

Rola radioterapii w leczeniu chorych na raka krtaniowej części gardła

Katarzyna Pudełek, Bogdan Gliński, Janina Nowak-Sadzikowska, Jan Skołyszewski

Cel. Celem pracy jest ocena roli radioterapii w leczeniu chorych na raka krtaniowej części gardła.

Materiał i metody. W latach 1974-1990 w Centrum Onkologii w Krakowie leczono 60 chorych na raka krtaniowej części gardła. 28 spośród nich wyłącznie napromieniano (grupa RT), u 13 chorych radioterapia poprzedzona była chemioterapią indukcyjną (grupa CHEM + RT), 19 chorych napromieniano pooperacyjnie (grupa CHIR + RT).

Wyniki. W całej omawianej grupie odsetki przeżyć trzy i pięcioletnich wyniosły 17% i 7%. Dla grup RT, CHIR + RT, CHEM + RT odsetki te wyniosły odpowiednio 18% i 11%, 21% i 5% oraz 8% i 0%. Różnice w przeżyciach pomiędzy tymi grupami nie były statystycznie znamienne.

The role of radiation therapy in the treatment of hypopharyngeal cancer

Aim. The aim of the study was to evaluate the role of radiation therapy in the treatment of hypopharyngeal cancer.

Materials and methods. Sixty patients with hypopharyngeal cancer were treated between the years 1974 and 1990. During this period 28 patients received radiation therapy alone (RT), 13 patients received chemotherapy and radiation therapy (CHEM + RT), and 19 patients were treated by combination of surgery and radiation therapy (SURG + RT).

Results. The overall 3-year and 5-year survival rates were 17% and 7% respectively. In the RT group they were 18% and 11%; in the SURG + RT group 21% and 5%, and in the CHEM + RT group 8% and 0% (all figures given respectively for 3-year and 5-year survivals). The differences between all three groups were statistically not significant.

Słowa kluczowe: rak krtaniowej części gardła, radioterapia, leczenie skojarzone

Key words: hypopharyngeal cancer, radiation therapy, combined modality therapy

Wstęp

Rak krtaniowej części gardła (RKCG) stanowi 0,3% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 0,1% u kobiet w Polsce [1, 2].

Podstawowymi metodami leczenia chorych na niezawansowanego RKCG są radioterapia albo chirurgia oszczędzająca z zachowaniem funkcji gardła i krtani. Wyższy stopień zaawansowania klinicznego albo przerzuty do węzłów chłonnych szyi są wskazaniem do leczenia chirurgicznego i uzupełniającej radioterapii [3-6]. W skojarzeniu radioterapii z chemioterapią poszukuje się możliwości poprawy wyników leczenia, niemniej jednak skuteczność takiego postępowania jest przedmiotem rozbieżnych opinii w piśmiennictwie [7-9].

Celem pracy jest ocena roli radioterapii w leczeniu chorych na raka krtaniowej części gardła.

Materiał i metody

W okresie od 1 stycznia 1974 r. do 30 grudnia 1990 r. w Przychodni Centrum Onkologii–Instytutu w Krakowie zbadano 150 chorych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka krtaniowej części gardła. 60 chorych tj. 40% badanych, zakwalifikowano do napromieniania. U 13 chorych radioterapia poprzedzona była leczeniem systemowym (grupa CHEM + RT), u 28 chorych była jedyną metodą leczenia (grupa RT), 19 chorych napromieniano pooperacyjnie (grupa CHIR + RT).

U 45 chorych (75%) punktem wyjścia nowotworu był zachyłek gruszkowaty, tylna ściana gardła u 13 chorych (22%), okolica pozapierścieniowa u 1 chorego (1,5%). W jednym przypadku wysoki stopień zaawansowania klinicznego (T4) oraz egzofityczny charakter nacieku uniemożliwiły dokładniejsze określenie punktu wyjścia guza w obrębie krtaniowej części gardła. U 55 chorych (92%) stwierdzono raka płaskonabłonkowego, u pozostałych pięciu raka anaplastycznego.

W całej grupie 60 chorych było 52 mężczyzn i 8 kobiet, średni wiek chorych wynosił 58 lat (36-80 lat). Czas trwania objawów chorobowych wahał się od 1 do 18 miesięcy, średnio 6 miesięcy. Stan sprawności wg Karnofskiego wahał się od 40 do 80% i wynosił średnio 70%.

Grupa CHEM + RT (13 chorych)

Dożylnie podawano cisplatynę w dawce 100 mg/m² w dniu 1 chemioterapii i 5-fluorouracyl w dawce 1000 mg/m² w dniach od 1 do 5. Zakładano podanie 2-3 cykli w odstępach 3-tygodniowych. W ten sposób leczono 6 chorych.

U 5 chorych stosowano monochemioterapię metotreksatem w dawce 25 mg, 2 razy w tygodniu do łącznej dawki 150 mg.

Dwojgu chorym podano w odstępie 4-tygodniowym dwie serie wielolekowej sekwencyjnej chemioterapii wg Clifforda (winkrystyna 2 mg i.v., 6 godzin później bleomycyna 30 mg i.m., 12 godzin później metotreksat 150-200 mg w kroplowym wlewie dożylnym w osłonie leukoworyny) [11].

W całej grupie 13 chorych, przy dobrej tolerancji leczenia, całkowitą remisję uzyskano u 2 chorych, częściową u pięciu, u czterech efekt leczenia oceniono jako NC, w 2 przypadkach stwierdzono progresję procesu nowotworowego.

Radioterapię wdrażano od 3 do 6 tygodni od zakończenia chemioterapii. Wszystkich chorych leczono w warunkach telegammaterapii wiązką Co-60. W tej grupie 12 chorych otrzymało napromienianie konwencjonalnie frakcjonowane (dawka frakcyjna 1,8-2,5 Gy) do dawki 60-80 Gy (średnio 68 Gy) w czasie 38-72 dni leczenia (średnio 51 dni), w tym 4 chorych napromieniano techniką z planowaną przerwą (*split-course*), u 3 chorych zastosowano równoczesne napromienianie zmniejszonego terenu („*concomitant boost*”), 2 chorym dodatkowo napromieniano węzły karkowe wiązką elektronową.

U 1 chorego zastosowano hipofrakcjonację dawki (dawka frakcyjna 4 Gy) do łącznej dawki 40 Gy w czasie 12 dni leczenia.

Grupa RT (28 chorych)

U 23 chorych leczenie przeprowadzono w warunkach telegammaterapii Co-60. 21 chorych napromieniano z zastosowaniem konwencjonalnej frakcjonacji do dawki całkowitej 30-70 Gy (średnio 60 Gy) w czasie 21-76 dni leczenia, w tym 6 chorym dodatkowo napromieniano węzły chłonne karkowe wiązką elektronową.

U 1 chorego zastosowano hiperfrakcjonację. Chory ten napromieniany był dwa razy dziennie z przerwą 6 godzinną, dawką frakcyjną 1,7 Gy. W sumie otrzymał 37 Gy w 22 frakcjach w czasie 15 dni leczenia.

Jeden chory otrzymał 40 Gy w 10 frakcjach w czasie 11 dni leczenia.

U 5 chorych przeprowadzono leczenie w warunkach terapii neutronowej, podając dawkę od 11,88-13,2 Gy (średnio 12,7 Gy, mediana 13,2 Gy) w 18-20 frakcjach, dawka frakcyjna 0,66 Gy, w czasie 25-30 dni leczenia.

Grupa CHIR + RT (19 chorych)

Szesnastu chorych poddano radykalnej operacji wycięcia gardła i krtani skojarzonej z usunięciem układu chłonnego szyi, u pozostałych 3 chorych wykonano zabieg Crile'a. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii była u 5 chorych nieradykalność zabiegu operacyjnego, u sześciu przeryty do węzłów chłonnych szyjnych, u 8 chorych zarówno nieradykalność operacji, jak i przeryty do węzłów.

Napromienianie rozpoczynano w czasie 4-12 tygodni od zabiegu operacyjnego. Wszyscy chorzy leczeni byli w warunkach konwencjonalnie frakcjonowanej telegammaterapii Co-60 dawką 50-73 Gy (średnio 63 Gy) w 18-42 frakcjach w czasie 24-47 dni leczenia. U jednego chorego zastosowano równoczesne napromienianie zmniejszonego terenu („*concomitant boost*”), 4 chorym napromieniano dodatkowo węzły karkowe wiązką elektronową.

Wyniki

Tolerancja

Tolerancja napromieniania była dobra, u wszystkich chorych leczenie przeprowadzono zgodnie z planem.

Stopień nasilenia odczynu wczesnego przedstawiono w Tabeli I.

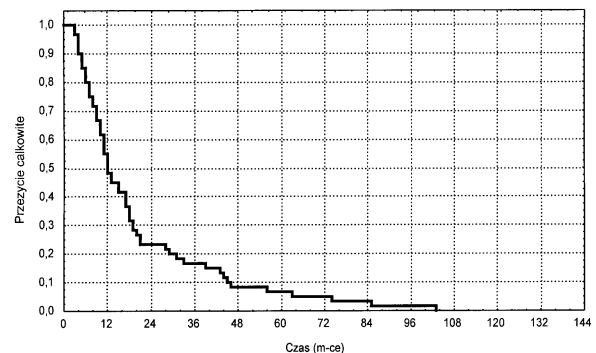
Tab. I. Tolerancja leczenia napromienianiem – stopień nasilenia wczesnego odczynu wg skali EORTC/RTOG [7]

Lokalizacja	Stopień nasilenia	Liczba chorych	%
Błona śluzowa	G1	40	67
	G2	14	23
	G3	3	5
	G4	3	5
Skóra	G1	57	95
	G2	2	3,3
	G3	1	1,7

Przeżycie

Przeżycia chorych obliczono od daty rozpoczęcia leczenia do daty zgonu chorego. Skontrolowano czas przeżycia wszystkich chorych. Różnice w przeżyciach obliczono przy użyciu testu chi², przyjmując za poziom istotności $\alpha = 0,05$.

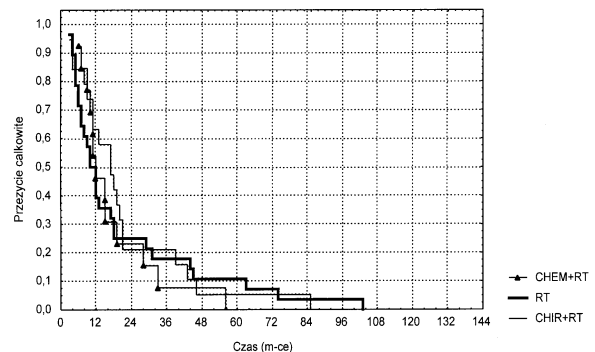
Do chwili zakończenia obserwacji wszyscy chorzy zmarli. Rycina 1 ilustruje przeżycie 60 chorych na RKCG.



Ryc.1. Przeżycia całkowite w grupie 60 chorych na raka krtaniowej części gardła

Przeżycie 3 i 5-letnie wyniosło odpowiednio 17% i 7%, mediana przeżycia 12 miesięcy.

Rycina 2 przedstawia przeżycia chorych w zależności od metody leczenia. Przeżycia 3 i 5-letnie u leczonych



Ryc.2. Przeżycia całkowite chorych w zależności od metody leczenia

Tab. II. Przeżycia chorych w zależności od cech populacyjno-klinicznych

	Liczba chorych	Przeżycia 3-letnie	
		Liczba	%
Płeć:			
M	52	8	15
K	8	2	25
Wiek:			
do 55 lat	22	4	18
powyżej 55 lat	38	6	16
Stan sprawności wg Karnofskiego:			
> 70%	50	9	18
< 70%	10	1	10
Zaawansowanie T:			
1, 2	26	6	23
3	20	3	15
4	14	1	7
Zaawansowanie N:			
0	18	4	22
+	42	6	14
Zaawansowanie kliniczne wg UICC:			
I, II	8	4	50
III	18	2	11
IV	34	4	12
Metoda leczenia:			
CHEM + RT	13	1	8
RT	28	5	18
CHIR + RT	19	4	21

z zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii skojarzonej z napromienianiem (CHEM + RT), samodzielną radioterapią (RT) oraz pooperacyjnie napromienianych (CHIR + RT) wyniosły odpowiednio 8%, 18%, 21% oraz 0%, 11% i 5%. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 12 miesięcy, 11 miesięcy i 17 miesięcy.

Różnice w przeżyciach nie były statystycznie istotne na poziomie $\alpha = 0,05$.

W Tabeli II przedstawiono przeżycia chorych w zależności od cech populacyjno-klinicznych. Różnice w przeżyciach były statystycznie istotne dla stopnia zaawansowania guza pierwotnego T i stadium zaawansowania klinicznego wg UICC [10]. Przeżycia chorych na raka krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania T1, 2 były istotnie statystycznie lepsze niż chorych w stopniu

T3 i T4 ($p=0,04$), oraz u chorych na raka w stopniu I i II lepsze niż w stopniu III i IV ($p=0,02$).

W Tabeli III przedstawiono przyczyny niepowodzeń leczenia.

Omówienie

Wyniki leczenia chorych na RKCG są złe, w nielicznych doniesieniach dotyczących wyselekcjonowanych grup chorych podawane są odsetki przeżyć 3-letnich wynoszące do 53%. Natomiast przeżycia odległe należą w praktyce klinicznej do rzadkości [3-6, 8, 9, 12-18].

Wybór optymalnego postępowania terapeutycznego u chorych na RKCG jest poważnym i jak do tej pory nie w pełni rozwiązany problemem kliniki nowotworów te-

Tab. III. Przyczyny niepowodzenia w grupie 60 chorych na RKCG w zależności od metody leczenia

Przyczyna niepowodzenia	Metoda leczenia			Razem
	CHEM + RT	RT	CHIR + RT	
T	7/13 54%	21/28 75%	9/19 47%	37 62%
N	3/13 23%	2/28 7%	5/19 26%	10 17%
T + N	–	2/28 7%	3/19 16%	5 8%
M	3/13 23%	3/28 11%	2/19 11%	8 13%

T – niewyleczenie lub wznova miejscowa

N – przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

T + N – niepowodzenie loko-regionalne

M – przerzuty odległe

renu głowy i szyi. Wynika to w głównej mierze z faktu, że większość chorych (70-90%) w momencie ustalenia rozpoznania znajduje się w wysokim stopniu zaawansowania. W naszym materiale, w III i IV stopniu (UICC 1997) zaawansowania klinicznego znajdowało się odpowiednio 18 i 34 chorych, stanowiących w sumie 87% wszystkich przypadków. W materiale autorów francuskich (Institut Curie – Paryż, Institut Gustave-Roussy – Villejuif, Centre Paul Lamarque – Montpellier) oraz kanadyjskich (Princess Margaret Hospital – Ontario) odsetki te wynosiły odpowiednio 76%, 79%, 83% i 84% [6, 12-14].

Chorzy na RKCG są zagrożeni przede wszystkim niewyleczeniem miejscowym (80%), natomiast przerzuty odległe występują u niespełna 20% chorych [7]. W tym kontekście radioterapia potencjalnie mogłaby poprawić miejscową skuteczność leczenia, zwłaszcza w skojarzeniu z chirurgią. W zależności od zastosowanych sekwencji można wyróżnić radioterapię przed i pooperacyjną. W pierwszym przypadku poprzez ewentualne zmniejszenie masy guza napromienianie ułatwiłoby doszczętną resekcję, w drugim przypadku radioterapia eliminowałaby mikroprzerzuty w polu operacyjnym i regionalnych węzłach chłonnych.

Arriagada i wsp. poddali retrospektywnej analizie trzy grupy chorych na RKCG i krtani: przedoperacyjnie napromienianych dawką nie przekraczającą 45 Gy (52 przypadki), oraz napromienianych pooperacyjnie dawkami do i powyżej 45 Gy (59 przypadków i 95 przypadków). Odsetki aktualizowanych przeżyć 3-letnich wyniosły odpowiednio 56%, 59% i 64%. Różnice w przeżyciach nie były statystycznie znamienne [14].

W serii 106 chorych na RKCG pooperacyjnie napromienianych w Memorial Sloan-Kettering Center wyleczenie miejscowe uzyskano u 61% leczonych, odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych i bezobjawowych wyniosły 41% i 30% [15]. Na wartość pooperacyjnej radioterapii wskazują Frank i wsp., którzy porównali wyniki uzyskane w dwóch grupach chorych na RKCG: wyłącznie operowanych (65 pacjentów) i pooperacyjnie napromienianych (45 pacjentów). Autorzy podkreślają wyższy odsetek chorych w III i IV stopniu zaawansowania w grupie leczonej w sposób skojarzony (96%) w porównaniu z grupą chirurgiczną (77%). Skorygowane (uwzględniające poprawkę na czynniki rokownicze statystycznie znamienne) przeżycia całkowite 5-letnie wyniosły odpowiednio 18% i 48% [3].

W naszej grupie 19 chorych pooperacyjnie napromienianych, spośród których 17 tj. 90% znajdowało się w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego, 5 lat przeżył 1 chory tj. 5% leczonych. W 90% przypadków niepowodzenie miało charakter miejscowy i/lub lokoregionalny, podobnie jak w zestawieniach innych autorów [3, 6, 14].

Inną próbą zmierzającą do poprawy współczynnika terapeutycznego chorych na RKCG było wprowadzenie chemioterapii indukcyjnej. Teoretycznie postępowanie takie znajduje atrakcyjne uzasadnienie. Po pierwsze: leczenie systemowe, niszcząc mikroogniska rozsiewu, zapobiega powstawaniu przerzutów odległych (szczególnie

dotyczyłoby to RKCG o niskim stopniu zróżnicowania), po drugie: u części chorych na miejscowo zaawansowanego RKCG można by uniknąć okaleczającego zabiegu (laryngektomia).

Kraus i wsp. podawali 1-3 serie chemioterapii indukcyjnej bazującej na cisplatynie 25 chorym na miejscowo zaawansowanego RKCG. Pacjenci, u których efekt leczenia oceniono jako CR i/lub PR (remisja całkowita i/lub częściowa) kwalifikowani byli do radioterapii, laryngektomię rezerwowano na wypadek niepowodzenia. Przy medianie czasu obserwacji 41 miesięcy, odsetki aktualizowanych przeżyć 2-letnich bezobjawowych i całkowitych wyniosły 32% i 44% [8].

Stosując podobną taktykę postępowania grupa z MD Anderson uzyskała zbliżone wyniki; przeżycia 2-letnie wyniosły 46%, a 28% leczonych zachowało krtań [16].

Interesującą próbę zastosowania agresywnej chemio-radioterapii w warunkach prospektywnego badania klinicznego przedstawili Sendler i wsp. 95 chorych na zaawansowanego RKCG (T3-4, N2-3) losowano do dwóch ramion terapeutycznych: A – chemioradioterapia sekwencyjna, B – chemioradioterapia równoczesowa. W grupie A leczenie rozpoczynano od dwóch pięciodniowych serii cisplatyny (25 mg/m²/dzień) i 5-fluorouracylu (750 mg/m²/dzień), przedzielonych 14-dniową przerwą. Po 4 tygodniach od zakończenia drugiej serii chemioterapii wdrażano napromienianie (dawka na guz 70 Gy, na regionalne węzły chłonne 60 Gy). W grupie B leczenie systemowe prowadzono równocześnie z radioterapią, wydłużono jedynie przerwę między seriami chemioterapii do 3 tygodni. W obu grupach osłonowo podawano filgastrim (G-CSF).

Przy wyraźnie gorszej tolerancji leczenia w grupie B (3 zgony związane z terapią, większe nasilenie odczynu śluzówek) odsetki remisji całkowitych oraz przeżyć 2-letnich w ramionach A i B wyniosły odpowiednio 49% i 57% oraz 33% i 53% [9].

Wyniki uzyskane w naszej 13 osobowej serii chemio-radioterapeutycznej są zniechęcające. Efekt CR po leczeniu systemowym uzyskano zaledwie u 2 chorych, ponadto u 23% chorych wystąpiły przerzuty odległe. W porównaniu z grupami RT i CHIR + RT, gdzie rozsiew wystąpił u 10-11% chorych, może to świadczyć o nikłej skuteczności chemioterapii indukcyjnej.

Wyniki własne uzyskane w grupie 28 chorych leczonych wyłącznie napromienianiem są złe, nie odbiegają jednak znacznie od cytowanych w piśmiennictwie. Odsetki przeżyć trzy- i pięcioletnich wynoszą 18% i 11%.

W materiale Keane'a obejmującym 98 chorych na RKCG napromienianych radykalnie, 3 lata przeżyło 24%, a 5 lat 19% leczonych, podczas gdy spośród 29 pacjentów zakwalifikowanych do radioterapii paliatywnej 3 lat nie przeżył żaden. W całej grupie 127 chorych odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 15% [13].

Spośród danych literaturowych na uwagę zasługują duże liczbowo grupy chorych na RKCG z punktem wyjścia w zachyłku gruszkowatym, radykalnie napromienianych w ośrodkach francuskich. Odsetki przeżyć

5-letnich uzyskane przez Batainiego i wsp. (434 chorych) oraz Dubois i wsp. (209 chorych) wyniosły 19% i 15% [6, 12].

Ograniczona liczebność poszczególnych grup terapeutycznych naszego materiału nie upoważnia do formułowania jednoznacznych wniosków, jednak w świetle uzyskanych wyników stawia pod znakiem zapytania celowość stosowania chemioterapii indukcyjnej u chorych na RKCG. Być może – jak to sugerują niektórzy autorzy – skuteczniejsze okaże się równoczesne stosowanie cytostatyków i napromieniania [9, 19].

Lek. med. Katarzyna Pudełek
Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii–Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków

17. Marks JE, Smith PG, Sessions DG. Pharyngeal wall cancer. A reappraisal after comparison of treatment methods. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 79-84.
18. Reinfuss M. Wyniki telegammaterapii kobaltem 60 chorych na raka gardła w Oddziale Instytutu Onkologii w Krakowie. *Otolaryngol Pol* 1981; 35: 97-101.
19. Schmitt G, Schnabel T. Konzepte der Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx. *Strahlenther Onkol* 1992; 168: 497-501.

Otrzymano: 13 grudnia 1999 r.
Przyjęto do druku: 8 lutego 2000 r.

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1992 roku*. Warszawa; 1995, 57.
2. Rachtan J, Urbańska A, Geleta M, Sokołowski A. *Nowotwory złośliwe w województwie krakowskim w 1996 roku*. Kraków 1998; 15.
3. Frank JL, Garb JL, Kay S i wsp. Postoperative radiotherapy improves survival in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg* 1994; 168: 476-480.
4. Skarzyński H, Janczewski G, Balcerzak J. Rak części zapierściennej gardła dolnego – wyniki leczenia, rokowanie. *Otolaryngol Pol* 1993; 47: 311-314.
5. Vandembrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A i wsp. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: Retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Head Neck Surgery* 1987; 10: 4-9.
6. Dubois JB, Guerrier B, Di Ruggiero JM i wsp. Cancer of the pyriform sinus. Treatment by radiation therapy alone and with surgery. *Radiology* 1986; 160: 831-836.
7. Emami B, Spector JG. Hypopharynx. W: Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ.; 1998, 1046.
8. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB i wsp. Larynx preservation with combined chemotherapy and radiation therapy in advanced hypopharynx cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 31-37.
9. Sendler A, Schuchardt U, Waldfahrer F i wsp. A randomized study comparing intensified sequential to concomitant chemoradiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A1396.
10. Sobin LH, Wittekind Ch. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, Fifth Edition 1997. Wiley and sons, Inc. Publ. New York 1997; 30-31.
11. Clifford P. Combined modality therapy in head and neck cancer. Cancer of the head and neck. Proceedings of an International Symposium, Montreal. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1975.
12. Bataini P, Brugere J, Bernier J i wsp. Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1277-1286.
13. Keane TJ, Hawkins NV, Beale FA i wsp. Carcinoma of hypopharynx. Results of primary radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 659-664.
14. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y i wsp. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 1983; 51: 1819-1825.
15. Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA i wsp. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 637-641.
16. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck* 1994; 16: 39-44.