

Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Radiochemioterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie — możliwości i perspektywy leczenia chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi

Chemoradiotherapy and molecular targeted therapy — options and perspective of treatment of patients with squamous cell head and neck cancer

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Andrzej Kawecki
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel./faks: (022) 644 95 98
e-mail: kngis_info@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Wyniki leczenia z udziałem chirurgii i/lub radioterapii chorych na zaawansowane lokoregionalnie, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi pozostają niezadowalające. W ciągu ostatnich lat standardem postępowania w tej grupie chorych stała się jednoczesna radiochemioterapia, skutkująca poprawą przeżyć w porównaniu z wyłączeniem napromienianiem, a także stanowiąc alternatywę okaleczających zabiegów chirurgicznych. Jest to jednak metoda obciążona znaczną toksycznością, z której korzyść odnosi ograniczona populacja chorych. Trwają intensywne badania kliniczne nad nowymi strategiami postępowania. Pierwszą z nich jest kojarzenie indukcyjnej chemioterapii i jednoczesnej radiochemioterapii. Drugi analizowany kierunek postępowania stanowi kojarzenie napromieniania lub radiochemioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie. W pracy przedstawiono współczesny stan wiedzy oraz perspektywy wynikające z dotychczasowych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi, jednoczesna radiochemioterapia, neoadiujwantowa chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Results of treatment with surgery and/or radiotherapy for locally advanced squamous cell head and neck cancer are still unsatisfactory. During last decade concomitant chemoradiotherapy became a new standard in this group of patients. Concomitant chemoradiation in comparison to radiotherapy produce significant benefit of survival and also is valuable as an organ preservation treatment. However, acute and late toxicity of this method is high and real therapeutic gain is obtained by limited group of patients. Intensive clinical investigations on novel therapeutic strategies are in progress. The first direction of trials is combination of induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy. The second very attractive strategy is using molecular targeted therapy with radiation alone or chemoradiotherapy. Results of recent clinical trials and perspective of novel treatment strategies were discussed.

Key words: squamous cell head and neck cancer, concomitant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, molecular targeted therapy

Wstęp

Rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi stanowi od lat jeden z najbardziej istotnych problemów współczesnej onkologii. W Polsce, w 2003 roku odnotowano 5436 nowych zachorowań i 3500 zgonów z powodu tego nowotworu [1]. Tradycyjnymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. Takie postępowanie przynosi zadowalające wyniki u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu (T1-2N0). W przypadkach o wyższym zaawansowaniu, przez które należy rozumieć rozpoznanie cechy T3-4 i/lub N+, odsetek niewyleczeń oraz nawrotów lokoregionalnych w większości lokalizacji raka przekracza 60%, a ponadto relatywnie częstą przyczynę niepowodzeń leczenia stanowią przerzuty odległe [2]. Należy przy tym zaznaczyć, że u około 70% chorych nowotwór rozpoznawany jest właśnie w stadium znacznego zaawansowania miejscowego i regionalnego. Z powodu wymienionych przyczyn od wielu lat podejmowano liczne badania mające na celu poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych. W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia główne kierunki doświadczeń klinicznych obejmowały zastosowanie niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki napromieniania oraz kojarzenie radioterapii i chemioterapii.

Liczne badania randomizowane fazy III przeprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat wykazały, że zastosowanie frakcjonowania przyspieszonego lub hiperfrakcjonowania w porównaniu z konwencjonalnym napromienianiem skutkuje poprawą odsetka wyleczeń lokoregionalnych [3–6]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w metaanalizie, w której stwierdzono, że niekonwencjonalne metody frakcjonowania dawki zwiększają prawdopodobieństwo wyleczenia lokoregionalnego o 6,4%, co stanowi różnicę znamiennej statystycznie [7]. Poprawa wieloletnich przeżyć całkowitych była natomiast niewielka i wynosiła zaledwie 3,4% w porównaniu z radioterapią frakcjonowaną konwencjonalnie. Warto odnotować, że zysk w odniesieniu do przeżycia całkowitego dotyczył głównie hiperfrakcjonowania dawki (8%), a nie radioterapii przyspieszonej (1,7–2%) [7].

Równoległe w ciągu ostatnich dwóch dekad przeprowadzono wiele doświadczeń klinicznych dotyczących oceny skuteczności kojarzenia napromieniania i chemioterapii. Początkowo największe nadzieje wiązano z zastosowaniem chemioterapii neoadiuwantowej poprzedzającej radioterapię. Większość badań randomizowanych wykazała jednak, że taka sekwencja kojarzenia obu metod nie przekłada się na poprawę zmiennych przeżycia w porównaniu z wyłącznym napromienianiem. Wyniki te zostały potwierdzone przez metaanalizy, w których stwierdzono jedynie 1–2-procentowy, nieistotny statystycznie, zysk z zastosowania sekwencyjnej radioche-

mioteraapii w porównaniu z wyłącznym napromienianiem [8–10]. Już od połowy lat 90. wiadomo było, że najbardziej perspektywną sekwencją kojarzenia chemioterapii i napromieniania stanowi jednoczesne zastosowanie obu metod. Wskazywały na to zarówno przesłanki teoretyczne, jak i wyniki badań fazy II oraz wczesnych doświadczeń randomizowanych [11, 12]. W ciągu ostatniej dekady opublikowano dane z kilkunastu badań klinicznych fazy III, które wykazały, że jednoczesna radiochemioterapia w porównaniu z wyłącznym napromienianiem skutkuje znamiennej poprawą nie tylko przeżyć wolnych do nowotworu, ale także wieloletnich przeżyć całkowitych [13–18]. Również w czterech niezależnych metaanalizach opublikowanych po 1995 roku stwierdzono znamienne, wahające się od 7% do 15%, zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych u chorych poddanych jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z leczonymi wyłącznie napromienianiem [8, 9, 19–21]. Te dane, stanowiące dowody o najwyższym stopniu wiarygodności, były rekomendacją do uznania jednoczesnej radiochemioterapii za postępowanie z wyboru u chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w III–IV stopniu klinicznego zaawansowania. Pomimo to, istnieje wiele wątpliwości i pytań dotyczących optymalnej strategii tej formy leczenia skojarzonego. Należy również podkreślić, że jednoczesna radiochemioterapia jest postępowaniem obciążonym wysokim ryzykiem działań niepożądanych, z którego wdrożenia faktyczną korzyść terapeutyczną może odnieść jedynie określona grupa chorych [15, 22–24]. Celowe jest więc poszukiwanie zarówno optymalnych schematów kojarzenia chemioterapii z napromienianiem, jak też nowych metod, które mogą skutkować większym zyskiem terapeutycznym.

Badania ostatnich lat — czy istnieje „złoty standard” postępowania?

Potencjalne wykorzystanie jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na raka narządów głowy i szyi obejmuje wyłączenie leczenia radykalne w stopniach klinicznego zaawansowania III–IV niekwalifikujących się do resekcji, postępowanie oszczędzające narząd (alternatywa okaleczających zabiegów operacyjnych) oraz uzupełnienie chirurgii w przypadku istnienia niekorzystnych czynników prognostycznych. Największa liczba badań klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 20 lat dotyczyła zastosowania jednoczesnej radiochemioterapii jako wyłącznego leczenia radykalnego. Już wczesne doświadczenia fazy III opublikowane na przełomie lat 80. i 90. wykazały, że równoległe dodanie cytostatyków do napromieniania skutkuje w porównaniu z wyłączną radioterapią znamiennej poprawą przeżyć wolnych od nowotworu i trendem do poprawy przeżyć całkowitych [11, 12]. Stwierdzono także, że jednoczesna radioche-

mioterapia jest bardziej skuteczna od sekwencyjnego stosowania obu metod [16, 25]. W ciągu ostatnich 10 lat opublikowano cały szereg wyników badań randomizowanych, które wykazały poprawę dotyczącą zarówno wyleczeń lokoregionalnych i przeżyć wolnych od nowotworu, jak też najczęściej zmienny wpływ na przeżycia całkowite [13–18]. Należy podkreślić, że większość badań nie była specyficzna pod względem lokalizacji nowotworu w obszarze głowy i szyi, a obserwowane odsetki przeżyć znacznie różniły się w poszczególnych doniesieniach. Przyczyną był prawdopodobnie heterogeny, pod względem faktycznego zaawansowania i możliwości resekcji, dobór chorych.

Zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii jako leczenia oszczędzającego krtań analizowano w pojedynczym, za to nienagannym metodologicznie i opartym na dostatecznym materiale klinicznym, badaniu *US Head and Neck Intergroup 91–11* [16]. Stwierdzono, że jest to metoda skutkująca zmiennie wyższym odsetkiem wyleczeń lokoregionalnych i przeżyć z zachowaniem narządu w porównaniu z chemioterapią neoadiuwantową z następowym napromienianiem i wyłączną radioterapią. Przeżycia całkowite były zbliżone, co jest skutkiem efektywnego ratującego leczenia chirurgicznego u chorych na raka krtani.

Wreszcie, dwa niezależne, wieloośrodkowe badania kliniczne prowadzone przez *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, opublikowane przed dwoma laty temu wykazały, że jednoczesna radiochemioterapia zastosowana jako leczenie uzupełniające chirurgię u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (naciekanie mięśni głębokich, przekraczanie torebki węzła chłonnego przez nowotwór, liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi) w porównaniu z wyłącznym napromienianiem poprawia wyleczenia lokoregionalne i zmienne czasu przeżycia [26, 27].

Przytoczone dane o najwyższym stopniu wiarygodności jednoznacznie sugerują celowość stosowania radiochemioterapii w sekwencji jednoczesnej w wymienionych sytuacjach klinicznych. I w tym momencie powstaje pytanie, jaki szczegółowy program chemioterapii i schemat napromieniania powinien być rekomendowany do rutynowej praktyki klinicznej? Niestety, dotychczas opublikowane dane nie przynoszą w tym względzie jednoznacznej odpowiedzi. W poszczególnych badaniach analizowano różne programy chemioterapii i schematy frakcjonowania dawki radioterapii, najczęściej z równie korzystnym skutkiem. Nie ma obecnie dostępnych wyników badań randomizowanych porównujących bezpośrednio różniące się protokoły jednoczesnej radiochemioterapii. Co więcej, poza pojedynczymi wyjątkami badania takie nie są prowadzone, czego przyczynę stanowi dynamiczny trend do wdrażania nowych metod leczenia w omawianej grupie chorych. Tak więc pytanie

dotyczące określenia najlepszego schematu jednoczesnej radiochemioterapii może pozostać bez odpowiedzi, a pojęcie „złoty standard” ogranicza się do ogólnego określenia metody. Optymalny, szczegółowy protokół postępowania mogący być przedmiotem rekomendacji pozostaje przedmiotem dyskusji opartej na dowodach pośrednich.

Program chemioterapii i frakcjonowanie dawki napromieniania — pytania

Współcześnie, najbardziej powszechnie stosowanym programem chemioterapii jest wyłączne podawanie cisplatyny w dawce 100 mg/m² 3-krotnie w trakcie napromieniania (dni leczenia 1., 22., 43.). Taki schemat postępowania realizowano w większości badań klinicznych z lat ubiegłych, a obecnie najczęściej stanowi on ramię kontrolne w doświadczeniach dotyczących nowych metod leczenia [24]. Podstawę rekomendowania cisplatyny jako leku z wyboru, oprócz teoretycznych korzyści wynikających z interakcji leku z promieniowaniem jonizującym, stanowią wyniki uaktualnionej wersji metaanalizy *Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC)* [21]. Wykazano w niej, że zastosowanie programów opartych na cisplatynie w skojarzeniu z napromienianiem jest bardziej efektywne od protokołów niezawierających tego leku, a jednocześnie programy wielolekowe nie są skuteczniejsze od monoterapii. Poprawa wieloletnich przeżyć całkowitych w przypadku zastosowania cisplatyny samodzielnie wyniosła 11% ($p < 0,04$) w porównaniu z 10% przy kojarzeniu cisplatyny i 5-fluorouracylu oraz 4–7% w programach niezawierających cisplatyny. Podobne wyniki przyniosła wcześniejsza metaanaliza Browmana [19]. Tym niemniej w wielu badaniach klinicznych, w tym również tych zakończonych już po opublikowaniu obu metaanaliz, stosowano inne schematy chemioterapii z równie korzystnym efektem [14, 15, 25, 28]. Najczęściej wykorzystywanym programem, głównie w latach 90., było kojarzenie cisplatyny i 5-fluorouracylu [14, 25]. Inny wariant stanowi zastąpienie cisplatyny mniej toksyczną, w pewnym zakresie, karboplatiną [15]. Stosowano także schematy niezawierające pochodnych platyny, czego przykładem może być doświadczenie niemieckie, w którym napromienianie kojarzono z mitomycyną C i 5-fluorouracylem [28]. Niektórzy badacze w ostatnich latach wykorzystują także programy z udziałem docetakselu, 5-fluorouracylu i hydroksymocznika, czy też monoterapię taksanami [29]. Nie przeprowadzono natomiast doświadczeń randomizowanych, w których skuteczność wyłącznego podawania cisplatyny byłaby bezpośrednio porównywana z innymi schematami chemioterapii. Tak więc odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie cisplatyny

jest optymalnym programem chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem, pozostaje niejednoznaczna. Być może tak jest, ale oparcie dowodowe stanowią jedynie metaanalizy, nieuwzględniające w dodatku najnowszych badań [19, 21].

Kolejne pytanie dotyczy optymalnej skumulowanej dawki cisplatyny w trakcie kojarzenia z radioterapią. Najczęściej podawana jest łączna dawka 300 mg/m². W niektórych badaniach stosowano jednak dawkę o 2/3 niższą (200 mg/m²), także z korzystnym efektem, a niektórzy autorzy poddają w wątpliwość, czy eskalacja dawki leku przekłada się na poprawę wyników [16, 24, 26, 27]. Odpowiedź na to pytanie być może przyniosą wyniki zakończonego badania fazy III RTOG H0129, w którym porównywano dwa protokoły jednoczesnej radiochemioterapii różniące się pomiędzy sobą całkowitą dawką cisplatyny (200 mg/m² vs. 300 mg/m²) [25]. Jednakże w ramionach tego doświadczenia zastosowano także inne schematy frakcjonowania dawki napromieniania, co może utrudnić interpretację wyników w odniesieniu do intensywności podawania leku. Wreszcie kwestię otwartą stanowi frakcjonowanie cisplatyny. Najczęstsze podawanie leku co 3 tygodnie w dawce 100 mg/m² bywa zastępowane cotygodniowymi wlewami niższych dawek (40 mg/m²) lub codziennym podawaniem 6 mg/m² cisplatyny w trakcie napromieniania [17]. Częstsze stosowanie niższych dawek na pewno zmniejsza nasilenie niektórych działań niepożądanych (głównie nudności i wymiotów). I ponownie, nie wiadomo, jak te modyfikacje przekładają się na skuteczność leczenia.

Kolejny otwarty problem dotyczący jednoczesnej radiochemioterapii stanowi schemat frakcjonowania dawki napromieniania. Najczęściej wykorzystywane jest frakcjonowanie konwencjonalne, czego zaletę stanowi dobrze zdefiniowany profil toksyczności. Z kolei hiperfrakcjonowanie potencjalnie zmniejsza ryzyko nasilonych późnych odczynów popromiennych i poprzez to umożliwia eskalację dawki całkowitej, co potencjalnie może przekładać się dalszą poprawę wyników. Najbardziej agresywna metoda, napromienianie przyspieszone, może zwiększać skuteczność leczenia, ale jednocześnie skutkuje nasileniem, i tak już wysokiej, toksyczności. Jedynym badaniem fazy III porównującym różne schematy frakcjonowania dawki jest wzmiankowane badanie amerykańskie, którego wyniki nie są jeszcze opublikowane [24].

Należy zaznaczyć, że współcześnie coraz częściej wykorzystywane są nowoczesne techniki radioterapii, takie jak modulacja intensywności wiązki napromieniania (IMRT, *intensity-modulated beam radiotherapy*) z wykorzystaniem metody SIB (*simultaneous integrated boost*), co zapewnia możliwość podania dawek wyższych niż konwencjonalne wybiórczo w obrębie guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych. Takie postępowanie, poprzez podanie wyższej dawki w krótszym czasie, przynosi efekt zbliżony do napromieniania przyspieszone-

go, ale bez istotnego nasilenia toksyczności leczenia, dzięki lepszej ochronie tkanek zdrowych.

Perspektywy na najbliższe lata

Adaptacja do rutynowej praktyki klinicznej programów jednoczesnej radiochemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane lokoregionalnie raki narządów głowy i szyi stanowi niewątpliwie znaczące osiągnięcie ostatnich lat. Tym niemniej, krytycznie analizując dostępne obecnie dane, należy jednoznacznie stwierdzić, że efekty leczenia są nadal dalekie od satysfakcjonujących. Jaskrawy przykład mogą stanowić odległe wyniki francuskiego badania GORTEC dotyczącego chorych na raka ustnej części gardła, a więc nowotworu uważanego za względnie dobrze rokujący. Wykazano w nim, że zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z wyłącznym napromienianiem skutkuje znamiennej poprawą 5-letnich przeżyć całkowitych [15]. To bardzo optymistyczny wniosek, tym bardziej, że doświadczenie miało odpowiednią moc statystyczną i było prawidłowe pod względem metodologicznym. Jest jednakże jedno „ale”. Pięcioletnie przeżycia chorych, którzy otrzymali jednoczesną radiochemioterapię wyniosły 22%! W grupie kontrolnej (wyłączna radioterapia) odsetek ten był oczywiście odpowiednio niższy (14%). Przytoczone dane sugerują mniej optymistyczną interpretację doświadczenia, czyli stwierdzenie, że jednoczesna radiochemioterapia poprawia wyniki leczenia, które jednakże nadal pozostają złe.

Należy także pamiętać o wzmiankowanej uprzednio wysokiej toksyczności leczenia. Wysokie ryzyko wystąpienia nasilonych wczesnych działań niepożądanych jest dobrze udokumentowane i zostało potwierdzone w praktycznie wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych. Prawdopodobnie bardzo istotny problem stanowić będą także późne odczyny popromienne, co może być potwierdzone wieloletnią obserwacją dużych grup chorych [23]. Zysk terapeutyczny mogą odnieść jedynie chory, u których możliwe jest pełne zrealizowanie zaplanowanego leczenia. Krytyczną rolę w tym aspekcie odgrywa wyjściowy stopień sprawności, stan alimentacji i brak medycznych przeciwwskazań do agresywnego leczenia.

Wniosek w obecnej sytuacji może być jeden. Konieczne są intensywne badania kliniczne celem opracowania nowych, bardziej efektywnych metod leczenia chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi. Badania takie są już prowadzone, a co więcej, wynikają z nich bardzo optymistyczne, przynajmniej na obecnym etapie, przesłanki. Istnieją dwa główne kierunki doświadczeń klinicznych. Pierwszy z nich to wykorzystanie tradycyjnych metod leczenia, ale z zastosowaniem leków nowszych generacji. Drugi, teoretycznie bardziej atrakcyjny, to kojarzenie radiochemioterapii lub wyłącznego napromieniania z leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

Kojarzenie neoadiuwantowej chemioterapii i jednoczesnej radiochemioterapii

Celem kojarzenia sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii jest eskalacja efektu cytotoksycznego, zarówno w aspekcie lokoregionalnym, jak i przestrzennym (likwidowanie subklinicznych przerzutów zlokalizowanych poza objętością napromienianą). Teoretyczną przesłanką uzasadniającą taki schemat postępowania była ewolucja poglądów na temat neoadiuwantowej chemioterapii. Metoda ta, na podstawie wyników badań randomizowanych z lat 80. i wczesnych 90., uznana została za nieefektywną, co zostało potwierdzone w pierwszej metaanalizie MACH-NC [8]. Poglądy te w ciągu ostatnich lat uległy istotnej zmianie. W analizie podgrup badania MACH-NC wykazano, że neoadiuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie poprawia w porównaniu z wyłączną radioterapią wieloletnie przeżycia całkowite o 5%, co stanowi różnicę znamioną statystycznie [21]. Interesujące wyniki przyniosły także badania, w których w ramach leczenia indukcyjnego stosowano leki nowszych generacji, a konkretnie taksany. W 2004 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania EORTC, w którym porównano dwa programy neoadiuwantowej chemioterapii poprzedzające wyłączne napromienianie [30]. Ramię kontrolne doświadczenia stanowił klasyczny program PF (cisplatyna + 5-fluorouracyl we wlewie ciągłym), zaś ramię eksperymentalne schemat złożony z docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu (TPF; dawki cDDP i 5Fu niższe niż w programie PF). Stwierdzono, że dodanie do neoadiuwantowej chemioterapii docetakselu skutkuje znamioną poprawą zarówno przeżyć wolnych od progresji (mediana 12,7 miesiąca i 8,4 miesiąca, $p = 0,006$), jak i całkowitych (mediana 18,6 miesiąca i 14,5 miesiąca, $p = 0,016$). W innym badaniu fazy III opublikowanym w 2005 roku porównano dwa programy indukcyjnej chemioterapii, po których w przypadku uzyskania odpowiedzi terapeutycznej stosowano jednoczesną radiochemioterapię z udziałem cisplatyny [31]. W ramieniu eksperymentalnym stosowano paklitaksel, cisplatynę i 5-fluorouracyl (dawka 5-fluorouracylu niższa o 50% niż w programie PF), zaś w ramieniu kontrolnym klasyczny program PF. Program jednoczesnej radiochemioterapii był identyczny w obu grupach. Stwierdzono, że dodanie paklitakselu do neoadiuwantowej chemioterapii skutkuje znamionym wydłużeniem czasu do progresji (mediana 20 miesięcy i 12 miesięcy, $p = 0,006$) oraz trendem do poprawy przeżycia całkowitego (mediana 43 miesięcy i 37 miesięcy, $p = 0,06$). Co więcej, odczyny ze strony błon śluzowych były bardziej nasilone w grupie kontrolnej, za co najprawdopodobniej odpowiada podanie wyższych skumulowanych dawek 5-fluorouracylu. Podobne wyniki przyniosło, zbliżone w założeniach, ale z docetakselem za-

miast paklitakselu, amerykańskie doświadczenia TAX-323, którego wyniki przedstawiano na razie w doniesieniach zjazdowych [32]. Co więcej, wykazano w nim także znamioną statystycznie poprawę przeżyć całkowitych u chorych otrzymujących indukcyjną chemioterapię z udziałem docetakselu.

Wyniki przytoczonych badań sugerują celowość dalszych badań nad neoadiuwantową chemioterapią z udziałem taksanów, która może być kojarzona z najbardziej efektywną metodą leczenia, jaką jest jednoczesna radiochemioterapia.

W ciągu ostatnich lat opublikowano także wyniki kilku badań fazy II dotyczących kojarzenia neoadiuwantowej chemioterapii i jednoczesnej radiochemioterapii jako leczenia radykalnego, oszczędzającego narządy [33–37]. W części z nich w ramach leczenia indukcyjnego stosowano klasyczny program PF samodzielnie lub z dodatkiem leukoworyny [36, 37]. W innych, neoadiuwantowa chemioterapia składała się z cisplatyny, 5-fluorouracylu oraz paklitakselu [33–35]. Jednoczesna radiochemioterapia była realizowana według najpowszechniej stosowanego protokołu z udziałem cisplatyny lub schematów z udziałem taksanów. Uzyskane odsetki przeżyć 3-letnich były wysokie i wahały się od 51% do 70%. Odsetek niepowodzeń lokoregionalnych nie przekraczał 25%, a przerzutów odległych 17%. Wyniki takie można uznać za bardzo zachęcające, aczkolwiek należy pamiętać, że doświadczenia fazy II często obarcza błąd selektywnego doboru chorych. Ważniejsze jest odnotowanie możliwej do akceptacji tolerancji leczenia, co stanowi podstawę kontynuacji badań klinicznych dotyczących tej metody.

Pozostaje w takim razie odpowiedź na fundamentalne pytanie: czy kojarzenie sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii jest skuteczniejsze od wyłącznej jednoczesnej radiochemioterapii, przy możliwej do zaakceptowania toksyczności. Do tego potrzebne są randomizowane badania fazy III bezpośrednio porównujące wymienione schematy leczenia. Obecnie cztery takie doświadczenia są w trakcie rekrutacji. W trzech spośród nich, realizowanych w ośrodkach amerykańskich, w programie neoadiuwantowej chemioterapii stosowany jest docetaksel kojarzony z cisplatyną i 5-fluorouracylem (program TPF) [29]. Różne są natomiast schematy jednoczesnej radiochemioterapii, której składowymi są cisplatyna lub oparte na docetakselu programy bez udziału cisplatyny. Badania te znajdują się w fazie rekrutacji chorych. W jedynym badaniu realizowanym w Europie w ramionach eksperymentalnych indukcyjna chemioterapia oparta jest na programie TPF lub PF, zaś schemat jednoczesnej radiochemioterapii polega na kojarzeniu napromieniania z cisplatyną. Przedstawione w doniesieniach zjazdowych wczesne wyniki tego badania wykazały wyższy odsetek całkowitych regresji i wydłużenie czasu do progresji u chorych otrzymujących neoadiu-

wantową chemioterapią, szczególnie, jeśli zawiera ona docetaksel (TPF) [38].

Należy oczekiwać, że wyniki przytoczonych, obecnie realizowanych badań klinicznych odpowiedzą na pytanie, czy kojarzenie sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii stanie się nowym standardem postępowania u chorych na lokoregionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi. Jednak obecnie konkurencyjną i chyba bardziej perspektywną metodą analizowaną w badaniach klinicznych jest kojarzenie napromieniania lub jednoczesnej radiochemioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

Kojarzenie radioterapii lub jednoczesnej radiochemioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie

Leczenie ukierunkowane molekularnie stanowi nową jakość we współczesnej onkologii, głównie dzięki większej w porównaniu z tradycyjnymi metodami wybiórczości działania przeciwnowotworowego. Stosowane leki są skierowane przeciwko specyficznym zaburzeniom molekularnym, strukturalnym bądź czynnościowym, odpowiedzialnym za progresję nowotworu lub oporność na napromienianie i chemioterapię. Taki mechanizm zapewnia ograniczone, w porównaniu z tradycyjnymi metodami, spektrum oddziaływania, co teoretycznie powinno przekładać się na dobrą tolerancję leczenia.

W przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jednym z najbardziej atrakcyjnych celów molekularnych jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego ekspresja stwierdzana jest w 80–100% przypadków. Zwiększona immunoreaktywność EGFR wiąże się z niekorzystnym rokowaniem u chorych na raki narządów głowy i szyi [39]. Aktywacja receptora skutkuje uruchomieniem szlaku sygnałowego specyficznej kinazy tyrozynowej, który w końcowym efekcie powoduje nasilenie proliferacji, hamowanie apoptozy, ułatwienie napraw uszkodzeń subletalnych (SLD, *sublethal damage*) i potencjalnie letalnych (PLD, *potentially lethal damage*) oraz, poprzez oddziaływanie z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), stymulację przerzutowania. Hamowanie aktywności EGFR powinno w założeniu przynosić efekt przeciwny. W tym aspekcie, z punktu widzenia kojarzenia z napromienianiem i chemioterapią, szczególną rolę odgrywa promowanie apoptozy i ułatwienie napraw SLD i PLD, co powinno przyczyniać się do przełamania mechanizmów oporności na działanie promieniowania jonizującego i cytostatyków.

Najbardziej zaawansowane badania kliniczne w tym zakresie dotyczą cetuksymabu, przeciwciała monoklona-

nego wiążącego zewnątrzkomórkową domenę EGFR. W badaniach fazy I wykazano, że właściwym dawkowaniem leku jest podawanie 400 mg/m² tydzień przed napromienianiem, a następnie 250 mg/m² cotygodniowo w trakcie radioterapii. Frapujące wyniki przyniosło badanie fazy III, w którym porównywano tolerancję i skuteczność napromieniania skojarzonego z cetuksymabem oraz wyłącznej radioterapii [40]. Materiał kliniczny stanowiło 424 chorych na raka narządów głowy i szyi w III–IV stopniu zaawansowania. Wykazano, że dodanie cetuksymabu do napromieniania skutkuje znamiennej statystycznie poprawą 3-letnich przeżyć całkowitych (55% i 45%) oraz 3-letnich przeżyć wolnych od nowotworu (42% i 31%) i wyleczeń lokoregionalnych (47% i 34%). Poprawa mediany przeżycia całkowitego była wręcz spektakularna i wyniosła aż 20 miesięcy (49 miesięcy i 29,3 miesiąca, $p = 0,03$). Co ciekawe, największy zysk terapeutyczny odnotowano u chorych na raka ustnej części gardła (mediana przeżycia > 66 miesięcy i 30,3 miesiąca, względne ryzyko 0,62). Podobnie, dodanie cetuksymabu najbardziej wyraźnie poprawiało przeżycia w przypadku zastosowania przyspieszonego napromieniania (mediana przeżycia > 66 miesięcy i 31 miesięcy, ryzyko względne 0,64). Interpretacja przyczyn tych obserwacji wymaga dalszych analiz. Najważniejszym jednak spostrzeżeniem wynikającym z cytowanego badania było stwierdzenie, że poprawa zmiennych czasu przeżycia została osiągnięta bez nasilenia wczesnych odczynów popromiennych, co jest z kolei nieuchronnym, niekorzystnym efektem jednoczesnej radiochemioterapii. Cetuksymab jako pierwszy z leków ukierunkowanych molekularnie został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i krajach Unii Europejskiej do zastosowania u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi mających przeciwwskazania do jednoczesnej radiochemioterapii. Należy podkreślić, że oczywiście niezbędne są dalsze badania, będące w toku, mające na celu dokładne określenie miejsca i roli cetuksymabu, a w szczególności odpowiedź na pytanie, czy dodanie leku do jednoczesnej radiochemioterapii będzie skutkowało dalszą poprawą wyników leczenia.

Kolejną grupę leków ukierunkowanych na EGFR stanowią niskocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) receptora. Gefitinib analizowany jest w badaniu fazy randomizowanym fazy II porównującym skuteczność różnych dawek i sekwencji leku w skojarzeniu z radiochemioterapią. Rekrutacja do tego doświadczenia została już zakończona. Kolejny lek z tej grupy, erlotynib, badany był w doświadczeniach fazy II. Bewacizumab, inhibitor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, jest kolejnym lekiem ukierunkowanym molekularnie analizowanym u chorych na raka narządów głowy i szyi. Przesłankę teoretyczną stanowi udowodniony fakt niekorzystnego wpływu nadekspresji VEGF na rokowanie w tej grupie chorych [41]. W obecnie prowa-

dzonych badaniach nierandomizowanych fazy I/II oceniana jest toksyczność i skuteczność napromieniania kojarzonego zarówno z bewacizumabem, jak i cetuksymabem lub TKI. Przesłanką przeprowadzenia tego typu doświadczenia była koncepcja celowości blokowania więcej niż jednego szlaku sygnałowego czynników wzrostu, co potencjalnie miałyby się przekładać na zwiększenia efektu przeciwnowotworowego [24].

W badaniach przedklinicznych i wczesnych doświadczeniach klinicznych pozostaje wiele innych leków ukierunkowanych molekularnie, potencjalnie skutecznych w płaskonabłonkowych rakach narządów głowy i szyi. Zaliczyć do nich można przykładowo inhibitory transferazy farnesylu, inhibitory proteasomu, inhibitory kinaz cyklinozależnych czy inhibitory Cox-2. Być może niektóre z tych preparatów znajdą w przyszłości zastosowanie kliniczne.

Specyficzną formę leczenia ukierunkowanego molekularnie stanowi zastosowanie cytotoksyn hipoksycznych. Leki te, będące przedmiotem zainteresowania badań przedklinicznych już w latach 90., charakteryzuje wybiórcza cytotoksyczność w odniesieniu do komórek źle utlenionych [43, 44]. Z kolei hipoksja jest jednym z głównych czynników powodujących promieniooporność komórek nowotworowych i wyjątkowo negatywnie wpływa na skuteczność radioterapii, jak i radiochemioterapii [45–48]. Logiczne wydaje się więc włączenie do schematów leczenia cytotoksyn hipoksycznych, co teoretycznie powinno znacząco zwiększać efekt przeciwnowotworowy. Od wielu lat próbowano wykorzystywać w tym celu mitomycynę C, ale wysokość dawki tego leku limituje toksyczność. Współcześnie najbardziej interesującym lekiem z tej grupy jest tirapazamina. Badania fazy I i II dotyczące kojarzenia jednoczesnej radiochemioterapii (z udziałem cisplatyny) oraz tirapazaminy przyniosły zachęcające wyniki [49, 50]. Została zakończona rekrutacja do doświadczenia III fazy oceniającego skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii z dodatkiem tirapazaminy w porównaniu z wyłączną jednoczesną radiochemioterapią. Obecnie trwa badanie konfirmacyjne.

Podsumowanie

Opierając się na współczesnej wiedzy, można jednoznacznie stwierdzić, że jednoczesna radiochemioterapia z udziałem cisplatyny nadal powinna być traktowana jako leczenie z wyboru u chorych na zaawansowane lokoregionalnie raki narządów głowy i szyi. Jednakże jest to leczenie obciążone wysoką toksycznością, a zysk terapeutyczny wyrażający się poprawą przeżyć całkowitych nie przekracza kilkunastu procent w porównaniu z wyłącznym napromienianiem. Nie ulega też wątpliwości, że korzyść odnosi ograniczona populacja chorych charakteryzująca się dobrym stopniem sprawności, pra-

widlową alimentacją i brakiem medycznych przeciwwskazań do agresywnego postępowania.

Perspektywy dalszego postępu przedstawiają się optymistycznie. Badania nad kojarzeniem sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii oraz, a może przede wszystkim, aplikacja kliniczna leczenia ukierunkowanego molekularnie być może niedługo doprowadzi do opracowania i wdrożenia nowych metod postępowania charakteryzujących się wyższą skutecznością, których adresatem będzie szersza populacja chorych. Do tego potrzebne jest przeprowadzenie w krótkim czasie prawidłowych metodologicznie, randomizowanych badań klinicznych, które udowodniłyby wyższość tych strategii nad jednoczesną radiochemioterapią, stanowiącą obecnie standard postępowania.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
2. Vokes E.E., Wicshelbaum R.R., Lippman S., Hong W.K. Head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1318–1324.
3. Horiot J.C., Bontemps P., van der Bogaert W. i wsp. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother. Oncol.* 1997; 44: 111–121.
4. Hliniak A., Gwiazdowska B., Szutkowski Z. i wsp. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall treatment time. *Radiother. Oncol.* 2002; 62: 1–10.
5. Składowski K., Maciejewski B., Goleń M. i wsp. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer — report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother. Oncol.* 2000; 55: 101–111.
6. Bourhis J., Etessami A., Wibault P. i wsp. Altered fractionation radiotherapy in the management of head and neck carcinoma: advantages and limitations. *Curr. Opin. Oncol.* 2004; 16: 215–219.
7. Bourhis J., Overgaard J., Audry H. i wsp. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843–854.
8. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C. i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–956.
9. El-Sayed S., Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 838–847.
10. Browman G.P. Evidence-based recommendations against neo-adjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest.* 1994; 12: 662–671.
11. Gupta N.K., Pointon R.C., Wilkinson P.M. i wsp. A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin. Radiol.* 1987; 38: 575–581.
12. Browman G.P., Cripps C., Hodson D.I. i wsp. Placebo-controlled randomized trial on infusional fluororacil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2648–2653.
13. Huguenin P., Beer K.T., Allal A. i wsp. Concomitant cisplatin significantly improved locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4665–4673.
14. Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338: 1798–1804.

15. Denis F., Garaud P., Bardet E. i wsp. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 69–76.
16. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. i wsp. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 2091–2098.
17. Jeremic B., Shibamoto Y., Milicic B. i wsp. 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: 1458–1464.
18. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. i wsp. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1318–1324.
19. Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J. i wsp. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of published literature with subgroups analysis. *Head Neck.* 2001; 23: 579–589.
20. Munro A.J. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br. J. Cancer* 1995; 12: 385–395.
21. Pignon J.P., Baujat B., Bourhis J. Individual patient data meta-analysis in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother.* 2005; 9: 31–36.
22. Maguire P.D., Meyerson M.B., Neal C.R. i wsp. Toxic cure: Hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for stage III and IVA head and neck cancer in the community. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 698–704.
23. Denis F., Garaud P., Bardet E. i wsp. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of the LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 93–98.
24. Brizel D.M., Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous cell carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2612–2617.
25. Taylor S.G., Murthy A.K., Vannetzel J.M. i wsp. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 14: 385–395.
26. Bernier J., Dommange C., Ozsahin M. i wsp. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1945–1952.
27. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. i wsp. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1937–1944.
28. Budach V., Stuschke M., Budach W. i wsp. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: Final results of the radiotherapy cooperative group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1125–1135.
29. Adelstein D.J., LeBlanc M. Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2624–2628.
30. Vermorken J.B., Remenar E., Van Herpen C. i wsp. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) + PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 5508.
31. Hitt R., Lopez-Pousa A., Martinez-Trufero J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8636–8645.
32. Posner M.R., Hershock D., Le-Lann L. i wsp. A phase III trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus cisplatin and 5-fluorouracil (PF) induction chemotherapy (IC) followed by chemoradiotherapy (CRT) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 25: 4606.
33. Hainsworth J.D., Meluch A.A., McClurkan S. i wsp. Induction paclitaxel, carboplatin and infusional 5-FU followed by concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced head and neck cancer: phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Res Network. *Cancer J.* 2002; 8: 311–321.
34. Machtay M., Rosenthal D.I., Hershock D. i wsp. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal cancer: A University of Pennsylvania phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3964–3971.
35. Vokes E.E., Stenson K., Rosen F.R. i wsp. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 320–326.
36. Urba S.G., Moon J., Shankar Giri P.G. i wsp. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: A Southwest Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 88–95.
37. Psyrri A., Kwong M., DiStasio S. i wsp. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: Long term follow up. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3061–3069.
38. Hitt R., Lopez-Pousa A., Berrocal C. i wsp. Randomized phase II/III trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT alone for patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 5515.
39. Ang K.K., Berkey B.A., Tu X. i wsp. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res.* 2002; 62: 7350–7356.
40. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
41. Kyzas P.A., Cunha I.W., Ioannidis J.P. i wsp. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: A meta analysis. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 1434–1440.
42. Vokes E.E., Cohen E.E.W., Mauer A.M. i wsp. A phase I study of erlotinib and bevacizumab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 501.
43. Koch C.J. Unusual oxygen concentration dependence of toxicity of SR-4233, a hypoxic cell toxin. *Cancer Res* 1993; 53: 3992–3997.
44. Tuttle S.W., Hazard L., Koch C.J. i wsp. Bioreductive metabolism of SR-4233 (WIN 59075) by whole cell suspension under aerobic and hypoxic conditions: Role of the pentose cycle and implications for the mechanism of cytotoxicity observed in air. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 357–362.
45. Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Sivridis B. i wsp. Hypoxia-regulated carbonic anhydrase-9 (CA9) relates to poor vascularization and resistance of squamous cell head and neck cancer to chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 3399–3403.
46. Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W. i wsp. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother. Oncol.* 1999; 53: 113–117.
47. Becker A., Hansgen G., Bloching M. i wsp. Oxygenation of squamous cell carcinoma of the head and neck: Comparison of primary tumor, neck node metastases, and normal tissue. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 35–41.
48. Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R. i wsp. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 285–289.
49. Rischin D., Peters L., Hicks R. i wsp. Phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin, and radiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 535–542.
50. Rischin D., Peters L., Fisher R. i wsp. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus fluorouracil, cisplatin, and radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: A randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 79–87.