patients with cancers of the head and neck", *Endocuriether/Hypertherm Oncol* 12 (1996), pp. 1-6.