

Piotr MILECKI<sup>1</sup>  
 Aleksandra KRUK-ZAGAJEWSKA<sup>2</sup>  
 Janusz SKOWRONEK<sup>3</sup>

## Rokownicze znaczenie niskiego poziomu hemoglobiny w uzupełniającej radioterapii u chorych po całkowitym usunięciu krtani z powodu raka krtani

Prognostic value of low hemoglobin concentration in adjuvant radiotherapy after total laryngectomy in group of patients with laryngeal cancer

<sup>1</sup>Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu  
 Kierownik Zakładu:  
 Dr n. med. Grażyna Stryczyńska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Laryngologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
 Kierownik Kliniki: Prof. dr med. Witold Szyfter

<sup>3</sup>I Oddział Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii  
 Ordynator: Dr med. Maria Kubaszewska

### Dodatkowe słowa kluczowe:

rak krtani  
 uzupełniająca radioterapia  
 hemoglobina  
 niedokrwistość

### Additional key words:

laryngeal carcinoma  
 postoperative radiotherapy  
 hemoglobin level  
 anemia

W pracy dokonano oceny wpływu niskiego poziomu hemoglobiny na wyniki leczenia u chorych poddanych uzupełniającej radioterapii po całkowitej laryngektomii. W tym celu przeprowadzono retrospektywną ocenę wyników skojarzonego leczenia 254 chorych przeprowadzonego w okresie od 1993 do 1996 roku. W pierwszym etapie u wszystkich chorych wykonano w Klinice Laryngologii AM w Poznaniu całkowitą laryngektomię wraz z usunięciem przerzutów regionalnych, a następnie uzupełniająco napromieniono w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Badana grupa obejmowała 236 (92%) mężczyzn i 18 (8%) kobiet. Do analizy włączono chorych spełniających następujące kryteria: potwierdzony rak płaskonabłonkowy krtani bez przerzutów odległych, stan ogólny wg Karnofskiego powyżej 70, przeprowadzona uzupełniająca radioterapia w sposób konwencjonalny. Radioterapia była prowadzona do średniej dawki całkowitej 61,2 Gy (57 Gy - 64 Gy). Zaawansowanie narządowe raka krtani określono jako pT3 u 179 (70%) chorych, a pT4 u 75 (30%). Zaawansowanie procesu nowotworowego w regionalnym układzie chłonnym w oparciu o pooperacyjną klasyfikację patologiczną określono u 132 (52%) chorych jako pN0, u 96 (38%) jako pN1, a pN2 stwierdzono u 26 (10%). Ocenie wpływu na wyniki leczenia poddano poziom hemoglobiny w pierwszych dniach radioterapii, na zakończenie radioterapii oraz spadek Hb przekraczający ponad 1 g/dl w trakcie uzupełniającej radioterapii. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że nie ma istotnej zależności statystycznej pomiędzy niepowodzeniem w leczeniu a niskim poziomem Hb w początkowej fazie uzupełniającej radioterapii ( $p = 0,35$ , test log rank). Stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy niskim poziomem hemoglobiny w końcowym etapie uzupełniającej radioterapii i niepowodzeniem w leczeniu ( $p = 0,004$ , test log rank). Podobna zależność istniała w sytuacji, kiedy zaobserwowano spadek poziomu hemoglobiny o 1 g/dl i więcej w trakcie uzupełniającej radioterapii ( $p = 0,038$ , test log rank).

**Purpose:** To investigate the impact of hemoglobin concentration (Hb) at the start and end of radiotherapy, and the drop of hemoglobin concentration during radiotherapy on the loco-regional control in postoperative radiotherapy for patients with advanced laryngeal cancer. **Materials and Methods:** Between January 1993 and December 1996, 254 patients with pT3 or pT4 and pN0-pN2 laryngeal cancer were treated with a total laryngectomy and adjuvant radiotherapy (RT). The median age of patients was 56.3 years (range: 30-70 years). The analyzed group consisted of 236 males (92%) and 18 females (8%). In all cases a total laryngectomy was performed. 196 out of 254 patients underwent homolateral neck dissection and 58 out of 254 underwent bilateral neck dissection. The primary tumor bed was irradiated to the median total dose of 61.2 Gy (range: 57 - 64 Gy) and all regional lymph nodes were treated in all patients to a dose of 50 Gy. Indications for postoperative RT were close postoperative margins at the tumor site or pathological status of lymph nodes described as pN1 or pN2. Univariate analyses were used to determine the predictors for locoregional failure. The following factors were studied for prognostic importance of loco-regional outcome: the hemoglobin concentration at the start of radiotherapy, at the end of radiotherapy, and the drop of hemoglobin concentration during radiotherapy, age, sex, pT and pN categories. **Results:** The actuarial 5-year overall survival was 49%, the actuarial loco-regional control rate was 70%. Univariate analysis, using log-rank test indicated that pN +, Hb level at the end of RT ( $p = 0.004$ ) and drop during RT ( $p = 0.038$ ) were predicted for the loco-regional control of postoperative radiotherapy. **Conclusions:** Analysis showed that the low level of Hb at the end of radiotherapy and the drop during radiotherapy were correlated with decreasing of the loco-regional control of adjuvant radiotherapy for patients with advanced laryngeal cancer.

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Piotr Milecki  
 Zakład Radiologii  
 Wielkopolskiego Centrum Onkologii  
 61-866 Poznań, ul. Garbary 15  
 Tel.: 061 8540 535; 061 8521 948

## Wstęp

Zaawansowany rak krtani stanowi nadal wyzwanie dla laryngologów i onkologów radioterapeutów. Jednym z podstawowych sposobów postępowania w przypadku zaawansowanego raka krtani jest leczenie skojarzone obejmujące całkowitą laryngektomię z usunięciem przerzutów regionalnych oraz uzupełniającą radioterapią [6,10,20].

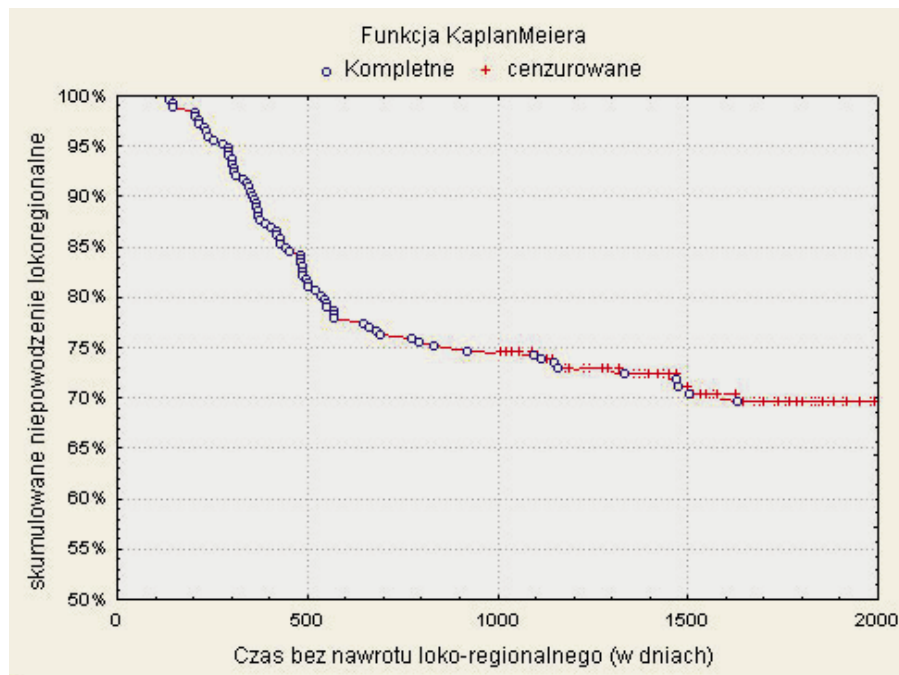
Z badań radiobiologicznych wynika, że hipoksja jest jednym z najistotniejszych czynników modyfikujących odpowiedź komórki nowotworowej na promieniowanie jonizujące [15]. W przypadku niedotlenienia, komórki stają się dwu do trzykrotnie bardziej odporne na uszkadzające działanie promieniowania jonizującego. Wiele prób poprawy utlenowania komórek nowotworowych znajdujących się w guzie nowotworowym, między innymi hiperbaria, modyfikatory chemiczne, niestety w praktyce klinicznej nie znalazły szerokiego zastosowania [19]. W ostatnich latach przeprowadzono wiele analiz retrospektywnych, z których wynika, że umiarkowanie niski poziom hemoglobiny jest związany z pogorszeniem efektów leczenia radioterapią samodzielną raka regionu głowy i szyi [7,9,14,16,17].

Celem pracy była ocena wpływu niskiego poziomu hemoglobiny na efektywność uzupełniającej radioterapii u chorych po całkowitym usunięciu krtani z powodu raka.

## Materiał i metody

Materiał, który posłużył do retrospektywnej analizy obejmował 254 chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka krtani w latach 1993-1996 w Klinice Laryngologii AM w Poznaniu i Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii. W pierwszym etapie leczenia wykonywano zabieg całkowitej laryngektomii z usunięciem przerzutów w układzie chłonnym szyi. W dalszym etapie wszyscy chorzy zostali poddani uzupełniającej radioterapii. Analizowana grupa obejmowała 236 (92%) mężczyzn i 18 (8%) kobiet. Do analizy zakwalifikowano chorych, którzy spełniali następujące kryteria: potwierdzony rak płaskonabłonkowy, brak przerzutów odległych, stan ogólny wg Karnofskiego powyżej 70, uzupełniająca radioterapia prowadzona w sposób konwencjonalny do średniej dawki całkowitej 61,2 Gy (57-64 Gy) na łożę pooperacyjną, a na węzły chłonne szyjne dolne 50 Gy. Zaawansowanie narządowe raka krtani określono wg klasyfikacji patologicznej (klasyfikacja AJCC z roku 1992) jako pT3 u 179 (70%) chorych, a pT4 u 75 (30%). Przerzuty w regionalnym układzie chłonnym w oparciu o pooperacyjną klasyfikację patologiczną, określono następująco: pN0 u 132 (52%) chorych, pN1 u 96 (38%) chorych, a pN2 u 26 (10%).

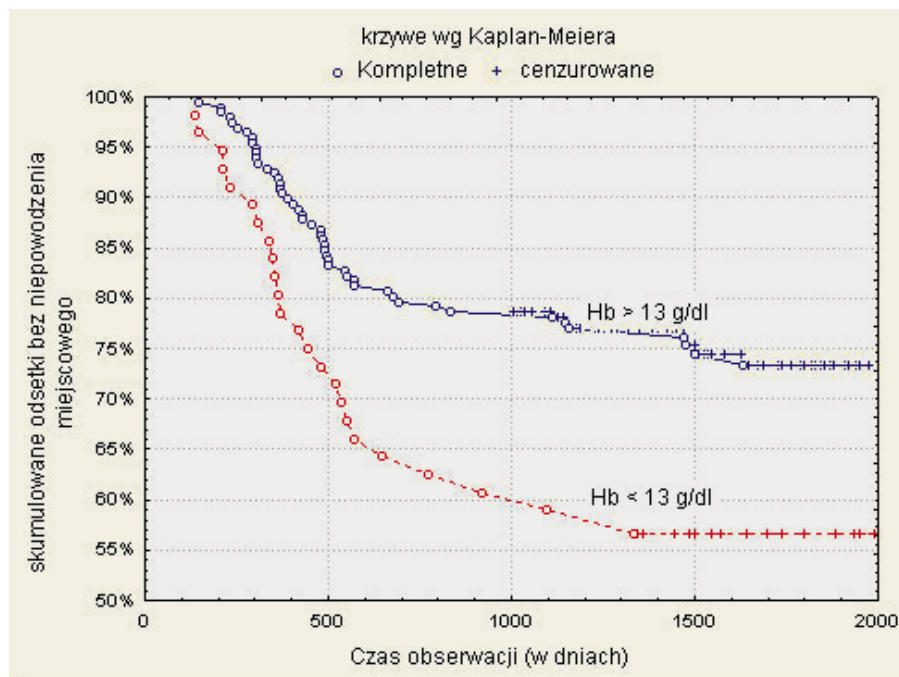
Oznaczanie poziomu hemoglobiny wykonywano rutynowo przed rozpoczęciem uzupełniającego napromieniania, a następnie w odstępach tygodniowych w trakcie trwania radioterapii. Dla potrzeb badania przyjęto traktować oznaczenie poziomu hemoglobiny do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia napromieniania, jako reprezentatywne dla pierwszych dni uzupełniającej radioterapii. Średni poziom hemoglobiny w pierwszych dniach radioterapii i/lub sprzed jej rozpoczęcia wynosił 13,6 g/dl (10,0-16,6 g/dl), a na zakończenie kursu napromieniania 13,7 g/dl (8,6-16,0 g/dl). Również poddano analizie znaczenie wpływu na wyniki skojarzonego leczenia spadek poziomu hemoglobiny w trakcie uzupełniającej radioterapii. Przyjęto traktować za istotny, spadek stężenia hemoglobiny o 1 g/dl lub więcej pomiędzy wartością z początku radioterapii i na jej koniec (ostatni tydzień leczenia napromienianiem). Jako niski poziom hemoglobiny dla potrzeb analizy w początkowym okresie leczenia lub na zakończenie radioterapii przyjęto wartość 13 g/dl lub poniżej. Powyższą stratyfikację poziomu hemoglobiny (poniżej 13,0 g/dl vs. powyżej 13,0 g/dl) zaproponowa-



Rycina 1

Aktualizowane 5-letnie przeżycie bez nawrotu lokoregionalnego choroby u 254 chorych leczonych w sposób skojarzony (całkowita laryngektomia + uzupełniająca radioterapia).

Actuarial 5-year loco-regional control for combined treatment (total laryngectomy + postoperative radiotherapy) of 254 patients.



Rycina 2

Aktualizowane 5-letnie przeżycie chorych bez nawrotu miejscowego w zależności od stężenia hemoglobiny na koniec uzupełniającej radioterapii (Hb > 13 g/dl vs Hb < 13 g/dl).

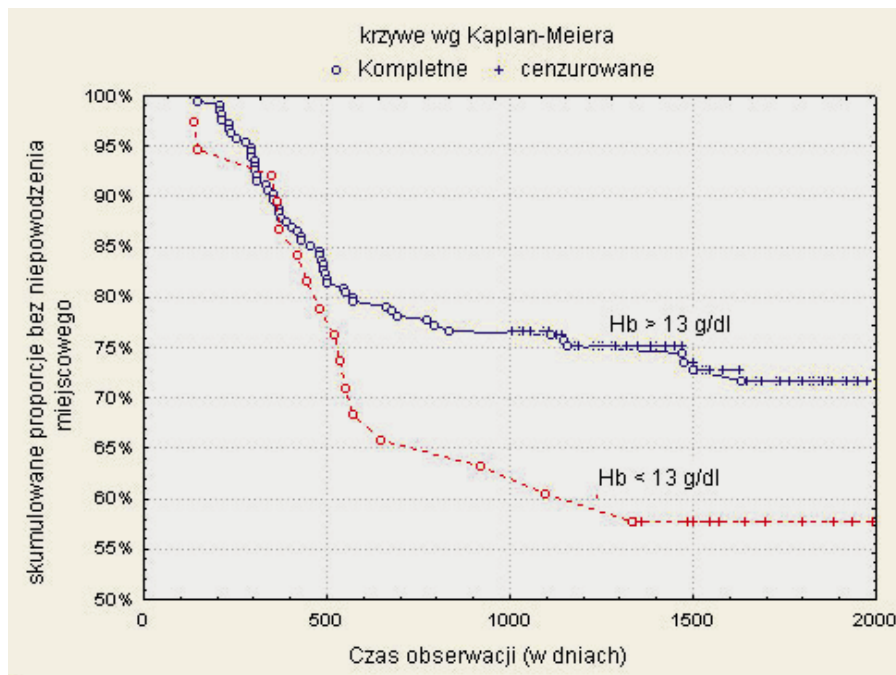
Actuarial 5-year loco-regional control according to hemoglobin level (Hb > 13 g/dl vs Hb < 13 g/dl) at the end of radiotherapy.

no między innymi z uwagi na wartość średniego poziomu hemoglobiny w całej analizowanej grupie pacjentów oraz związaną z tym możliwość przeprowadzenia analizy statystycznej. Spośród 254 chorych, u 86 (34%) odnotowano niski poziom Hb przed rozpoczęciem uzupełniającej radioterapii, a u 56 (22%) stwierdzono niski poziom Hb na koniec leczenia. Natomiast u 38 (15%) chorych stwierdzono istotny spadek Hb w trakcie napromieniania. Średni czas obserwacji chorych wynosił 5,4 lata (0,4 do 7 lat). Jako kryterium oceny wydolności leczenia skojarzonego przyjęto jedynie czas wolny do nawrotu procesu chorobowego uważając, że dokładniej od-

zwierciedla miejscową efektywność analizowanych metod leczenia.

## Wyniki

Główną przyczyną niepowodzenia w leczeniu było nieopanowanie procesu chorobowego w regionalnym układzie chłonnym i/lub wystąpienie przerzutu odległego. Izolowaną wznowę w obrębie łoża pooperacyjnej względnie tracheostomji stwierdzono zaledwie u 8 (3%) chorych.



**Rycina 3**  
Aktualizowane 5-letnie przeżycia chorych bez nawrotu miejscowego w zależności od spadku stężenia hemoglobiny w trakcie uzupełniającej radioterapii (Hb > 1 g/dl vs Hb < 1 g/dl).

Actuarial 5-year loco-regional control according to hemoglobin drop level (Hb > 1 g/dl vs Hb < 1 g/dl) during the course of radiotherapy.

Aktualizowane 5-letnie przeżycie bez nawrotu miejscowego dla całej grupy chorych wynosiło 70 % (rycina 1), natomiast aktualizowane 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło 49%.

Jednoczynnikowa analiza statystyczna przeprowadzona przy pomocy testu *log-rank* dotycząca niskiego poziomu hemoglobiny w początkowym etapie uzupełniającej radioterapii wykazała brak istotnej zależności pomiędzy niepowodzeniem w leczeniu a niskim poziomem Hb ( $p=0,35$ , test *log rank*). Natomiast stwierdzono istotną zależność pomiędzy niskim poziomem hemoglobiny na koniec uzupełniającej radioterapii a niepowodzeniem w leczeniu napromienianiu ( $p=0,004$ , test *log rank*) (rycina 2).

Podobną zależność spostrzeżono w przypadku, gdy spadek poziomu hemoglobiny o 1 g/dl i więcej wystąpił w trakcie uzupełniającej radioterapii ( $p=0,038$ , test *log rank*) (rycina 3).

### Dyskusja

Uzupełniająca radioterapia w istotny sposób poprawia wyniki leczenia u chorych z rakiem krtani po całkowitej laryngektomii. Przeprowadzona w pracy analiza wykazała, że niski poziom hemoglobiny w końcowym etapie uzupełniającej radioterapii oraz spadek hemoglobiny w jej trakcie był związany z pogorszeniem wyników leczenia. Nie stwierdzono natomiast negatywnego wpływu na wyniki uzupełniającego napromieniania niskiego poziomu hemoglobiny na wstępie leczenia radioterapią.

Pierwszy aspekt dokonanej w pracy analizy dotyczył wpływu niskiego poziomu hemoglobiny tj. poniżej 13 g/dl w chwili rozpoczęcia uzupełniającej radioterapii. Wielu autorów wskazuje, że w samodzielnej radioterapii, niski poziom hemoglobiny w początkowej fazie leczenia ma swój negatyw-

ny wpływ na wyniki [3,5,6,9,16,17]. W przeprowadzonej w pracy analizie dotyczącej uzupełniającej radioterapii nie uwidoczniło się tej zależności. Mogło to naszym zdaniem wynikać z małej liczby klonogennych komórek nowotworowych pozostałych po zabiegu operacyjnym w układzie chłonnym szyi i łożu pooperacyjnej, zwierającej się najprawdopodobniej w przedziale od 1 do 106. Pomimo negatywnego czynnika prognostycznego, jakim jest prawdopodobnie niski poziom hemoglobiny, jego znaczenie było niewielkie. Znaczenie pierwszoplanowe miały w takim przypadku inne parametry związane z czynnikami prognostycznymi związanymi z zaawansowaniem nowotworu, jego biologią oraz czynniki związane z radioterapią, takie jak wielkość zaaplikowanej dawki, a zwłaszcza czas, w jakim dawka została zaaplikowana. W związku z tym nie zaobserwowano w praktyce negatywnego wpływu niskiego poziomu Hb w początkowym etapie leczenia. Odmienne sytuacja istnieje podczas samodzielnej radioterapii guza nowotworowego. W takim przypadku mamy do czynienia z nieporównywalnie większą liczbą komórek nowotworowych, które w części środkowej guza pozostają w większości w warunkach środowiska o niskim stężeniu tlenu. U chorych napromienianych samodzielnie obniżenie poziomu hemoglobiny w początkowej fazie leczenia prowadzi do spadku efektywności radioterapii [9,14,17]. Oczywiście, powyższa interpretacja zaproponowana przez nas musi być przyjęta z dużą ostrożnością z powodu braku przekonujących dowodów doświadczalnych na jej prawdziwość.

Należy także nadmienić, że część autorów nie potwierdza negatywnego wpływu na wyniki samodzielnej radioterapii niskiego poziomu hemoglobiny w początkowym etapie leczenia napromienianiem, zwłaszcza

dla raka górnego piętra krtani [16,18].

Kolejny etap pracy dotyczył oceny wpływu na wyniki leczenia niskiego poziomu hemoglobiny w ostatnich dniach uzupełniającej radioterapii. Z analizy przeprowadzonej w pracy jednoznacznie wynika, że poziom hemoglobiny poniżej 13 g/dl w istotny sposób wiąże się z pogorszeniem efektywności uzupełniającej radioterapii u chorych po całkowitej laryngektomii. Wielu autorów wskazuje na negatywną korelację pomiędzy obniżonym poziomem hemoglobiny w końcowym etapie samodzielnej radioterapii, a pogorszeniem wyników samodzielnej radioterapii nowotworów głowy i szyi [2,9]. Wyniki naszej analizy są w tym przypadku całkowicie zbieżne z doniesieniami z piśmiennictwa.

Ostatni etap analizy dotyczył znaczenia spadku hemoglobiny w trakcie kursu radioterapii (różnica pomiędzy wartością początkową a końcową o ponad 1 g/dl) dla wyników leczenia. Wykazano, że pogorszenie wyników uzupełniającej radioterapii jest skorelowane z obniżeniem. Według *Van Achta* i wsp.[18] w samodzielnej radioterapii u chorych z rakiem krtani spadek poziomu hemoglobiny o ponad 1 g/dl jest czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na wyniki leczenia napromienianiem.

W piśmiennictwie podnosi się, że główną przyczyną niepowodzenia w leczeniu skojarzonym (operacja + uzupełniająca radioterapia) zaawansowanego raka krtani jest nieopanowanie procesu nowotworowego w regionalnym układzie chłonnym [8,11,12]. W materiale własnym zaledwie u 8 (3%) chorych stwierdzono wznowę w łożu pooperacyjnej, co jednocześnie potwierdza wysoką wydolność skojarzonego leczenia w tym obszarze.

Istotnym elementem włączenia chorych do analizy był stan ogólny określony jako dobry wg ECOG (od 0 do 1). Mogło to mieć szczególne znaczenie, u chorych, u których niski poziom hemoglobiny mógłby korelować ze złym stanem ogólnym i w ten sposób mógł pośrednio wpływać niekorzystnie na wyniki leczenia. Innym czynnikiem mogącym wpływać na wyniki leczenia było palenie papierosów u około 10% chorych poddanych analizie. Należy jednak podkreślić, że liczba wypalanych papierosów była stosunkowo mała i wynosiła około 5/dobę. Z związku z tym, że praca miała charakter retrospektywny, to dokładne ustalenie stanu faktycznego stało się niemożliwe do ustalenia. Według *Ovegaard* i wsp. [13] obecność, karboksyhemoglobiny (CO-Hb) w przedziale od 0% do 12% może obniżyć stężenie tlenu w guzie nowotworowym o około 25%. Jednak z uwagi na to, że w pooperacyjnej radioterapii z powodu istniejącego znacznego rozproszenia komórek nowotworowych w napromienianym obszarze, wpływ CO-Hb na ich utlenowanie pozostaje praktycznie niemożliwy do oceny. Również nie dokonano analizy wpływu niskiego poziomu hemoglobiny oddzielnie dla grupy kobiet z uwagi na niewielką liczebność analizowanej podgrupy. Ponadto na podstawie piśmiennictwa nie ma podstaw, aby sądzić, że generalnie lepsze rokowanie u kobiet może być wynikiem lepszego utlenowania komórek nowotworowych [7].

W podsumowaniu pracy należy podkreślić, że nawet umiarkowanie obniżony poziom hemoglobiny w uzupełniającej radioterapii po całkowitym usunięciu krtani pogarsza wyniki radioterapii. Dokładna przyczyna tego faktu pozostaje nadal nieznaną. Prawdopodobnie poziom hemoglobiny jest tylko jednym z czynników wpływających na stężenie pO<sub>2</sub> wokół komórek nowotworowych [1]. Ponadto wykazano ostatnio, że hipoksja zmniejsza potencjalnie wystąpienie śmierci komórki na drodze apoptozy i jednocześnie w hipoksji „ujawnia” się bardziej agresywną biologię komórek nowotworowych [4]. Pozostaje nadal bez odpowiedzi pytanie czy podwyższenie poziomu hemoglobiny poprzez przetoczenie krwi, czy podanie erytropoetyny przełoży się na poprawę wyników leczenia napromienianiem u chorych z rakiem krtani?

#### Wnioski

W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony (całkowite usunięcie krtani i uzupełniająca radioterapia) z powodu raka krtani spadek poziomu hemoglobiny w ostatnim tygodniu napromieniania był związany z pogorszeniem wyników leczenia napromienianiem. Podobnie spadek poziomu hemoglobiny, co najmniej o 1 g/dl w trakcie kursu radioterapii był również związany z mniejszą skutecznością uzupełniającej radioterapii.

#### Piśmiennictwo

1. **Becker A., Stadler P., Lavey RS., Hangsen G., Kunht T.**: Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell

carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 46, 459.

2. **Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W., Dewhirst M.W.**: Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother. Oncol.* 1999, 53, 113.

3. **Dubray B., Mosseri V., Brunin F. et al.**: Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiotherapy head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996, 201, 533.

4. **Graeber T.G., Osmanian C., Jacks T.**: Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996, 379, 88.

5. **Grant D.G., Hursain A., Hurman D.**: Pre-treatment anemia alters outcome in early squamous cell carcinoma of the larynx treated by radical radiotherapy. *J. Laryngol. Otol.* 1999, 113, 829.

6. **Guttenberg R., Lutterbach J., Roth A.**: Hemoglobin levels predict local regional control after postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Eur. J. Cancer* 1977, 33, (Suppl.), 102.

7. **Huang D.T., Johnson C.R., Schmidt-Ullrich R., Grimes M.**: Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 23, 737.

8. **Kokoska M.S., Piccirillo J.F., Haughey B.H.**: Gender differences in cancer of the larynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995, 104, 419.

9. **Kramer S., Gelber R.D., Snow J.B. et al.**: Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg.* 1987, 10, 19.

10. **Lee W.R., Berkey B., Marcial V. et al.**: Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 42, 1069.

11. **Lundahl R.E., Foote R.L., Bonner J.A. et al.**: Combined neck dissection and postoperative radiation

therapy in the management of high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 40, 529.

12. **Looser K.G., Shah J.P., Strong E.W.**: The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinoma. *Head Neck Surg.* 1978, 1, 107.

13. **OSullivan B., Mackillop W., Gilbert R. et al.**: Controversies in the management of laryngeal cancer: Results of an international survey of patterns of care. *Radiother. Oncol.* 1994, 31, 23.

14. **Overgaard J., Nielsen J.E., Grau C.**: Effect of carboxyhemoglobin on tumor oxygen unloading capacity in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992, 22, 407.

15. **Skladowski K., Tarnawski R., Maciejewski B. et al.**: Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, 43, 101.

16. **Steel G.G.**: Basic clinical radiobiology - second edition. Oxford University Press Inc. 1997.

17. **Tarnawski R., Skladowski K., Maciejewski B.**: Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997, 38, 1007.

18. **Warde P., OSullivan B., Bristow R.G. et al.**: T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: The influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 41, 347.

19. **Van Acht M.J., Hermans J., Boks D.E., Lerr J.W.**: The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 1992, 23, 229.

20. **Van den Bogaert W., Van der Schueren E., Horiot J.C. et al.**: The EORTC randomized trial on three fractions per day, and misonidazole in advanced head and neck cancer, prognostic factors. *Radiother. Oncol.* 1995, 35, 100.

21. **Vikram B., Strong E.W., Shaw J.P., Spiro R.**: Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Sur.* 1984, 6, 724.