

## **RADIOTERAPIA ADJUVANTĂ ÎN CHIRURGIA FUNCȚIONALĂ A CANCERULUI LARINGIAN: STUDIU RETROSPECTIV PE 5 ANI**

Carmen Sîrbu, Alina Bacalbașa

Secția Chirurgie Oncologică II, Institutul de Fono-Audiologie și  
Chirurgie Funcțională ORL, „Prof. Dr. D. Hociotă” București

**ADJUVANT RADIOTHERAPY IN FUNCTIONAL SURGERY OF LARYNX CANCER – RETROSPECTIVE STUDY ON 125 PATIENTS (Abstract):** *Aim:* This scientific report is trying to achieve a detailed analyze about the indication criterions and the effects of postoperative radiotherapy in functional surgery of the larynx cancer, knowing that the major dilemma in the treatment of larynx cancer is the negotiation between storage the functional role of the organ and the achievement of a reasonable limit of oncology safety. Postoperative radiotherapy is increasing without doubt this safety coefficient, but from the point of view of acute and chronic toxicity, the price is highly elevated many times. *Methods:* From January 1, 2004 to December 31 2008, 125 cases of larynx cancer were surgically treated with partial or reconstructive laryngectomy. 40 patients underwent postoperative radiotherapy (32%) and 85 patients did not (68%). We analyzed the radiotherapy toxicity using RTOG/EORTC scale for the patients who underwent irradiation postoperative therapy. We also analyzed oncological and functional results for all the patients. *Results:* Acute irradiation toxic effects were noted at 75.8% of the patients and late toxic effects were noted at 65.5% of the patients. Functional results were better in the cases who didn't receive radiation therapy. Early-term oncological results were similar for both groups: local and regional control over 90% at 3 years, survival 90.3% at 3 years. *Conclusions:* In spite of its serious acute and late side-effects, postoperative radiotherapy is still necessary and always indicated after horizontal and reconstructive laryngectomy, but its indications may be limited after vertical surgery of larynx cancer, only in cases with lymph nodes metastases, especially if extracapsular invasion and also in cases of doubts about resection limits.

**KEYWORDS:** PARTIAL AND RECONSTRUCTIVE LARYNGECTOMY, RADIOTHERAPY, ACUTE AND LATE SIDE EFFECTS, INDICATIONS, LARYNX CANCER.

Correspondență: Dr. Carmen Sîrbu, IFACF ORL „Prof. Dr. D. Hociotă”, Secția Chirurgie Oncologică II, Str. Mihail Cioranu nr.21, sector 5, București; e-mail: dr.carmen\_sirbu@yahoo.com\*.

### **INTRODUCERE**

Paleta largă de resurse terapeutice în cancerul laringian oferă chirurgului oncolog posibilitatea de a alege cea mai bună opțiune de tratament pentru pacientul său. Fiecare modalitate terapeutică prezintă însă avantaje și dezavantaje, provocarea noastră fiind aceea de a găsi echilibrul perfect între rezultatele oncologice și cele funcționale, atunci când indicația clinică permite realizarea unei intervenții parțiale sau reconstructive.

Managementul optim al cancerului laringian ar trebui să ia în considerare atât controlul loco-regional și supraviețuirea, cât și consecințele funcționale ale diverselor metode terapeutice folosite. Laringectomiile parțiale pot fi alternative viabile față de chirurgia radicală, dacă selecția pacienților se face cu mare acuratețe, respectând cu

---

\* received date: 12.11.2009

accepted date: 01.06.2010

stricte indicațiile diverselor tipuri de intervenții [1]. Chirurgia parțială și reconstructivă laringiană permite preservarea organului, atât anatomic, cât și funcțional, motiv pentru care este mult mai ușor de acceptat de către pacient decât chirurgia radicală.

Pentru a obține rezultate favorabile în privința controlului local, este important ca în cursul acestor intervenții să fie obținute margini de rezecție negative ale pieselor operatorii. În practica chirurgicală însă, există situații în care examenul histopatologic al pieselor operatorii evidențiază unul sau mai mulți factori de risc pentru recidiva tumorală, dintre care menționăm: margini de rezecție incerte sau pozitive, adenopatii multiple, metastatice sau efracție ganglionară extracapsulară. Acestea sunt situațiile care obligă la efectuarea radioterapiei postoperatorii. Scopul final al tratamentului este obținerea controlului loco-regional, dar cu o toxicitate a radioterapiei cât mai redusă, astfel încât să nu fie compromis rezultatul chirurgiei conservatoare [2].

*Scopul* acestui studiu este reprezentat de evaluarea indicațiilor radioterapiei adjuvante în chirurgia parțială și reconstructivă a cancerului laringian. Dintre *obiectivele* studiului menționăm:

1. analiza efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei postoperatorii;
2. stabilirea unui protocol de codificare a indicațiilor radioterapiei adjuvante în diferite tipuri de laringectomii parțiale și reconstructive practicate pentru cancer laringian, pe baza unor criterii bine definite din punct de vedere clinic, imagistic, histopatologic, chirurgical, etc.;
3. evaluarea rezultatelor obținute în urma aplicării acestor protocoale terapeutice privind cancerul laringian aflat în stadii ce permit intervenții parțiale sau reconstructive, atât sub aspectul controlului loco-regional, cât și sub aspectul rezultatelor funcționale;

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 125 pacienți internați în IFACF ORL „Prof. Dr. D. Hociotă” – Secția a II-a, la care s-au practicat laringectomii parțiale și reconstructive pentru neoplasm laringian, în perioada 2004-2008. Am folosit o metodă clinico-statistică, prin care am realizat analiza retrospectivă a intervențiilor chirurgicale asupra lotului luat în studiu, pe o perioadă de 5 ani (2004-2008). Urmărirea rezultatelor oncologice la distanță precum și a celor funcționale (respirație, deglutiție, fonație) a fost efectuată la toți pacienții luați în studiu, limitele de timp ale urmăririi situându-se între 1 și 5 ani (media 3 ani).

Pentru colectarea, analiza și interpretarea datelor necesare evaluării rezultatelor studiului, am utilizat următorul algoritm: anamneza, examen clinic general, examen ORL, examene imagistice (radiografii standard, tomografia laringiană în plan frontal, examen CT cervical – nu de rutină, ecografie cervicală), endoscopie laringiană pre și postoperatorie, biopsie și examen histopatologic, în unele situații examen imunohistochimic și dozări de markeri tumorali.

Timpul chirurgical a fost individualizat în funcție de particularitatea fiecărui caz: localizarea și extensia tumorii, stadializare, caracteristicile histopatologice ale leziunii, afecțiunile generale asociate, vârsta și nu în ultimul rând opțiunea pacientului.

Factorii de eroare au fost reprezentați în principal de pierderea din evidență a unor pacienți, prin neprezentarea la controalele postoperatorii stabilite. De asemenea, perioada de urmărire a pacienților oncologici până la „vindecare” fiind de minim 5 ani, studiul va trebui prelungit până în momentul în care ultimul pacient operat va depăși

acest termen, permițând analiza datelor și concluziile finale. De aceea, considerăm rezultatele acestui studiu ca fiind preliminare.

## REZULTATE

Dintre cei 125 de pacienți incluși în studiu, 117 (93.6%) au fost de sex masculin și 8 (6.4%) de sex feminin – *sex ratio* 14.6/1. Acest raport statistic dintre sexe respectă proporția obișnuită în ceea ce privește global toate tipurile de laringectomii (4-6% pacienți de sex feminin).

Media de vârstă a pacienților incluși în studiu a fost de 57.8 ani, cu limite extreme de vârstă între 32 și 78 ani. Menționăm faptul că vârsta a reprezentat un criteriu important în stabilirea indicației în laringectomiile supraglotice, deoarece peste o anumită limită de vârstă (60-65 ani) intervin dificultăți de reabilitare postoperatorie a funcției sfincteriene laringiene, cu posibile complicații severe ale deglutiției (imposibilitatea alimentației *per os*, pneumopatii de aspirație). În ceea ce privește chirurgia verticală, vârsta nu constituie o contraindicație a intervenției chirurgicale, conservarea unui aritenoid și a sinusurilor piriforme fiind suficientă pentru o deglutiție adecvată.

Am identificat factori de risc profesionali la 14 dintre cei 125 pacienți (11.2%): industria petrochimică, mediu cu pulberi metalice (polizare metale), expunerea la prafuri textile, rumeguș de lemn, materiale de construcții, îngrășăminte chimice.

Fumatul a fost principalul factor de risc identificat în lotul studiat. Dintre cei 125 pacienți, 97 (77.6%) au fost sau erau încă fumători în momentul diagnosticării neoplasmului laringian. Numărul țigaretelor fumate zilnic variază între 5 și 40. Am notat și cazul a 14 pacienți care au întrerupt fumatul cu peste zece ani înaintea diagnosticării bolii.

Subliniem în mod particular diferitele forme de laringite cronice tratate și ulterior dispensarizate în anii care au precedat debutul neoplaziei. Dintre aceste stări precanceroase notăm: laringite cronice hiperplazice albe (5 cazuri, respectiv 4%), papilom hiperkeratozic (2 cazuri, respectiv 1.6%), laringite hipertrofice roșii (2 cazuri, respectiv 1.6%), pseudomixomatoza (un caz, respectiv 0.8%). Se confirmă astfel, încă o dată, potențialul de malignizare al laringitelor cronice [3].

Am efectuat examen clinic general și examen ORL complet la toți pacienții din lotul studiat. Prima metodă folosită pentru examinarea laringelui a fost laringoscopia indirectă, în cadrul căreia am urmărit atât aspectul leziunii laringiene (localizare, aspect, extensie, dimensiuni), cât și mobilitatea laringiană, de o importanță vitală în stabilirea indicației operatorii pentru laringectomiile parțiale. Un alt aspect urmărit în cadrul examinării clinice a fost palparea regiunii cervicale. În cadrul lotului studiat am notat existența adenopatiilor laterocervicale palpabile în cazul a 7 pacienți (respectiv 5.6%), toți prezentând leziuni tumorale supraglotice evidențiate prin laringoscopie indirectă. Existența adenopatiilor a fost confirmată ecografic. Investigațiile imagistice au inclus: radiografia pulmonară, radiografia de profil a laringelui, tomografia laringiană în plan frontal – acestea fiind investigațiile de rutină, efectuate la toți pacienții. În unele cazuri am efectuat în plus examen CT sau IRM cervical și ecografie de părți moi cervicale.

Ca modalități de examen endoscopic am utilizat fibroscopia flexibilă nazo-faringo-laringiană și endoscopia cu tijă optică rigidă de 90 grade. Fibroscopia faringo-laringiană s-a dovedit foarte utilă în studiul mobilității laringiene, pentru examinarea comisurii anterioare, stabilirea extensiei tumorale, mai ales la pacienții cu reflexe faringiene exagerate.

Următoarea etapă necesară bilanțului preoperator a fost endoscopia sub anestezie generală. Obiectivele sale au fost reprezentate de precizarea extensiei locale a tumorii, practicarea biopsiei, precum și examinarea în ansamblu a mucoasei căilor aerodigestive superioare în scopul identificării unei alte posibile tumori sincrone (panendoscopia). Examenul endoscopic a fost realizat prin microlaringoscopie suspendată.

Diagnosticul histopatologic al fragmentelor biopsiate a fost de carcinom epidermoid spinocelular cheratinizant „in situ”, microinvaziv sau invaziv, bine diferențiat sau slab diferențiat, la majoritatea cazurilor (123 cazuri, respectiv 98.4%). Am mai notat un caz (0.8%) de osteosarcom laringian și un caz de leziune mixtă, respectiv carcinom epidermoid asociat cu tuberculoza laringiană (0.8%). Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate (peste 95% din tumorile maligne laringiene sunt reprezentate de carcinomul epidermoid) [1-5].

Pe baza datelor clinice, biologice, imagistice, endoscopice și histopatologice am realizat bilanțul extensiei tumorale și stadializarea clinică a leziunii, conform UICC, versiunea 2002 [6].

Majoritatea pacienților din lotul de studiu au prezentat stadii tumorale incipiente: 71.2% din întregul lot (89 pacienți) au fost încadrați în stadiul T<sub>1</sub> din clasificarea tumorii primare T, adică tumora a fost limitată la o sub-localizare a etajului laringian afectat, cu mobilitate laringiană normală. Dimpotrivă, doar 5.6% (7 pacienți) au fost încadrați în stadiul T<sub>3</sub>, adică tumora limitată la laringe, cu fixitate glotică și/sau invazia regiunii retrocricoidiene, a lojei preepiglotice, a spațiului paraglotic și/sau eroziune minimă (pericondrul intern) a cartilajului tiroid.

În ceea ce privește clasificarea ganglionilor limfatici regionali N, am notat un procent de 94.4% din lot (118 pacienți) fără adenopatii regionale (N<sub>0</sub>), un procent de 4% din lot (5 pacienți) care au prezentat metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral ≤3 cm în diametrul său cel mai mare (N<sub>1</sub>) și 1.6% (2 pacienți) cu metastază unică ipsilaterală >3 cm și ≤6 cm în diametrul cel mai mare sau metastaze ganglionare ipsilaterale multiple toate ≤6 cm (N<sub>2</sub>). Nu am notat nici un caz de metastaze la distanță în lotul de studiu.

Pentru stadializarea TNM a leziunilor descrise au fost coroborate datele de mai sus, obținându-se astfel stadiul clinic de boală. Remarcăm faptul că 67.2% din lotul de studiu (respectiv 84 pacienți) au fost încadrați în stadiul I de boală și doar 11.2% (14 pacienți) în stadiul III.

În stabilirea indicației operatorii, am ținut seama atât de bilanțul lezional descris în capitolele anterioare, cât și de starea generală a pacientului, vârsta, complianța, profesia și dorințele sale. Ținând seama de toate aceste date, am practicat la pacienții din lotul de studiu următoarele tipuri de laringectomii parțiale și reconstructive (Tabel 1).

Toate intervențiile chirurgicale au fost precedate de traheotomie și efectuate sub anestezie generală prin intubație traheală.

Am efectuat, de asemenea, în toate cazurile evidare ganglionară funcțională jugulo-carotidiană și spinală bilaterală a ariilor ganglionare II-IV (Agazzi), cu examen histopatologic al ganglionilor limfatici de la nivelul fiecărei stații ganglionare. Am urmărit cu mare interes rezultatul anatomo-patologic al ganglionilor ablați, ca și al marginilor de rezecție tumorală, deoarece am introdus aceste aspecte între criteriile de indicație ale radioterapiei postoperatorii în chirurgia verticală a cancerului laringian.

**Tabel 1**  
**Tipuri de laringectomii parțiale practicate între anii 2004-2008**

TIPUL INTERVENȚIEI	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Corpectomie		1		1		2 (1.6%)
Laringectomie parțială fronto-laterală	16	11	27	12	18	84 (67.2%)
Hemilaringectomie		1	1	2	4	8 (6.4%)
Glottectomie extracartilaginoasă	1	2	3	1		7 (5.6%)
Hemiglottectomie posterioară	1		1		1	3 (2.4%)
Laringectomie parțială orizontală supraglotică	2	3	5	2	4	16 (12.8%)
Laringectomie orizonto-verticală Ettore-Bocca	1			1		2 (1.6%)
Laringectomie frontală anterioară reconstructivă			1			1 (0.8%)
Laringectomie supracricoidiană reconstructivă	2					2 (1.6%)
<b>TOTAL INTERVENȚII</b>	<b>23</b>	<b>18</b>	<b>38</b>	<b>19</b>	<b>27</b>	<b>125</b>

### **Radioterapia postoperatorie**

Subliniem de la început faptul că radioterapia adjuvantă după chirurgia conservatoare laringiană prezintă dezavantajul inducerii unei toxicități tardive la nivelul laringelui restant, ce poate compromite rezultatul funcțional preconizat de intervenția parțială [7].

În lotul de studiu, radioterapia postoperatorie a fost propusă în funcție de existența unor criterii histopatologice dependente de localizarea tumorală și/sau de interesarea ganglionară. Astfel, indicația radioterapiei postoperatorii a fost luată în considerare în situațiile cu risc înalt de recidivă loco-regională, precum: margini de rezecție incerte, invazie în cartilajul tiroid, prezența de metastaze ganglionare, extensie ganglionară extracapsulară, invazie tumorală perineurală și/sau vasculară.

Dintre pacienții incluși în lotul de studiu, 40 au efectuat radioterapie postoperatorie, ceea ce reprezintă procentual 32%, iar în 85 cazuri, respectiv 68%, nu s-a stabilit această indicație.

În ceea ce privește indicația radioterapiei după diverse tipuri de laringectomii parțiale și reconstructive, aceasta a fost reprezentată de:

- 12 cazuri de laringectomie fronto-laterală - reprezentând 14.3% din totalul de 84 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție;
- 4 cazuri de glottectomie extracartilaginoasă – reprezentând 57.1% din totalul de 7 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție;
- 3 cazuri de hemilaringectomie – reprezentând 37.5% din totalul de 8 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție;
- 16 cazuri de laringectomie orizontală supraglotică - reprezentând 100% din totalul de 16 pacienți la care s-a practicat acest tip de intervenție;
- 1 caz de laringectomie frontală anterioară – 100%;
- 2 cazuri laringectomie orizonto-verticală – 100%;
- 2 cazuri laringectomie supracricoidiană reconstructivă – 100%.

Metoda de radioterapie folosită la pacienții din lotul de studiu a fost radioterapia externă transcutanată cu raze gamma de cobalt 60 (radiații de mare energie), respectiv telecobaltoterapia [8]. În cazul pacienților din lotul de studiu, s-au folosit fracționarea și etalarea „clasice” [9] – cinci ședințe săptămânale, de câte o fracțiune pe zi, 1.8-2 Gy/fracțiune, pe o perioadă de 6-7 săptămâni, în funcție de doza administrată. Astfel, durata medie de efectuare a radioterapiei în lotul de studiu a fost de 51 zile (37-65 zile). Începerea radioterapiei s-a realizat la majoritatea pacienților la 5 săptămâni postoperator, după cicatrizarea completă a plăgii operatorii, în scopul limitării riscului de continuare de evoluție tumorală precoce.

Doza de radiații administrată la nivelul patului tumoral a fost între 50 și 65 Gy, doza medie administrată la nivelul laringelui restant fiind de 57.5 Gy. La nivelul ariilor ganglionare cu histologie favorabilă, dozele de radiații administrate au fost între 45 și 50 Gy (doza medie fiind de 47.5 Gy), iar în cazul prezenței de metastaze ganglionare sau extensie ganglionară extracapsulară dozele administrate pe ariile ganglionare au fost cuprinse între 60-70 Gy (doza medie fiind de 65 Gy). S-a practicat reducerea câmpurilor de iradiere pentru protejarea măduvei peste doza de 45 Gy, având în vedere faptul că iradierea sa excesivă poate declanșa mielite radice [10]. După atingerea acestei doze, pentru completarea iradierii câmpurilor cervicale posterioare s-a recurs la o altă tehnică de iradiere, făcând apel la electronii proveniți din acceleratorii liniari, cu energie de 6-10 MeV.

În timpul perioadei în care pacienții au efectuat radioterapie, aceștia au fost examinați săptămânal de către medicul oncolog și, la nevoie, de specialistul ORL. În cea de a treia săptămână de radioterapie precum și la sfârșitul tratamentului, specialistul ORL a efectuat examen endoscopic faringo-laringian.

Evaluarea toxicității radioterapiei la pacienții din lotul de studiu s-a efectuat utilizând scala RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group / European Organization for Research and Treatment of Cancer) [11]. Analiza statistică a supraviețuirii a fost realizată prin metoda Kaplan-Meier. Am consemnat principalele date legate de efectele adverse acute ale radioterapiei la cei 29 pacienți dispensarizați din lotul 1 de studiu (Tabel 2).

**Tabel 2**  
**Evaluarea toxicității acute a radioterapiei după scala RTOG/EORTC**  
**la pacienții din lotul 1 de studiu**

Organ sau țesut afectat	Nr. pacienți					Grad corelație (cod)
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	
Tegument	5	14	5	3	2	5
Mucoase	8	11	5	4	1	5
Glande salivare	15	10	4	0	0	5
SNC	24	3	2	0	0	3-2
Laringe	9	9	6	3	2	5-4
Faringe și Esofag	6	15	5	2	1	5
WBC (X 1000)	15	8	5	1	0	5-4
PLT (X 1000)	20	5	2	2	0	5-4
Neutrofile	16	8	4	1	0	5-4
Hb (g %)	11	10	6	2	0	5-4
Hematocrit (%)	10	11	8	0	0	5-4
Altele	23	5	1	0	0	4-3

La majoritatea pacienților, respectiv 48.2%, am încadrat toxicitatea acută cutanată în gradul 1 de severitate, aceștia prezentând ca manifestări clinice eritemul tegumentar, descuamarea uscată și hiperpigmentarea cutanată. Subliniem cazul a 2 pacienți (6.89%) care au prezentat fenomene toxice de grad 4, respectiv ulcerații și necroză tegumentară la nivel cervical anterior.

În ceea ce privește toxicitatea mucoasă, 37.9% dintre pacienți au prezentat leziuni de radiomucită de gradul 1, manifestate prin congestia mucoasei faringo-laringiene; momentul apariției acestora a fost la doza de iradiere de 10-12 Gy, iar intensitatea maximă a simptomelor (odinofagie) a fost notată la 30-40 Gy. 17.2% dintre pacienți au prezentat leziuni de radiomucită de grad 2, iar 13.8% au prezentat leziuni de

grad 3, obiectivate prin arii ale mucoasei cu eritem și secreție serosangvinolentă, acoperite de false membrane, aceste leziuni determinând odinofagie intensă. Am notat un singur caz (3.44%) de toxicitate post-radicală de grad 4 la nivelul mucoaselor, cu ulceratii hipofaringiene acoperite de false membrane, la un pacient la care se practicasa hemilaringectomie.

Toxicitatea radicală la nivelul glandelor salivare consemnată în lotul 1 de pacienți a fost mai redusă decât fenomenele cutaneo-mucoase: 34.4% dintre pacienți au prezentat hiposalivare ușoară (grad 1), iar 13.7% au prezentat hiposalivare moderată și disgezic (grad 2); 51.4% dintre pacienți nu au acuzat prezența xerostomiei printre manifestările adverse ale iradierii și nu am înregistrat nici un caz de toxicitate de grad 3 sau 4 la nivelul glandelor salivare.

Am consemnat manifestări neurologice apărute în timpul sau în primele 90 de zile de la terminarea radioterapiei în cazul a 5 pacienți, respectiv la 17.2% din lotul de studiu. Acestea au fost reprezentate de: manifestări de iritație meningeală (cefalee intensă, greață, vărsături, redoare de ceafă, fotofobie), sindrom vestibular de cauză centrală, parestezii și scăderea forței musculare la nivelul membrelor superioare.

La nivelul laringelui restant, a fost identificată prezența edemului aritenoidian postradical în cazul a 15 pacienți, respectiv 31% de grad 1 și 20.6% de grad 2. S-a asociat durerea locală intensă și otalgia reflexă în 10.3% din cazuri (toxicitate grad 3). În 2 cazuri (6.8%) s-au instalat fenomene de insuficiență respiratorie acută pe parcursul iradierii, care au necesitat redeschiderea orificiului de traheostomă. Decanularea s-a realizat la 6 luni, respectiv 8 luni de la terminarea iradierii, după remiterea edemului cronic post-radical.

Un număr de 15 pacienți (31% din cazuri) au prezentat disfagie ușoară, în special pentru alimente solide și odinofagie, ceea ce reprezintă grad 1 de toxicitate. În 17.2% din cazuri fenomenele toxice la nivel faringo-esofagian au fost mai intense, necesitând alimentație semilichidă (grad 2 de toxicitate). În cazul a 2 pacienți (6.8% din cazuri) disfagia severă a determinat deshidratare și scădere ponderală >10% din greutatea corporală (grad 3 de toxicitate), necesitând nutriție parenterală și montarea unei sonde alimentare, într-unul din cazuri. Subliniem cazul unui pacient (3.4% din totalul cazurilor) cu status post-laringectomie orizontală supraglotică ce a prezentat o fistulă faringo-stomală în cursul radioterapiei (grad 4 de toxicitate), necesitând, de asemenea, montarea unei sonde nazo-gastrice de alimentație. Intensitatea maximă a fenomenelor descrise a fost situată între 40-46 Gy.

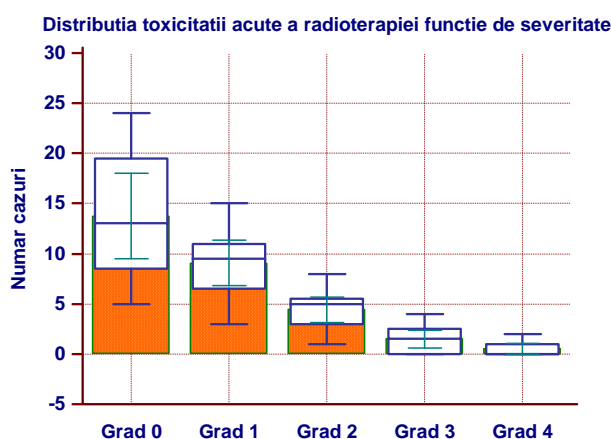
Modificări hematologice au fost întâlnite cu diferite grade de severitate (grad 1-3) pe toate liniile elementelor figurate ale sângelui la 17 dintre cei 29 de pacienți (58.6%). Majoritatea cazurilor au prezentat modificări ușoare sau moderate al tabloului hematologic (toxicitate grad 1-2), cu leucopenie între 2000-4000 leucocite/mm<sup>3</sup> în 44.8% din cazuri, cu neutropenie între 1000-1900 neutrofile/mm<sup>3</sup> în 41.3% din cazuri și trombocitopenie între 50000-100000 trombocite/mm<sup>3</sup> în 24.1% din cazuri. Anemia, cu valori ale Hb între 7.5-11 g/dl (toxicitate grad 1-2), a fost identificată la 55.17% dintre pacienți și Hct cu valori între 28-32% a fost consemnat la 65.5% din întregul lot de studiu. Toxicitate de grad 3 a fost consemnată în cazul a 3 pacienți (10.3%), doi dintre aceștia (6.8%) prezentând pancitopenie, cu valori <2000 leucocite/mm<sup>3</sup>, <1000 neutrofile/mm<sup>3</sup>, <50000 trombocite/mm<sup>3</sup>, Hb <7.5 g/dl și Hct <28%. Nu am întâlnit nici un caz de toxicitate grad 4 (manifestat prin sepsis sau sângerări spontane), care să necesite transfuzii sangvine. În ceea ce privește gradul de corelație al modificărilor

hematologice cu iradierea, am codificat această asociere ca posibilă sau sigură (cod 4-5) la toate cazurile.

Dificultatea precizării cu exactitate a gradului de corelație provine din faptul că încercăm să codificăm reacțiile adverse ale unui tratament aplicat pentru o boală consumptivă, deci pe organisme cu imunitate scăzută și de multe ori cu numeroase comorbidități asociate. Astfel, chiar dacă la „momentul 0” al începerii radioterapiei parametrii biologici erau în limite normale, este dificil de exclus o alterare a tabloului hematologic pe fondul unei hepatopatii cronice, a unui diabet zaharat, a unei pielonefrite subclinice, a unei gastrite erozive.

Alte manifestări de toxicitate acută a radioterapiei (în afara celor codificate după scala RTOG/EORTC) au fost: refluxul gastro-esofagian și faringo-laringian prezent la 6 pacienți, respectiv la 20.6% din total. Menționăm faptul că 4 dintre aceștia (13.7%) au prezentat în timpul iradierii o exacerbare a simptomatologiei declanșate și întreținute de hiperaciditatea gastrică, pe fondul unei boli de reflux preexistente, în pofida tratamentului anti-acid și anti-secretor administrat riguros. În celelalte 2 cazuri nu au existat antecedente de reflux gastro-esofagian, iar debutul simptomatologiei gastro-esofagiene a coincis cu începerea iradierii.

În concluzie, efecte adverse acute ale iradierii au fost identificate, gradate și codificate la 22 dintre cei 29 de pacienți incluși în acest lot, respectiv la 75.8% din total (Fig. 1).



**Fig. 1 – Gradarea severității efectelor adverse acute ale iradierii**

Efecte adverse tardive ale iradierii (Tabel 2, Fig.2) au fost identificate, gradate și codificate la 19 dintre cei 29 de pacienți incluși în acest lot, respectiv la 65.5% din total.

Un procent de 37.1% dintre pacienți au prezentat efecte adverse tegumentare tardive de gradul 1, respectiv hiperpigmentare și ușoară atrofie cutanată. 13.7% dintre pacienți au prezentat toxicitate cutanată tardivă de grad 2, iar 10.3% de grad 3. Am consemnat un caz (3.4%) de necroză cutanată cervicală anterioară la un pacient cu laringectomie orizonto-verticală, iradiat, la 3 luni de la terminarea iradierii.

Toxicitatea tardivă la nivelul țesutului subcutanat a fost reprezentată de fibroza cervicală de grad 1 (indurație moderată) în 24.1% din cazuri, grad 2 în 10.3% din cazuri, grad 3 (manifestată prin indurație severă, contractură cervicală) în 3.4% din cazuri și grad 4 (necroză cu pierdere de țesut subcutanat, reducerea mobilității cervicale), de asemenea, în 3.4% din cazuri.



Afectarea toxică tardivă la nivelul glandelor salivare a fost mai puțin severă comparativ cu toxicitatea acută. Astfel, 65.5% dintre pacienți nu au prezentat simptomatologie toxică tardivă. Doar 27.5% au prezentat hiposialie ușoară, cu răspuns bun la stimularea cu pilocarpină (toxicitate de grad 1), iar 6.8% au acuzat hiposialie și xerostomie moderată (toxicitate de grad 2), cu răspuns slab la stimularea salivară.

La nivel medular, nu am întâlnit în urma radioterapiei complicații tardive severe de tipul mielitei radice. Am notat doar 2 cazuri (6.8%) de nevralgii cervico-brahiale severe, cu limitarea mișcărilor membrilor superioare (toxicitate grad 1), care s-au instalat la 3-4 luni de la terminarea iradierii și nu postoperator, situație în care ar fi putut fi suspicionată o cauză chirurgicală.

**Tabel 2**  
**Evaluarea toxicității tardive a radioterapiei după scala RTOG/EORTC**  
**la pacienții din lotul 1 de studiu**

Organ sau țesut afectat	Nr. pacienți					Grad corelație (cod)
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	
Tegument	10	11	4	3	1	5
Țesut subcutanat	17	7	3	1	1	
Mucoase	13	9	5	2	0	5
Glande salivare	19	8	2	0	0	5
Măduva spinării	27	2	0	0	0	3
Laringe	14	8	4	2	1	5
Faringe și esofag	18	6	3	1	1	5
Altele	26	2	1	0	0	4-3

La nivelul laringelui restant, am consemnat prezența disfoniei persistente și a edemului aritenoidian cronic postradic, corespunzătoare manifestărilor de toxicitate de grad 1, în cazul a 8 pacienți (27.5%). 13.7% din cazuri au prezentat edem aritenoidian moderat și disfonie severă (toxicitate grad 2). În două cazuri (6.8%) am notat afectarea postradică a cartilajelor laringiene, fenomenele de condrită (toxicitate grad 3) instalându-se la aproximativ 2 luni de la terminarea iradierii. Această complicație a survenit la pacienți cu status post-laringectomie orizontală supraglotică și a antrenat modificarea arhitecturii laringiene prin fenomene de cicatrizare fibroasă, determinând prăbușirea cricoidului și a primelor inele traheale. Acești pacienți nu au fost decanulați decât la 12, respectiv 16 luni postoperator, după stabilizarea fenomenelor de remodelare cicatriceală. Mai menționăm un caz de laringectomie orizonto-verticală (3.4%) în care toxicitatea tardivă postradică (grad 4) s-a manifestat prin necroza cartilajului cricoid. Pacientul nu a putut fi decanulat datorită stenozei laringo-traheale postradice secundare necrozei cricoidiene.

Toxicitatea tardivă faringo-esofagiană de grad 1 a fost consemnată la 20.6% dintre pacienți. Aceștia au prezentat disfagie ușoară pentru alimente solide, fără durere la deglutiție. În 10.3% dintre cazuri, am notat disfagie cvasi-completă pentru solide (toxicitate grad 2), iar în cazul unui pacient (3.4% din cazuri) alimentația semilichidă a fost însoțită de durere la deglutiție (toxicitate grad 3).

Am mai consemnat două cazuri de hipotiroidie declanșată la 6 luni, respectiv 18 luni după terminarea radioterapiei (6.8%), dar faptul că nu am documentat valorile biologice ale hormonilor tiroidieni înainte de începerea tratamentului oncologic la acești pacienți nu ne permit să realizăm o corelație sigură între radioterapie și alterarea funcției tiroidiene [12].

Doza medie de radiații la nivelul laringelui restant în grupul pacienților care au prezentat toxicitate tardivă a fost de 60.4 Gy (50.4-70.2), iar doza medie la nivelul regiunilor laterocervicale a fost 54 Gy (43.2-55.8 Gy).

Pacienții care au prezentat toxicitate tardivă severă (grad 2-3) la nivelul căilor aero-digestive superioare au prezentat disfagie, edem aritenoidian cronic, stenoză laringo-traheală și disfonie severă. La acești pacienți, doza medie de radiații la nivelul laringelui restant a fost 55.8 Gy (50.4-70.2 Gy).

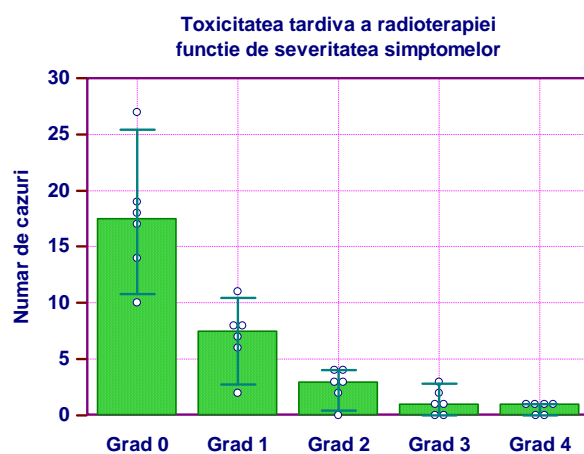
În grupul pacienților cu toxicitate tardivă la nivel cervical (fibroză), doza medie de radiații a fost 50.4 Gy (43.2-54 Gy).

În cazul pacienților care nu au prezentat toxicitate tardivă, doza medie de radiații la nivelul laringelui restant și regiunilor laterocervicale a fost de 57.6 Gy (45-64.8 Gy), respectiv 48.6 (39.6-54 Gy).

### Rezultate oncologice și funcționale la pacienții care au efectuat radioterapie postoperatorie.

Urmărirea rezultatelor oncologice la distanță precum și a celor funcționale (respirație, deglutiție, fonație) a fost efectuată la 32 dintre cei 40 pacienți luați în studiu, limitele de timp ale urmăririi situându-se între 1 și 5 ani (media 3 ani).

Am exclus următoarele cazuri: 5 pacienți care nu au putut fi dispensarizați; 3 pacienți care au decedat din alte cauze decât cele posibil legate de neoplasmul laringian la un interval de 2 luni -1 an postoperator (un caz IMA, un caz AVC hemoragic și un caz adenocarcinom pulmonar).



**Fig. 2 Gradarea efectelor adverse tardive ale iradierii**

Analizând datele de mai sus, pentru lotul 1 de studiu am obținut următoarele rezultate:

- 90.6% dintre pacienți (29 de cazuri) au prezentat evoluție bună, fără semne de recidivă loco-regională sau evoluție la distanță;
- 6.8% dintre pacienți (2 cazuri) au prezentat recidivă sau continuare de evoluție locală;
- 3.4% dintre pacienți (1 caz) au prezentat recidivă ganglionară;
- 9.37% dintre pacienți (3 cazuri) au decedat ca urmare directă a afecțiunii neoplazice.

În concluzie, în lotul pacienților care au efectuat radioterapie postoperatorie, controlul local la 3 ani a fost 93.75%, controlul regional la 3 ani a fost 96.87%, iar supraviețuirea la 3 ani a fost de 90.62%.

Rezultatele funcționale au urmărit: reluarea respirației pe filiera anatomică laringo-traheală, calitatea vocii și deglutiția.

Decanularea s-a realizat la 4-6 luni de la terminarea tratamentului radioterapic, respectiv după remiterea edemului postradic endolaringian, la 28 dintre cei 32 pacienți dispensarizați (87.5%). Cauza eșecului decanulării la restul de 12.5% a fost reprezentată de stenozele laringo-traheale postradice. Menționăm faptul că prelungirea momentului decanulării duce la repercusiuni psihologice importante asupra pacientului operat, producând în același timp leziuni secundare stomale, peristomale, endotraheale, ce vor perturba recuperarea foniatică și integrarea socială.

Analiza calității vocii a evidențiat faptul că pacientul laringectomizat parțial prezintă un nou comportament vocal, realizând o voce de substituție cu diferite grade de performanță vocală. Dacă la pacienții care nu au efectuat radioterapie postoperatorie, mecanismele fonatorii compensatorii se dezvoltă în timp, prin modelarea biomecanicii neoglotei, de la atonia existentă în perioada imediat postoperatorie, până la realizarea edemului submucos vibratil (neovibratorul), la cei care au efectuat radioterapie aceste mecanisme s-au dezvoltat cu dificultate, în perioade mai îndelungate de timp. Astfel, toți pacienții din acest lot au prezentat disfonie de diferite grade. Evaluarea vocii cu ajutorul scoringului GRBASI a evidențiat: scor 0 (voce normală) la nici unul dintre pacienți, scor 1 (voce bună) la 7% dintre pacienți, scor 2 (voce satisfăcătoare) la 54% dintre pacienți și scor 3 (voce nesatisfăcătoare) la 39% dintre pacienți.

Deglutiția a fost afectată la 43.3% dintre pacienți, în special în perioada iradierii și în primele 6 luni de la terminarea tratamentului oncologic. Disfagia severă postradică a necesitat gastrostomă de alimentație în cazul unui pacient cu status post-laringectomie orizontală supraglotică iradiat, datorită unei stenoze esofagiene strânse postradice.

#### **Rezultate oncologice și funcționale la pacienții care nu au efectuat iradiere postoperatorie**

Analiza rezultatelor obținute de la cei 85 pacienți incluși în lotul care nu a efectuat radioterapie postoperatorie a condus la următoarele date:

- un număr de 14 pacienți nu au putut fi dispensarizați, motiv pentru care au fost excluși din studiu;
- un număr de 4 pacienți (5.63%) au decedat din alte cauze decât cele posibil legate de neoplasmul laringian, acestea fiind: un caz IMA, un caz hemoragie digestivă superioară prin varice esofagiene rupte, un caz ocluzie intestinală, un caz AVC ischemic.
- un număr de 3 pacienți (4.22%) au dezvoltat o a doua afecțiune neoplazică pe parcursul dispensarizării: un caz adenocarcinom de colon, un caz melanom cervical, un caz sarcom de sinovială a genunchiului.
- un număr de 56 (78.87%) pacienți au prezentat evoluție bună, fără semne de recidivă loco-regională sau evoluție la distanță.
- un număr de 6 pacienți au prezentat continuare de evoluție locală sau regională (8.45%):

Rezulta astfel ca au fost consemnate doar 3 decese datorate neoplaziei laringiene din totalul celor 71 de pacienți dispensarizați din lotul 2 de studiu (4.22%).

În concluzie, în lotul pacienților care nu au efectuat radioterapie postoperatorie supraviețuirea medie la 3 ani a fost 95.77%, controlul local la 3 ani a fost 94.36%, controlul regional la 3 ani a fost 97.18%.

Rezultatele funcționale la pacienții care nu au efectuat radioterapie au fost mai bune decât la cei din lotul 1 de studiu.

Astfel, decanularea a fost realizată la toți pacienții din lot și nu am notat nici un caz de stenoză laringo-traheală.

Analiza calității vocii a evidențiat faptul că pacienții din acest lot au prezentat grade mai ușoare de disfonie comparativ cu cei care au efectuat radioterapie. Evaluarea vocii cu ajutorul scoringului GRBASI a evidențiat: scor 0 (voce normală) la nici unul dintre pacienți, scor 1 (voce bună) la 46% dintre pacienți, scor 2 (voce satisfăcătoare) la 39% dintre pacienți și scor 3 (voce nesatisfăcătoare) la 15% dintre pacienți.

Deglutiția a fost reluată postoperator în limite normale, variabil, în funcție de tipul de laringectomie. Nu am notat cazuri de stenoze hipofaringiene sau esofagiene.

## DISCUȚII

Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe sunt reprezentate de negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unei limite rezonabile de siguranță oncologică. Dacă tumora se supune indicațiilor de realizare a unei intervenții parțiale sau reconstructive, atunci este cu atât mai importantă conduita postoperatorie, în sensul efectuării unui bilanț terapeutic care să ia în calcul atât siguranța oncologică, cât și aspectul funcțional. Iradierea postoperatorie ridică, fără îndoială, coeficientul de siguranță oncologică, dar prețul plătit, sub aspectul toxicității acute și cronice a iradierii, este, de multe ori, extrem de ridicat [4,13].

Factorii de risc pentru eșecul local al actului chirurgical sunt bine precizați: invazia limitei de rezecție și metastazele ganglionare, în special cele în care capsula ganglionară este ruptă [5,14]. Faptul că iradierea postoperatorie poate reduce acest risc este, actualmente, bine stabilit, chiar dacă există puține studii randomizate care să evalueze în mod real valoarea iradierii complementare postoperatorii. Dezvoltarea tehnicilor de chirurgie parțială, tratamentul chirurgical sistematic al ariilor ganglionare și utilizarea chimioterapiei au dus, în opinia unui mare număr de autori, la limitarea indicației radioterapiei postoperatorii numai la cazurile în care se constată adenopatii metastatice și/sau rupturi ale capsulei ganglionare [15,16].

În laringectomiile parțiale și reconstructive, indicația radioterapiei postoperatorii trebuie să țină seama de compromisul între siguranța oncologică și aspectul funcțional al intervenției [17]. Marea problemă cu care se confruntă atât chirurgul oncolog cât și radioterapeutul o constituie efectele adverse ale radioterapiei (ca urmare a acțiunii radiațiilor asupra țesuturilor normale cervicale) ce pot compromite aspectul funcțional al intervenției. De aceea decizia trebuie individualizată în funcție de multiplele variabile ale fiecărui caz în parte.

Pentru chirurgia funcțională laringiană redutabile sunt mai ales efectele adverse cronice ale radioterapiei, ce corespund complicațiilor și sechelelor. Acestea apar după o perioadă variabilă de la terminarea tratamentului (începând de la două luni) și sunt evolutive. Uneori au apariție tardivă, la ani după iradiere. Analiza datelor din literatura ultimilor ani arată că în chirurgia laringiană parțială și reconstructivă, în dilema opțiunii între funcțional și siguranța oncologică, tendința este de a pune pe primul plan funcționalul. Astfel, majoritatea autorilor par a fi ajuns la un consens: în caz de chirurgie conservatoare iradierea neo-laringelui restant trebuie evitată [1,6].

Radioterapia nu trebuie utilizată pentru a masca o eroare de indicație sau o eroare de tehnică chirurgicală.

Chimioterapia nu își regăsește indicații în tratamentul cancerului laringian în stadii incipiente, care pot beneficia de tehnici chirurgicale parțiale sau reconstructive [18-23]. Indicațiile sale, alăturate sau nu radioterapiei, pot fi regăsite în stadiile avansate ale cancerului laringian, în cazul recidivelor loco-regionale sau în scop paleativ, pentru reducția tumorală [22,24].

## CONCLUZII

Multiplele efecte adverse ale radioterapiei au fost în general percepute ca „acceptabile” de către comunitatea oncologică. Dar cum putem fi siguri că beneficiile acestor programe agresive sunt mai mari decât dezavantajele? Adevărul este că nu avem suficiente informații asupra toxicității acute și, mai ales, asupra efectelor adverse tardive, astfel încât să putem efectua acest raționament, fiind astfel dificil de a compara în mod corect posibilitățile terapeutice și de a descrie riscurile. Se mai ridică și următoarea întrebare: dacă majoritatea supraviețuitorilor suferă efecte adverse toxice postradice severe sau chiar amenințătoare de viață, putem considera acceptabil acest risc?

Pe baza rezultatelor studiului nostru și a studiilor citate din literatura de specialitate, a experienței și observațiilor noastre anterioare, considerăm că radioterapia îmbunătățește controlul loco-regional în cazuri selecționate: în chirurgia parțială orizontală și reconstructivă este necesară efectuarea fără excepție a radioterapiei postoperatorii pe lojile ganglionare laterocervicale (după limfadenectomia selectivă a stațiilor II-IV), indiferent de rezultatul histopatologic al ganglionilor limfatici, iar în chirurgia parțială verticală efectuarea radioterapiei adjuvante pe ariile ganglionare laterocervicale numai în cazul în care examenul anatomopatologic al ganglionilor jugulo-carotidieni și spinali extirpați identifică metastaze ganglionare și mai ales în cazul invaziei extracapsulare ganglionare. În aceste situații, efectele secundare ale radioterapiei reprezintă „un rău necesar”.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bacalbașa A. *Cancerul laringian*, București, Ed. Didactică și Pedagogică, 2004
2. Bacalbașa A. *Tratamentul în ORL*, București, Ed. MedicArt, 2007
3. Hawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD. *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.
4. Foote RL, Olsen KD, Kunselman SJ, Schaid DJ, Buskirk SJ, Grado GL, Earle JD. Early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx managed with radiation therapy. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67(7): 629-636.
5. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993; 14(2): 116-121
6. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 662-732.
7. Wang CC. *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. New York, 3rd ed. Wiley-Liss, 1997.
8. Wang CC. *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. New York, 3rd ed. Wiley-Liss, 2002.
9. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Isaacs JH Jr, Million RR. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 14(4): 649-658.
10. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, Richard JM. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer.* 1993; 51(10): 1819-1825.

11. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, Stetz J, Davis LW, Snow JB, Chandler R, et al Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20(1): 21-28.
12. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(2): 279-283.
13. Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, Constable WC. Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer.* 1986; 57 (7): 1292-1298,
14. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ. Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope.* 1975; 85(11 pt 1): 1808-1815.
15. Mittal B, Rao DV, Marks JE, Perez CA. Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9(7): 997-1002.
16. Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, Constable WC. Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer.* 1986; 57(7): 1292-1298.
17. MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, Gilbert RW, Birt D, Davidson J. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(1): 65-71.
18. Merlano M, Benasso M, Corvò R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, Margarino G, Bonelli L, Santi L. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(9): 583-589.
19. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR, Eliachar I, Strome M, Van Kirk MA. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck.* 1997; 19(7): 567-575.
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(22): 2091-2098.
21. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(19): 1945-1952.
22. Bachaud JM, David JM, Boussin G, Daly N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20(2): 243-246.
23. Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli MR, Cavallari M, Scala M, Guenzi M, Siragusa A, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer.* 1991; 67(4): 915-921.
24. 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; 18(7): 1458-1464.