

Zbigniew Szutkowski, Andrzej Kawecki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Powtórna radioterapia wiązkami zewnętrznymi u chorych na raka narządów głowy i szyi z nawrotem lokoregionalnym lub drugim pierwotnym nowotworem w obszarze uprzednio napromienianym — możliwości, ograniczenia, perspektywy

External beam radiation re-treatment for head and neck cancer locoregional failures or second primaries in previously irradiated area — indications, limitations and perspectives

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski
Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Zakład Teleradioterapii
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 20 76, 608 072 598
Faks: +48 (22) 643 92 87
e-mail: z.szutkowski@poczta.fm

STRESZCZENIE

Leczeniem z wyboru w przypadku wznów po radioterapii lub nowotworu w obszarze uprzednio napromienianym jest chirurgia ratująca, a w sytuacji braku możliwości resekcji — paliatywna chemioterapia. Możliwe jest, chociaż obciążone dużym ryzykiem wczesnej i późnej toksyczności, przeprowadzenie uzupełniającej radioterapii na obszar łoży po ratującym leczeniu chirurgicznym lub zastosowanie wyłącznej radioterapii w celu uzyskania wieloletnich przeżyć bezobjawowych. Obydwie metody leczenia nierzadko są skojarzone z chemioterapią. Kluczowe znaczenie ma selekcja chorych do powtórnej radioterapii, jak również konieczność przeprowadzenia leczenia w wybranych ośrodkach, dysponujących zespołem specjalistów mających doświadczenie w złożonym planowaniu radioterapii lub radiochemioterapii i wyposażonych w nowoczesne zaplecze techniczne. Ośrodki prowadzące powtórne napromienianie muszą mieć też możliwości kompleksowego leczenia powikłań związanych z działaniami niepożądanymi.

Słowa kluczowe: rak narządów głowy i szyi, wznowa i drugi pierwotny nowotwór, powtórne napromienianie

ABSTRACT

The treatment of choice for patients with local recurrences of head and neck cancer or second primaries in previously irradiated area is salvage surgery. Palliative chemotherapy remain as a treatment for most patients with unresectable lesions. Re-irradiation may be consider as adjuvant therapy after salvage surgery or definitive treatment. Adjuvant radiotherapy after salvage surgery seems to improve an outcome in patients with resectable tumors. Re-irradiation is feasible but usually associated with a significant rate of severe early and late adverse events in both variants: after salvage surgery and after radiotherapy used as a definitive treatment. Chemotherapy given concomitantly with re-irradiation may improve locoregional control. The patients selection for re-irradiation should be very careful and those type of treatment will be reserved for experienced centers only. In this overview of current clinical data is presented and indications for re-irradiation are critically discussed.

Key words: head and neck cancer, recurrence and second primary, re-irradiation

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 4: 133–138

Wstęp

U chorych na raka narządów głowy i szyi główną przyczyną niepowodzeń po radioterapii lub chemioradioterapii są nawroty miejscowe i regionalne. Odsetek zgonów z tego powodu przekracza 50% [1–7]. Działanie tych samych czynników karcynogennych w zakresie górnych dróg oddechowych i w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a także samo napromienianie powodują wzrost ryzyka występowania drugich pierwotnych nowotworów w obszarze poddanym wcześniej radioterapii. Odsetek chorych na raka narządów głowy i szyi po radioterapii lub chemioradioterapii, u których może się ujawnić drugi pierwotny nowotwór w obszarze napromienianym, szacuje się na 25% [8]. Metodą postępowania z wyboru w przypadku niewyleczenia, nawrotu lub drugiego pierwotnego nowotworu jest chirurgia ratująca [9–12]. Do tego typu zabiegu operacyjnego kwalifikuje się jednak tylko 20–25% chorych [13]. Jeśli nie ma możliwości wykonania operacji ratującej (brak możliwości technicznych resekcji, wątpliwa radykalność, obciążenia internistyczne, stan ogólny czy brak zgody chorego), większość chorych jest kwalifikowana do paliatywnej chemioterapii, po której mediana przeżycia wynosi średnio 6–9 miesięcy [14]. Alternatywę chemioterapii stanowi leczenie objawowe. Od wielu lat podejmowane są próby zastosowania powtórnego napromieniania chorych na raka narządów głowy i szyi z nawrotami miejscowymi i regionalnymi oraz z drugim pierwotnym nowotworem w obszarze uprzednio poddanym radioterapii [4, 15–27]. Decyzje terapeutyczne w tym przypadku zawsze są wypadkową możliwości wyleczenia lokoregionalnego i ryzyka ciężkich działań niepożądanych radioterapii, będących efektem kumulacji dawek z pierwszego i drugiego napromieniania. W ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka należy wziąć pod uwagę wiele czynników, takich jak stan ogólny (z uwzględnieniem stopnia sprawności i dolegliwości zależnych od nowotworu), obciążenia internistyczne, operacyjność nawrotu/drugiego pierwotnego nowotworu, wysokość dawki w objętości napromienianej oraz analiza dawek na sąsiadujące tkanki (w tym narządy krytyczne), objętość nawrotu/drugiego pierwotnego nowotworu, czas, jaki upłynął od pierwszego napromieniania, i spodziewana toksyczność, oszacowana na podstawie analizy działań niepożądanych podczas pierwotnego leczenia.

Rokowanie u chorych z progresją lub drugim pierwotnym nowotworem w obszarze uprzednio napromienianym jest niekorzystne. Jak wspomniano, najczęściej stosowanym leczeniem w tych przypadkach jest chirurgia ratująca, która pozwala na uzyskanie wyleczenia lokoregionalnego u około 15% chorych [17]. Spośród chorych z nawrotem lokoregionalnym lub drugim pierwotnym nowotworem zdecydowana większość nie kwalifikuje się do ratującej operacji z powodu zbyt dużego zaawansowania

miejscowego i braku możliwości doszczętej resekcji guza. W takich przypadkach jedyną formą leczenia przyczynowego pozostaje paliatywna chemioterapia. Powtórne napromienianie nie jest nową strategią leczenia chorych z nawrotami lub drugim pierwotnym nowotworem. Jednak w związku z wysokim ryzykiem powikłań chorzy są sporadycznie kwalifikowani do tego typu leczenia. Kumulacja dawki całkowitej we wszystkich przypadkach powtórnego napromieniania przekracza dawki uważane za maksymalne i niezwykle trudno zaplanować leczenie z zachowaniem dawek tolerancji dla narządów krytycznych. Postęp technologiczny ostatnich lat i upowszechnienie konformalnych technik radioterapii, a w szczególności zastosowanie napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) umożliwiają zminimalizowanie zagrożeń związanych z przekraczaniem dawek tolerancji dla narządów krytycznych, przy czym jednak ryzyko powikłań i tak pozostaje wysokie, zależnie od kumulacji dawek całkowitych. Nasilone wczesne odczyny popromienne występują u około 80% chorych w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia powtórnego napromieniania [18]. Śmiertelność zależna od ostrej toksyczności leczenia jest wysoka i wynosi 8% [18–21]. Oczekiwane nasilenie wczesnych i późnych działań niepożądanych wymusza rygorystyczną selekcję chorych w wypadku kwalifikacji do powtórnego napromieniania. Główną rolę w tym zakresie odgrywają objętość guza oraz czas, jaki upłynął od pierwszego napromieniania. Te 2 czynniki mają kluczowe znaczenie prognostyczne i muszą być brane pod uwagę w czasie kwalifikacji. W wielu doniesieniach potwierdzono niekorzystny wpływ prognostyczny dużej objętości guza oraz krótkiego czasu od pierwszego napromieniania [21, 23, 24]. Niekorzystnym czynnikiem jest również stosowanie suboptymalnych dawek podczas powtórnego napromieniania. Czynniki prognostyczne związane z lepszym rokowaniem to długi czas, jaki upłynął od pierwszego napromieniania, mała objętość powtórnego napromieniania, skojarzenie powtórnego napromieniania z chemioterapią oraz zastosowanie radykalnych dawek podawanych przy użyciu technik konformalnych 3D, w tym IMRT [4, 22, 23, 25–27].

Strategie powtórnego napromieniania

Istnieją 2 podstawowe strategie powtórnego napromieniania, które są przedmiotem badań i kontrowersji. Pierwsza z nich opiera się na wyłącznym lub skojarzonym z chemioterapią napromienianiu nawrotu po radioterapii/chemioradioterapii lub drugiego pierwotnego nowotworu w obszarze uprzednio napromienianym. Druga strategia uwzględnia ratujące leczenie chirurgiczne z uzupełniającym powtórnym napromienianiem. W tych przypadkach rozważana jest również możliwość

zastosowania chemioterapii przy braku radykalności chirurgicznej (resekcja R2) czy występowaniu niekorzystnych czynników w pooperacyjnym badaniu mikroskopowym, takich jak przechodzenie nacieku raka przez torebkę węzła, zatory w naczyniach czy nacieki wzdłuż naczyń i nerwów.

Podjmując decyzję o powtórny napromienieniu, zawsze, niezależnie od przyjętej strategii, należy rozważyć planowane leczenie w aspekcie maksymalnej ochrony narządów krytycznych i możliwości wystąpienia nasilonych późnych powikłań w tkankach zdrowych, w tym przetok, martwicy czy poważnych deficytów neurologicznych.

Przedstawiając podział na 2 główne koncepcje leczenia chorych z nawrotami lokoregionalnymi lub drugimi pierwotnymi nowotworami w obszarze uprzednio napromienianym, dokonano przeglądu ważniejszych publikacji z ostatnich lat.

Przegląd piśmiennictwa

W badaniu de Crevoisiera i wsp. [21] poddano analizie 167 chorych z niekwalifikującym się do resekcji nawrotem raka narządów głowy i szyi po uprzednio przeprowadzonej radykalnej radioterapii. Średni czas od pierwszego napromieniania wynosił 33 miesiące. Jako powtórne leczenie zastosowano napromienianie z podaniem dawki całkowitej 65 Gy we frakcjach 2,0 Gy, 60 Gy we frakcjach 2,0 Gy z jednoczesną chemioterapią z wykorzystaniem fluorouracylu i hydroksymocznika lub radioterapię hiperfrakcjonowaną z zastosowaniem 2 frakcji dziennie po 1,5 Gy do dawki całkowitej 60 Gy z jednoczesną chemioterapią mitomycyną C, fluorouracylem i cisplatyną. Uzyskano 2- i 5-letnie odsetki przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynoszące odpowiednio 21% i 9%, bez istotnych różnic w podgrupach. Odnotowano wczesne działania niepożądane ze strony błon śluzowych o nasileniu w skali *World Health Organization* (WHO) G3 u 32% i G4 u 14% chorych. W 4 przypadkach odnotowano neutropenię i trombopenię o nasileniu G3–G4. Późne następstwa oceniano według skali *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). I tak zwłóknienie tkanki podskórnej szyi wystąpiło u 41% chorych, powierzchowna martwica błon śluzowych u 21%, popromienna martwica kości u 8%, a w 30% przypadków stwierdzono szczękościsk.

W wieloośrodkowym badaniu RTOG 9610 [19] podsumowano wyniki leczenia 86 chorych, którzy byli napromieniani do dawki całkowitej 60 Gy w 2 frakcjach dziennie po 1,5 Gy każda i otrzymali 4 kursy chemioterapii złożonej z fluorouracylu i hydroksymocznika. Odsetki całkowitego przeżycia 2- i 5-letniego wyniosły odpowiednio 15,2% i 3,8%. Toksyczność oceniano na podstawie skali *European Organization for Research and*

Treatment of Cancer (EORTC)/RTOG. Wczesne działania niepożądane o nasileniu G4 odnotowano w 18% przypadków, zaś 7,6% chorych zmarło z przyczyn mogących zależeć od leczenia. Późne odczyny popromienne o nasileniu G3 i G4 obserwowano odpowiednio w 19% i 3% przypadków. Po roku obserwacji występowanie odczynów G3 i G4 łącznie oceniono na 9%, a stopień G4 po 2 i 5 latach po leczeniu stwierdzono w 3,8% przypadków.

Popovitzer i wsp. [22] w latach 1994–2007 przeprowadzili powtórny radioterapię u 66 chorych z niekwalifikującymi się do resekcji nawrotami raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi lub drugimi pierwotnymi nowotworami w obszarze uprzednio napromienianym. Objętość napromienianą stanowił obraz (GTV, *gross tumor volume*) z 5-milimetrowym marginesem. Nie uwzględniano prawdopodobnych zmian subklinicznych w najbliższych węzłach chłonnych, ograniczając do absolutnego minimum obszar do napromieniania. Do precyzyjnego określenia GTV użyto wszystkich dostępnych możliwości diagnostycznych, włącznie z badaniem w znieczuleniu ogólnym, tomografią komputerową (TK), tomografią rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i pozytonową tomografią emisyjną (PET, *positron emission tomography*). Początkowo planowano leczenie, wykorzystując klasyczną technikę 3D, a następnie stosowano IMRT. Średnia dawka całkowita podana w trakcie powtórnej radioterapii wyniosła 68 Gy, a skumulowana dawka z pierwszego i drugiego napromieniania 129 Gy. Czas, jaki upłynął między pierwszym i drugim leczeniem, wynosił 6–184 miesiące. U 47% chorych zastosowano hiperfrakcjonowaną radioterapię, podając dziennie 2 frakcje po 1,25 Gy, a w pozostałych przypadkach przeprowadzono napromienianie frakcjonowaniem konwencjonalnym. Jednoczesne leczenie systemowe z zastosowaniem takich leków jak cisplatyna, karboplatyna, docetaksel, fluorouracyl czy cetuksymab otrzymało 71% chorych. Chorzy leczeni hiperfrakcjonowanym napromienianiem otrzymywali chemioterapię opartą na cisplatynie i fluorouracylu. Aktualizowane odsetki 2- i 5-letniego przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 40% i 22% oraz 27% i 19%. Nawroty lokoregionalne w 96% przypadków ujawniły się w obszarze pełnej dawki napromieniania i jedynie u 2 chorych znajdowały się poza objętością napromienianą. Przerzuty odległe stwierdzono u 18 (27%) chorych, przy czym u 15 z nich obserwowano nawrót lokoregionalny. Działania niepożądane oceniano przy użyciu skali *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTC, version 3.0). Dwóch chorych z nasilonymi wczesnymi odczynami popromiennymi zmarło, przy czym zgony te można uznać za zależne od leczenia. Odczyny późne w stopniu > 2 obserwowano u 19 chorych (29%), spośród których u 3 założono tracheostomię, u 2 wykonano laryngektomię z powodu martwicy chrząstek, a u 2 kolejnych wystąpiło krwawienie z tętnicy szyjnej. Ci ostatni zmarli z powodu progresji lokoregionalnej.

Innym przykładem zastosowania samodzielnej, ale też skojarzonej z chirurgią powtórnej radioterapii pooperacyjnej jest praca Goldsteina i wsp. [4]. Leczone 41 chorych, w tym 28 z założeniem radykalnym, a 13 paliatywnym. Stosowano napromienianie techniką IMRT, podając dawki radykalne rzędu 66–70 Gy (12 chorych) i pooperacyjne 60–66 Gy (16 chorych) we frakcjach 1,8–2,0 Gy. Przeżycie całkowite 2- i 3-letnie wyniosło odpowiednio 29% i 13%. Nasiloną toksyczność G3 i G4 odnotowano u prawie 70% chorych.

Hoebbers i wsp. [28] analizowali dane 58 chorych poddanych powtórnej radioterapii z założeniem radykalnym. Samodzielne powtórne napromienianie otrzymało 53%, a poprzedzone leczeniem chirurgicznym 47% chorych. Leczenie skojarzone z chemioterapią u 57% chorych. Średnia skumulowana dawka po przeprowadzeniu powtórnej radioterapii wynosiła 119 Gy. Przeżycie całkowite 2- i 5-letnie po przeprowadzeniu powtórnego napromieniania wyniosło odpowiednio 42% i 34%. Analiza 5-letniego OS podgrup wykazała przewagę leczenia chirurgicznego skojarzonego z radioterapią pooperacyjną (40%) w porównaniu z samodzielną radioterapią (20%), a skojarzenie radioterapii z chemioterapią skutkowało najmniejszym odsetkiem chorych przeżywających ten okres (13%). Należy jednak zaznaczyć, że chorzy poddani radioterapii samodzielnej lub w skojarzeniu z chemioterapią nie kwalifikowali się pierwotnie do leczenia operacyjnego z uwagi na zaawansowanie nawrotu lub drugiego pierwotnego nowotworu w obszarze napromienianym. Późną toksyczność obserwowano u 45% chorych w ciągu 5 lat obserwacji.

Analizę 78 kolejnych chorych poddanych powtórnej radioterapii techniką IMRT przeprowadził Sulman [26]. U 27% chorych przeprowadzono chirurgię ratującą przed powtórnią radioterapią, a 48% chorych otrzymało chemioterapię przed napromienianiem. Średni czas pomiędzy pierwszym a drugim napromienianiem wynosił 25 miesięcy. W większości przypadków dawka podczas powtórnego napromieniania wynosiła 60 Gy, a skumulowana dawka średnio 116 Gy (64–142 Gy). Objętość do napromieniania CTV stanowiły guz lub łoża po resekcji guza z marginesem 1–2 cm. Stosowano dawkę frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 60–70 Gy. U ponad 50% chorych napromieniano również obszar najbliższego splotu chłonki, podając dawkę 54–60 Gy we frakcjach po 1,8–2,0 Gy. Odsetek 2-letnich wyleczeń miejscowych i regionalnych wyniósł 64%, a 2-letniego przeżycia całkowitego 54%. U 20% chorych stwierdzono nasilone odczyny popromienne wymagające hospitalizacji. Odnotowano 1 zgon związany z przeprowadzonym leczeniem.

Janot i wsp. [27] w 2008 roku przedstawili wyniki jedyne randomizowanego badania III-fazy GORTEC-GETTEC. Oceniano skuteczność powtórnej radioterapii skojarzonej z chemioterapią jako uzupełnienia

operacji ratującej w przypadkach nawrotu lub drugiego pierwotnego ogniska raka po wcześniejszym napromienianiu tego obszaru. Randomizacji poddano chorych, u których radykalność zabiegu operacyjnego oceniono jako R-0, R-1. Do badania włączono 130 chorych, spośród których losowo kwalifikowano do obserwacji lub radioterapii na obszar łoża pooperacyjnej z marginesem dawką całkowitą 60 Gy w skojarzeniu z fluorouracylem i hydroksymocznikiem. Leczenie skojarzone podawano w 6 cyklach z użyciem konwencjonalnego frakcjonowania 2 Gy na frakcję 5 dni w tygodniu, każdorazowo z 9 dniami przerwy. Planowanie przeprowadzono techniką konwencjonalną i z wykorzystaniem systemów planowania trójwymiarowego. U chorych pooperacyjnie poddanych radiochemioterapii odsetek 3-letniego wyleczenia lokoregionalnego wyniósł 60% w porównaniu z 20% po wyłącznej chirurgii. Dwuletnie przeżycie bez objawów nawrotu wyniosło odpowiednio 40% i 20%. Nie odnotowano różnic w zakresie OS w obu badanych grupach. Toksyczność leczenia oceniano przy użyciu skali EORTC/RTOG. Wczesne odczyny popromienne o nasileniu G3–G4 obserwowano u 28% chorych. Późna toksyczność o nasileniu G3–G4 oceniana po 2 latach dotyczyła 39% przypadków w grupie radiochemioterapii w porównaniu z 10% u chorych poddanych obserwacji po leczeniu chirurgicznym.

Podsumowanie

Zgromadzone doświadczenia świadczą o możliwości przeprowadzenia powtórnej radioterapii w przypadku nawrotu lub drugiego pierwotnego nowotworu w obszarze uprzednio napromienianym, chociaż wiąże się to z wysokim ryzykiem wystąpienia wczesnych i późnych działań niepożądanych, w tym stanowiących zagrożenie życia. Decyzja o wdrożeniu powtórnego napromieniania musi być podejmowana z największą ostrożnością, przy uwzględnieniu zaawansowania i lokalizacji zmian nowotworowych, czasu, jaki upłynął od pierwotnego leczenia, a także czynników charakteryzujących chorego, w tym stopnia sprawności oraz chorób współistniejących. Jedyne chorzy z ograniczonym zakresem zmian nowotworowych zlokalizowanych poza narządami krytycznymi, relatywnie długim czasem od uprzedniego napromieniania, charakteryzujący się wysokim stopniem sprawności i brakiem istotnych chorób współistniejących mogą być rozpatrywani jako kandydaci do powtórnej radioterapii.

Powtórna radioterapia przeprowadzona samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi metodami pozwala na uzyskanie wieloletniego przeżycia bez objawów u około 20–40% chorych. Można przypuszczać, że korzystniejsze wyniki dotyczą przypadków, w których powtórne napromienianie było poprzedzone ratującym zabiegiem operacyjnym, aczkolwiek stwierdzenie takie nie opiera się na

dowodach o wysokim stopniu wiarygodności, a jedynie na dowodach pośrednich. Gorsze wyniki obserwowane u chorych wyłącznie napromienianych lub poddanych radiochemioterapii mogą być związane — i zapewne tak jest w rzeczywistości — z większym zaawansowaniem miejscowym i/lub regionalnym, determinującym brak możliwości wykonania zabiegu chirurgicznego.

Dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik obrazowania — jak TK, MRI czy PET-TK, a przede wszystkim współczesnych technologii planowania i realizacji leczenia, takich jak 3D konformalna RT, w tym IMRT, możliwa jest precyzyjna ochrona narządów krytycznych i tkanek zdrowych, co zwiększa prawdopodobieństwo przeprowadzenia napromieniania w pełnej dawce z akceptowalnym odsetkiem działań niepożądanych i w efekcie stwarza szanse uzyskania wieloletniego OS. Opcja powtórnego napromieniania jest tym cenniejsza, że alternatywę stanowi wyłącznie leczenie systemowe, którego wyniki pozostają niezadowolające.

Wydaje się, że skojarzenie powtórnego napromieniania z chemioterapią może mieć korzystny wpływ na wyniki leczenia. Należy także dążyć do podania dawki radykalnej, mając na uwadze, że stosowanie niższych dawek z obawy przed nasilonymi działaniami niepożądanymi może przynosić jedynie ograniczony efekt paliatywny i w aspekcie dążenia do uzyskania wyleczenia nie może być brane pod uwagę.

Niektóre dane wskazują na możliwość uzyskania wyleczenia miejscowego przy ograniczeniu ryzyka ciężkich działań niepożądanych poprzez definiowanie objętości napromienianej ograniczonej wyłącznie do guza z niewielkim marginesem. Decyzje w tym zakresie powinny być podejmowane indywidualnie, z uwzględnieniem rodzaju nowotworu i stopnia jego zaawansowania.

Analiza zgromadzonych danych przeprowadzona przez *American College of Radiology — Expert Panel on Head and Neck Cancer* w 2011 roku pozwoliła na zdefiniowanie propozycji kryteriów kwalifikacji chorych do powtórnego napromieniania [29]. Powtórna radioterapię należy rozważać w przypadku nawrotu niekwalifikującego się do resekcji lub po nieradykalnej (R1–R2) chirurgii ratującej w obszarze uprzednio napromienianym.

W pracy wskazano na kluczowe znaczenie selekcji chorych do powtórnego napromieniania, jak również konieczność przeprowadzenia leczenia w wybranych ośrodkach, dysponujących zespołem specjalistów mających doświadczenie w złożonym planowaniu radioterapii lub radiochemioterapii i wyposażonych w nowoczesne zaplecze techniczne. Ośrodki prowadzące powtórne napromienianie, zarówno samodzielne, jak i skojarzone z chirurgią, muszą mieć też możliwości kompleksowego leczenia powikłań związanych z działaniami niepożądanymi.

Piśmiennictwo

- Hong W.K., Bromer R.H., Amato D.A. i wsp. Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer* 1985; 56: 1242–1245.
- Williams R.G. Recurrent head and neck cancer: the results of treatment. *Br. J. Surg.* 1974; 61: 691–697.
- Garofalo M.C., Haraf D.J. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14: 330–333.
- Goldstein D.P., Karnell L.H., Yao M., Chamberlin G.P., Nguyen T.X., Funk G.F. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2008; 30: 765–770.
- Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. i wsp. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2091–2098.
- Lefebvre J.L., Rolland F., Tessler M. i wsp. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 142–152.
- Pernot M., Malissard L., Hoffstetter S. i wsp. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in series 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 673–678.
- Schwartz L.H., Ozsahin M., Zhang G.N. i wsp. Synchronous and metachronous head and neck carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 1933–1938.
- Wong L.Y., Wei W.I., Lam L.K. i wsp. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 2003; 25: 953–959.
- Parsons J.T., Mendenhall W.M., Stringer S.P. i wsp. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 605–609.
- Mabanta S.R., Mendenhall W.M., Stringer S.P. i wsp. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21: 591–594.
- McLaughlin M.P., Parsons J.T., Fein D.A. i wsp. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1–T2 squamous cell carcinoma of glottis larynx. *Head Neck* 1996; 18: 229–235.
- Mouttet-Audouard R., Gras L., Comet B., Lartigau E. Reirradiation for recurrent or second primary head and neck cancer. *Bull. Cancer* 2011; 98: 1477–1488.
- Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E. i wsp. Randomized comparison of cisplatin plus 5-fluorouracil and carboplatin plus 5-fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1245–1251.
- Skolyszewski J., Korzeniowski S., Reinfuss M. The reirradiation of recurrences of head and neck cancer. *Br. J. Radiol.* 1980; 53: 462–465.
- Szutkowski Z., Kawecki A., Fijuth J., Falkowski S., Laskus Z., Jarzabski A. Powtórne napromienianie nowotworów regionu głowy i szyi. Re-irradiation for head and neck tumors. *Nowotwory* 1998; 48: 917–922.
- Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. i wsp. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1983–1991.
- Langer C.J., Harris J., Horwitz E.M. i wsp. Phase II study of low dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4800–4805.
- Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H. i wsp. RTOG 96-10 Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 1299–1304.
- Salama J.K., Vokes E.E., Chmura S.J. i wsp. Long term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 382–391.
- De Crevoisier R., Bourhis J., Domette C. i wsp. Full dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma. Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3556–3562.
- Popovitzer A., Gluck I., Chepeha D.B. i wsp. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 74: 1342–1347.

23. Hwang J.M., Fu K.K., Phillips T.L. Results and prognostic factors in the treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 1099–1111.
24. Smee R.I., Meagher N.S., Ho T. i wsp. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: current management approaches. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 469–473.
25. Lee N., Chan K., Bekelman J.E. i wsp. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68: 731–740.
26. Sulman E.P., Schwartz D.L., Le T.T. i wsp. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 73: 399–409.
27. Janot F., de Raucourt D., Benhamou E. i wsp. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5518–5523.
28. Hoebbers F., Heemsbergen W., Moor S. i wsp. Reirradiation for head and neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 111–118.
29. Mc Donald M.W., Lawson J., Garg M.K. i wsp. Appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. Expert Panel on Radiation Oncology — Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 1593–1594.