

Przyspieszona pooperacyjna radioterapia u chorych na zaawansowanego raka krtani

Accelerated postoperative radiotherapy in patients with advanced larynx cancer

Jadwiga Kubrak¹, Maria Chosia², Piotr Maj³, Alina Jarema¹

SUMMARY

Aim: The aim of study was test efficacy of accelerated postoperative radiotherapy – concomitant boost in patients with advanced larynx cancer.

Methods and Materials: The prospective study included 112 patients with advanced larynx cancer after radical surgical treatment. Patients had postoperative radiation therapy, conventional (C) or accelerated (CB).

Results: The 3-year overall survival in CB was 59%, in C – 58% ($p=0,2$), 3-year locoregional control in CB – 83%, in C – 75% ($p=0.01$), the 3-year disease free survival was in CB – 72%, C – 66% ($p=0.1$).

Conclusion: Concomitant boost postoperative radiation therapy did not improve overall survival, loco-regional control, disease free survival. Patients with close surgical margins, longer interval between surgery and radiation, high level of hemoglobin, T4 had benefit from accelerated radiotherapy.

Hasła indeksowe: rak krtani, całkowity czas leczenia, pooperacyjna przyspieszona radioterapia

Key words: larynx cancer, overall treatment time, postoperative accelerated radiotherapy

©by Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurów Głowy i Szyi

Otrzymań/Received:

15.03.2010

Zaakceptowano do druku/Accepted:

25.03.2010

¹Oddział Kliniczny Radioterapii PAM.

Kierownik Dr n. med. D. Rogowska

²Zakład Patomorfologii PAM.

Kierownik Prof. dr hab. W. Domagała

³Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii

Laryngologicznej PAM.

Kierownik Prof. dr hab. Cz. Tarnowska

Wkład pracy autorów/Authors contribution:

Według kolejności

Konflikt interesu/Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji/

Address for correspondence:

imię i nazwisko: **Jadwiga Kubrak**

adres pocztowy:

ul. Wakacyjna 33

71-781 Szczecin

tel. 501 158 500

e-mail jkubrak@wp.pl

Otolaryngol Pol 2010;
64 (7): 60-64

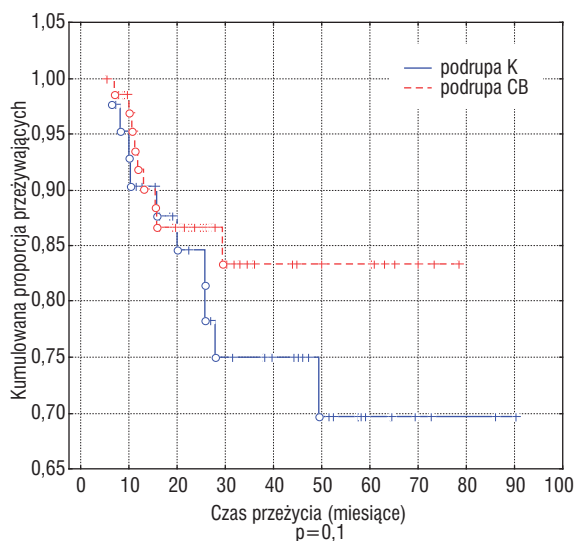
Wstęp

Czas leczenia jest jednym z zasadniczych czynników decydujących o skuteczności radioterapii. Przedłużony czas leczenia jest przyczyną niepowodzeń w leczeniu nowotworów. Spadek szansy wyleczenia miejscowego, przy przedłużaniu całkowitego czasu leczenia promieniami, tłumaczy się mechanizmem przyspieszonej repopulacji komórek klonogennych guza nowotworowego. Wiele eksperymentalnych i klinicznych badań, przeprowadzonych w ostatnich dwóch dekadach, potwierdziło istnienie przyspieszonej repopulacji komórek guza [1-8]. Celem zastosowania niekonwencjonalnych metod frakcjonowania dawki jest poprawa indeksu terapeutycznego, tj. większego prawdopodobieństwa wyleczenia i/lub mniej nasilonych późnych odczynów popromiennych. Reakcja tkanek odpowiadających późnym odczynem popromiennym jest bardziej zależna od wysokości dawki frakcyjnej niż tkanek (i guzów z niej wywodzących się) odpowiadających wczesnym odczynem popromiennym, co wynika z różnicy w zdolności naprawczej subletalnych uszkodzeń komórek nowotworowych i tkanek zdrowych. Z powodu tej różnicy, późno reagujące tkanki tolerują względnie wyższe dawki całkowite, jeżeli zastosujemy niższe dawki frakcyjne. Wiele guzów ma zdolność do znaczącego wzrostu ilości klonogennych komórek w trakcie napromieniań. Praktyczne implikacje wynikające z tych dwóch przesłanek

do osiągnięcia zysku terapeutycznego, poprzez wzrost dawki całkowitej z zastosowaniem hiperfrakcjonowanego napromieniania i/lub ograniczenie zdolności do zwiększonej regeneracji komórek guza w czasie leczenia, poprzez zastosowanie przyspieszonego frakcjonowania dawki całkowitej. Całkowity czas leczenia chorych na nowotwory okolicy głowy i szyi jest uznanym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia [9-12]. U pacjentów z zaawansowanymi nowotworami regionu głowy i szyi leczonymi chirurgicznie, nawrót choroby jest spowodowany wzrostem pozostawionych, subklinicznych ognisk nowotworu, charakteryzujących się aktywną proliferacją związaną z dużą frakcją wzrostową i prawdopodobnie niską utratą komórkową. Badania potwierdziły, iż przyspieszona repopulacja komórek klonogennych guza istnieje już od początku trwania pooperacyjnej radioterapii [13]. Celem pracy była ocena skuteczności przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka krtani w porównaniu z konwencjonalną pooperacyjną radioterapią.

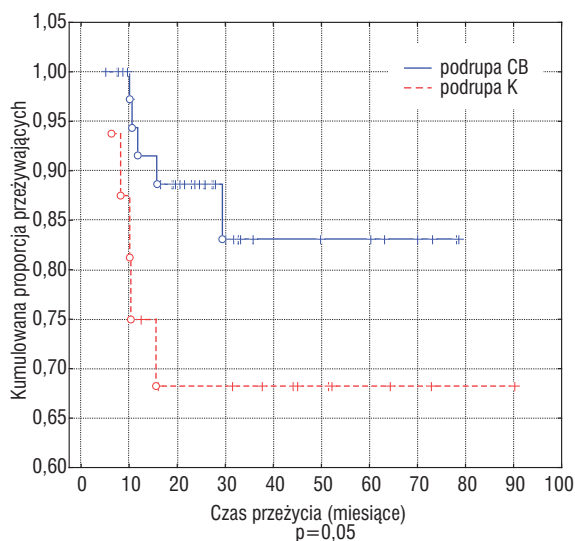
Materiał i metody

Prospektywny materiał kliniczny obejmował 112 chorych na raka płaskonabłonkowego krtani, operowanych



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu loko-regionalnego w zależności od podgrupy radioterapii

w Klinice Otolaryngologii, a następnie napromienianych pooperacyjnie w Oddziale Klinicznym Radioterapii PAM. Do uzupełniającego leczenia kwalifikowano chorych po leczeniu operacyjnym na podstawie klasycznych wskazań do tego leczenia: w stopniu T3-4 N0-3 M0, z obecnością negatywnych czynników rokowniczych oraz w dobrym stanie ogólnym. Chorzy byli losowo napromieniani metodą częściowo przyspieszoną concomitant boost (podgrupa CB) lub konwencjonalną (podgrupa K). Metodą CB było napromienionych 69 pacjentów, zaś K – 43. Spośród badanej grupy 112 chorych, u 84 (75%) wykonano zabiegi laryngektomii całkowitej, u 24 (21%) operacje częściowe, a u 4 (4%) zabieg faryngolaryngektomii. Zabiegi te były skojarzone z usunięciem regionalnego układu chłonnego (metodą Crile'a u 7 – 7% pacjentów, u 105 – 93% chorych zabieg zmodyfikowanego usunięcia węzłów chłonnych szyi). Napromienianie konwencjonalne polegało na napromienianiu jeden raz dziennie dawką frakcyjną 2 Gy przez pięć dni w tygodniu do dawki 58 Gy. U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu podwyższano dawkę całkowitą do 64 Gy. W podgrupie CB pacjenci byli napromieniani w taki sam sposób, jak w podgrupie K do dawki 40 Gy, jeden raz dziennie po 2 Gy dziennie. Po podaniu tej dawki oprócz dalszego napromieniania całej zaplanowanej objętości tkanek do dawki 52 Gy po 2 Gy dawki frakcyjnej, chorzy byli napromieniani po raz drugi dawką 1 Gy, zmniejszonymi polami do dawki całkowitej 58 Gy. Dalsze napromienianie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wznowy, do dawki 64 Gy, kontynuowano, napromieniając dwa razy dziennie po 1,5 Gy dawki frakcyjnej. Czas przerwy między dwiema dawkami frakcyjnymi wynosił minimum 6 godzin. Ten



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów bez nawrotu miejscowo-regionalnego z przerwą między operacją i radioterapią dłuższą niż mediana w zależności od podgrupy radioterapii

schemat przyspieszonego frakcjonowania pozwolił na skrócenie czasu trwania radioterapii chorych od 3 do 5 dni. Średni czas trwania przyspieszonej radioterapii wynosił 40 dni (mediana 39 dni), a konwencjonalnej 44 dni (mediana 43 dni).

Metody analizy statystycznej

Przeżycie pacjentów analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Porównanie przeżycia w zależności od różnych czynników przeprowadzono z zastosowaniem testów log-rank, F-Cox, Coca-Mantela i Gehana. Wpływ zmiennych ciągłych na przeżycie badano metodą regresji proporcjonalnego hazardu Coxa w modelu jedno- i wielowariantowym. Potencjalne czynniki ryzyka wznowy, przerzutów i zgonu badano, stosując regresję logistyczną w modelu jedno- i wielowariantowym. Znamienność uzyskanych wyników analizy statystycznej oceniono, przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki leczenia

W całej badanej grupie w analizowanym okresie u 20. (18%) pacjentów doszło do nawrotu miejscowego. Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wynosił 17 miesięcy (od 6-50 miesięcy, mediana 13 miesięcy). Wszyscy chorzy, u których doszło do nawrotu miejscowego zmarli z tego powodu. Zgony z tego powodu stanowiły 41% wszystkich zgonów. Nie pojawiały się różnice w częstości występowania nawrotów miejscowo-węzłowych między badanymi grupami radioterapii. Przerzuty odległe wystąpiły u 13 (12 %) chorych.

Średni czas do ujawnienia się przerzutów odległych wynosił 20 miesięcy (od 6 do 62 miesięcy, mediana 13,7 miesięcy). Zgony z powodu przerzutów odległych stanowiły 20% wszystkich zgonów. U 8 (7%) chorych rozpoznano w trakcie obserwacji drugi nowotwór. Najczęściej rozpoznawano pierwotnego raka płuca. Zgony z powodu drugiego nowotworu stanowiły 12% wszystkich zgonów. Z powodu chorób dodatkowych, bez objawów nawrotu choroby nowotworowej, zmarło 11 chorych (23% wszystkich zgonów). Nie wykazano różnic w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego w zależności od zastosowanej metody pooperacyjnej radioterapii. Trzyletnie przeżycia całkowite chorych napromieniowanych metodą CB wynosiły 59%, a pacjentów napromieniowanych metodą K wynosiły 58% ($p=0,2$). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przeżyciach bez nawrotu miejscowo-regionalnego w zależności od zastosowanej metody napromieniań. Trzyletnie przeżycia bez nawrotu miejscowego w podgrupie CB wynosiły 83%, a podgrupie K – 75% ($p=0,1$) (Ryc. 1). U pacjentów z wysokim poziomem hemoglobiny rodzaj zastosowanej metody napromieniań wpływał na rokowanie. Przeżycia 3-letnie pacjentów z wysokim poziomem hemoglobiny napromieniowanych metodą CB wynosiły 91%, a napromieniowanych metodą K – 74% ($p=0,05$). Pacjenci z wąskim marginesem onkologicznym napromieniowani metodą CB mieli 3-letnie przeżycia na poziomie 92%, podczas gdy w podgrupie K – 69% ($p=0,04$). Oceniono wpływ długości przerwy między leczeniem operacyjnym, a uzupełniającą radioterapią na przeżycia pacjentów bez nawrotu miejscowego. Mediana czasu między operacją, a radioterapią w badanym materiale wynosiła 71 dni. Przeżycia bez nawrotu miejscowego u pacjentów z przerwą dłuższą, niż mediana czasu operacja – radioterapia, różniły się w zależności od zastosowanej metody radioterapii. Analiza wykazała, że 3-letnie przeżycia bez nawrotu miejscowego pacjentów z przerwą dłuższą niż mediana wynosiły 83% w podgrupie CB, a w K – 67% ($p=0,05$) (Ryc. 2). W podgrupie K wykazano bardzo silną, ujemną korelację pomiędzy długością przerwy, leczenie operacyjne–uzupełniająca radioterapia, a czasem przeżycia do nawrotu miejscowego ($R = -0,789$; $p = 0,007$), jak również bardzo silną, ujemną korelację między całkowitym czasem leczenia (czasem od operacji do zakończenia radioterapii), a czasem przeżycia bez nawrotu miejscowego ($R = -0,7894$ $p = 0,007$). W podgrupie pacjentów CB, korelacje te nie były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby nowotworowej pacjentów napromieniowanych metodą CB i K nie różniło się istotnie statystycznie. W podgrupie K wykazano istotną statystycznie korelację między czasem przeżycia bez objawów choroby nowotworowej, a długością przerwy między operacją, a uzupełniającą radioterapią ($p = 0,006$) i całkowitym czasem leczenia ($p = 0,001$). Zysk terapeutyczny z zastosowania przyspieszonej radio-

terapii potwierdzony statystycznie odnieśli pacjenci, którzy z opóźnieniem rozpoczęli uzupełniającą radioterapię ($p = 0,05$), z wysokim poziomem hemoglobiny ($p = 0,02$), z wąskim marginesem onkologicznym ($p = 0,04$), z naciekaniem chrząstek krtani ($p = 0,03$) w odniesieniu do przeżycia bez nawrotu miejscowego oraz z obecnością nacieku poza granicami anatomicznymi krtani w odniesieniu do przeżycia bez objawów choroby nowotworowej ($p = 0,04$), z wąskim marginesem onkologicznym (3-letnie prawdopodobieństwo wynosiło 83% w grupie CB i 60% w grupie K, $p = 0,04$) oraz pacjenci, u których nie wystąpiły przerwy w trakcie radioterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego (62% w grupie CB i 46% w grupie K, $p = 0,03$).

Omówienie

W piśmiennictwie światowym, ukazały się nieliczne doniesienia przedstawiające wyniki badań dotyczących oceny skuteczności leczenia operacyjnego skojarzonego z przyspieszoną pooperacyjną radioterapią u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. [14-22]. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia pacjentów bez nawrotu miejscowo-węzłowego w badaniach własnych wynosiło w grupie napromienianej metodą przyspieszoną 83%, a w grupie napromienianej konwencjonalnie 74%, poprawa wyleczalności miejscowej wynosiła 9%. Zbliżone wyniki leczenia miejscowego przyspieszoną, pooperacyjną radioterapią, uzyskali inni autorzy [14, 17, 18, 21, 22]. Należy jednak podkreślić, iż w większości cytowanych badań, materiał kliniczny stanowili chorzy na nowotwory różnych narządów regionu głowy i szyi. W badaniu Sanguineti i wsp. [18] skrócono czas pooperacyjnej radioterapii o 1 tydzień oraz podniesiono dawkę całkowitą średnio o 7%. Strategia ta nie przyniosła poprawy wyleczalności miejscowo-węzłowej. W badaniu tym 2-letnie przeżycia bez nawrotu miejscowo-węzłowego w grupie chorych napromieniowanych metodą przyspieszoną wynosiły 78% i 80%, w grupie chorych napromieniowanych metodą konwencjonalną ($p=0,52$). W badaniu Zouhair i wsp. [22] przeprowadzono ocenę skuteczności przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii (bez grupy kontrolnej). Dwuletnie przeżycia bez nawrotu miejscowego wynosiły 80%. Powyższe wyniki są bardzo zbliżone do uzyskanych w badaniu własnym. Ang i wsp. [14] porównywali skuteczność przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii metodą concomitant boost, podając 63 Gy w 35 frakcjach po 1,8 Gy dawki frakcyjnej, w czasie 5 tygodni, ze skutecznością konwencjonalnej pooperacyjnej radioterapii u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi z wysokim ryzykiem wznowy. Schemat frakcjonowania dawki całkowitej w pooperacyjnym napromienianiu Anga i wsp. [14] był najbardziej zbliżony do badanego schematu, z tą różnicą, że przyspieszone napromienianie w badaniu Anga rozpoczęto po 3 tygodniach,

podczas gdy w badaniu własnym po 4 tygodniach od rozpoczęcia napromieniowań. Badanie Anga i wsp. [14] nie wykazało istotnych różnic w 5-letniej wyleczalności miejscowej ($p=0,11$) chorych leczonych dwiema metodami radioterapii. Dwu i 5-letnie przeżycia bez nawrotu miejscowo chorych napromieniowanych metodą przyspieszoną wynosiły około 80% i 68%. Wyniki te były również zbliżone do uzyskanych w badaniu własnym, jak również w badaniach Zouhaira i wsp. [22] oraz Sanguinetiego i wsp. [18]. Jedynie w badaniu Awwada i wsp. [17] uzyskano znaczną poprawę wyleczalności miejscowo u pacjentów napromieniowanych metodą przyspieszoną, pomimo zastosowania niższej dawki całkowitej: 3-letnie przeżycia wynosiły 88%, w porównaniu do 57% przeżyć w grupie napromienianej metodą konwencjonalną ($p=0,01$). Ten rodzaj przyspieszonego napromieniania skracał czas pooperacyjnej radioterapii do jedynie 12 dni. Wyniki uzyskane przez Awwada i wsp. [17] potwierdziły hipotezę, iż prawdopodobny początek przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych u chorych na raka regionu głowy i szyi, napromieniowanych pooperacyjnie zachodzi bez okresu opóźnienia (tzw. lag time), tj. od początku trwania pooperacyjnej radioterapii [23]. Korzyść z zastosowania przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii odniosła grupa pacjentów, która z opóźnieniem rozpoczęła pooperacyjną radioterapię. Trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia, bez nawrotu miejscowego, tej grupy pacjentów leczonych pooperacyjnym napromienianiem wynosiło 83%, w porównaniu do 67% przeżyć chorych napromieniowanych metodą konwencjonalną ($p=0,05$). Również Sanguineti [18] i Antognoni [16] wykazali poprawę wyleczalności miejscowej u pacjentów dłużej oczekujących na uzupełniającą radioterapię, napromieniowanych metodą przyspieszoną. Ang i wsp. wykazali, iż dłuższa przerwa między operacją i uzupełniającym napromienianiem skojarzona z konwencjonalną radioterapią znacząco pogarszała wyleczalność miejscową, jak również przeżycia całkowite, a nie miała istotnego wpływu na wyniki leczenia skojarzonego pacjentów napromieniowanych metodą przyspieszoną [14]. Podobne wyniki uzyskałam w badaniach własnych. U chorych napromieniowanych konwencjonalnie, którzy z opóźnieniem rozpoczęli napromienianie, stwierdzono spadek 3-letniego wyleczenia miejscowego o 11%, podczas gdy w podgrupie pacjentów napromieniowanych metodą przyspieszoną nie odnotowano różnic w wyleczalności miejscowej zależnej od długości przerwy operacja–radioterapia. W analizowanym materiale wykazałam bardzo silną, ujemną korelację między całkowitym czasem leczenia, a długością przeżycia bez nawrotu loko-regionalnego, jak również długością przeżycia bez objawów choroby nowotworowej w podgrupie pacjentów napromieniowanych metodą konwencjonalną. Brak tej korelacji w podgrupie chorych napromieniowanych metodą przyspieszoną, może wskazywać na istnienie

zysku terapeutycznego wynikającego ze skrócenia czasu trwania radioterapii u chorych z gorszym rokowaniem, spowodowanym wydłużoną przerwą między operacją i uzupełniającą radioterapią. Suwiński i wsp. sugerują, że w sytuacji, kiedy akumulowana dawka tygodniowa jest niska, tak jak w przypadku pacjentów napromieniowanych konwencjonalnie, długość przerwy między operacją i radioterapią jest szczególnie ważna [23]. Podobne wyniki uzyskali Ang i wsp., którzy nie wykazali w grupie pacjentów napromieniowanych metodą przyspieszoną strat wynikających z wydłużonego czasu przerwy między operacją i uzupełniającą radioterapią [14].

Wnioski

Przyspieszona pooperacyjna radioterapia nie poprawiła 3-letnich przeżyć całkowitych, wolnych od nawrotu miejscowo-węzłowego i od objawów choroby nowotworowej. Korzyść z przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii odnieśli pacjenci, którzy: z opóźnieniem rozpoczęli uzupełniające napromienianie, z wąskim marginesem onkologicznym, z wysokim poziomem hemoglobiny, z naciekaniem chrząstek krtaniowych w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia bez objawów nawrotu miejscowo, z obecnością nacieku poza granicami anatomicznymi krtani w odniesieniu do przeżycia bez objawów choroby nowotworowej oraz chorzy, u których nie wystąpiły przerwy w trakcie radioterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

PIŚMIENICTWO

1. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR : The influence of the number of fractions and overall treatment time on local tumour control of cancer of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 321- 28.
2. Maciejewski B , Skates S, Zajusz A i wsp.: Importance of tumor size and repopulation for radiocurability of skin cancer. *Neoplasma* 1993; 40: 51-4.
3. Maciejewski B, Składowski K, Zajusz A: Radiobiological predictors of tumor and acute normal tissue response in radiotherapy for head and neck cancers. *Neoplasma* 1991; 38: 513-22.
4. Maciejewski B, Withers HR , Taylor JMG i wsp.: Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose – response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-43.
5. Overgaard J, Hjeltner M, Hansen M i Vandeblo J i wsp.: Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol.* 1988; 27: 147-52.
6. Overgaard J, Hansen HS, Specht L i wsp.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous- cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-40.

7. Trott KR: Cell repopulation and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1071-5.
8. Withers HR: Treatment-induced accelerated hum tumor growth. *Sem Radiat Oncol* 1993; 3: 135-43.
9. Hansen O, Overgaard J, Hansen H i wsp. : Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advanced head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiother Oncology* 1997; 43: 47-51.
10. Maciejewski B, Suwiński R, Withers HR i wsp.: To boost or not to boost in radiotherapy, *Nowotwory* 2004; 54: 446-58.
11. Peters LJ, Withers HR : Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer- the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 831-6.
12. Trott KR, Kummermehr J. Accelerated repopulation in tumours and normal tissues. *Radiother Oncol* 1991; 22: 159-69.
13. Tarnawski R, Fowler J, Składowski K i wsp.: How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 229-36.
14. Ang KK, Trotti A, Brown BW i wsp.: Randomized trial adressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 571-78.
15. Ang KK, Trotti A, Garden AS i wsp.: Overall time factor in postoperative radiation : results of a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1996; 40: 30.
16. Antognoni P, Bignardi M, Richetti A i wsp.: Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer : results of a multicenter phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 154.
17. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T i wsp.: Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer* 2002; 86: 517-23.
18. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M i wsp.: Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J. Radiat Ocol Biol Phys* 2005; 61: 762-71.
19. Suwiński R, Bankowska-Woźniak M, Majewski W i wsp.: Randomized clinical trial on continuous 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head-and neck cancer: a raport oa acute normal tissue reactions. *Radiother Oncol* 2005; 77: 58-64.
20. Trotti A, Klotch D, Endicott J. i wsp. : Postoperative accelerated radiotherapy in high - risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long- term results of a prospective trial. *Head Neck* 1998; 20: 119-23.
21. Zouhair A, Azria D. i wsp.: Accelerated postoperative radiation therapy with weekly concomitant boost in patients with advanced head and neck can;r. *Int J Oncol Biol Phys* 2003; 57: 154-155.
22. Zouhair A, Azria D, Pasche P i wsp.: Accelerated postoperative radiotherapy with weekly concomitant boost in patients with locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004; 70: 183-8.
23. Suwiński R, Sowa A, Rutkowski T. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 2003; 56: 399-412.