

Primož Strojani¹

Neoperabilni karcinom glave in vratu: sodobne možnosti zdravljenja

*Inoperable Carcinoma of the Head and Neck:
Contemporary Treatment Options*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glava in vrat novotvorbe – radioterapija – zdravljenje z zdravili

Danes skoraj ne poznamo maligne bolezni, ki je ne bi obravnavali in zdravili multidisciplinarno. Nova spoznanja s področja biologije tumorjev in molekularnih mehanizmov, povezanih z učinkovanjem posameznih kemoterapevtikov, ionizirajočega sevanja oziroma mehanske poškodbe tkiva, omogočajo načrtovanje znanstveno utemeljenih zdravljenj. Tak pristop je prikazan na primeru neoperabilnega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu. Predstavljena so teoretična izhodišča, na katerih temelji eden izmed režimov zdravljenja, ki jih uporabljamo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, in primera bolnikov, ki sta bila zdravljena na tak način.

ABSTRACT

KEY WORDS: head and neck neoplasms – radiotherapy – drug therapy

Contemporary management and treatment of most malignant diseases are conducted in multidisciplinary teams. New knowledge in the field of tumor biology and about molecular mechanisms related to function of chemotherapeutics, radiation or mechanic tissue destruction allows scientific treatment planning. This approach is illustrated with the case of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. We present theoretical background for the new treatment regime, which is conducted at the Institute of Oncology, Ljubljana, and two patients that were treated following this regime.

¹ Doc. dr. Primož Strojani, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Temeljni načini zdravljenja v onkologiji so kirurgija, radioterapija (RT) in kemoterapija (KT). Medtem ko je namen prvih dveh načinov lokalna in področna kontrola bolezni, je KT primer sistemskega načina zdravljenja. Ker je običajno vsaj del populacije malignih celic v tumorju sposoben prilagoditve na škodljive učinke iz okolice, med katere sodijo tudi ionizirajoče sevanje in kemoterapevtiki, je za učinkovito uničenje vseh različnih klonov maligno spremenjenih celic neobhodno kombinirati med seboj različne terapevtske načine. Danes skoraj ne poznamo maligne bolezni, ki je ne bi obravnavali in zdravili multidisciplinarno.

Pri načrtovanju novih zdravljenj moramo opredeliti: (1) katere izmed treh osnovnih vrst zdravljenja bomo uporabili; (2) časovno zaporedje, v katerem si bodo izbrani načini zdravljenja sledili eden drugemu; in (3) podrobnosti, ki se nanašajo na posamezno terapevtsko modalnost, kot npr. tehnika in obseg kirurškega posega, tehnika, celokupni odmerek in režim frakcioniranja RT ter vrste uporabljanih kemoterapevtikov in njihovi odmerki.

Nova spoznanja s področja biologije tumorjev kažejo vedno nove možnosti, kako se spopasti z boleznijo. V nasprotju z empiričnim pristopom, ki je zaznamoval pionirske začetke onkologije, naj bi danes načrtovanje zdravljenja temeljilo na znanstvenih dognanjih. To omogoča vse podrobnejše in popolnejše poznavanje molekularnih mehanizmov, preko katerih učinkujejo posamezni kemoterapevtiki, in biokemičnih reakcij v celicah, ki jih sprožata obsevalna ali mehanska (kirurška) poškodba tkiva. Kot končni razsodnik uspešnosti nekega terapevtskega režima seveda še vedno nastopajo rezultati kontroliranih randomiziranih kliničnih raziskav.

KARCINOM GLAVE IN VRATU

Med raka glave in vratu uvrščamo maligne tumorje, ki vzniknejo v ustni votlini, žrelu, grlu, nosu in obnosnih votlinah, žlezah slinavkah, bezgavkah na vratu in koži tega področja. Večinoma zbole vajo moški po 55. letu starosti; razmerje med spoloma znaša 5 : 1 v škodo moških. V Sloveniji je bila leta 2000 pojavnost rakov glave in vratu (ne všteti raka kože)

45,1/100000 (ženske 7,3, moški 37,8), kar pomeni 5,1 % vseh primerov raka, ugotovljenega tega leta, ali 437 novih bolnikov. Večina tumorjev (91 %) je bila ploščatoceličnih karcinomov, mnogo manj je bilo adenokarcinomov (5 %), medtem ko so bile druge histološke entitete izjemno redke (1).

Kirurgija in RT še vedno veljata za temeljna načina zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu. Kot samostojna načina zdravljenja sta učinkovita pri začetni, lokalno in področno zamejeni obliki bolezni. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki je še operabilna, predstavlja operacija, ki ji sledi pomožna RT, v določenih primerih skupaj s KT, standarden način zdravljenja. Lokalna in področna kontrola bolezni ter preživetje bolnikov so v tem primeru še zadovoljivi (2). Mnogo slabši so rezultati v skupini bolnikov z neoperabilnimi tumorji, ki so bili še do nedavnega tradicionalno zdravljeni samo z obsevanjem (3). Prav zato je danes velik del raziskovalnih prizadevanj usmerjen k izboljšanju nekirurških načinov zdravljenja, s ciljem ohraniti anatomsko celovitost in funkcijo obolelih organov ter izboljšati preživetje bolnikov. Tovrstne raziskave vključujejo poleg RT še KT. V primeru karcinoma glave in vratu se je kot najuspešnejša uveljavila sočasna, t. i. konkomitantna uporaba obeh terapevtskih načinov, kar potrjujejo rezultati nedavno objavljene metaanalize (4).

POSKUS IZBOLJŠANJA ZDRAVLJENJA NEOPERABILNEGA KARCINOMA GLAVE IN VRATU

Teoretična izhodišča

Kot najpomembnejša razloga za nezadostno učinkovitost same RT pri neoperabilnem karcinomu glave in vratu nastopata: pospešena repopulacija preživelih klonogenih tumorskih celic in hipoksija v samem tumorju. Z namenom izničiti ali vsaj omiliti vpliv omenjenih dejavnikov je bila izpeljana vrsta raziskav, ki so preučevale učinkovitost različnih terapevtskih pristopov.

Pospešena repopulacija preživelih klonogenih tumorskih celic

Gre za odgovor na spremembe v mikrookolu tumorja, ki so posledica uničenja dela tumorskih celic in se kažejo kot izboljšanje življenjskih pogojev preživelih tumorskih celic, ki so ohranile delitveno sposobnost (tj. klonogenih celic). Začetek tega dogajanja se umešča v zaključni del, tj. v 4. teden obsevanja. Posledično je za uničenje določenega števila celic potreben višji obsevalni odmerek, kot bi bil ta v primeru, ko bi se celice razmnoževale z začetno, manjšo hitrostjo. Podaljšanje zdravljenja torej negativno vpliva na izid le-tega. Ta fenomen so opazili in opisali v osemdesetih letih 20. stoletja (5), med drugimi tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (6).

Negativni učinek pospešene repopulacije preživelih klonogenih tumorskih celic se poskuša preseči ali vsaj zmanjšati na dva načina. V obeh primerih gre za povečanje intenzivnosti zdravljenja. Prvi vključuje uporabo različnih spremenjenih načinov frakcioniranja RT, ki skrajšujejo celokupni čas obsevanja (končni odmerek ostaja nespremenjen, pospešena RT), povečujejo celokupni odmerek (čas obsevanja ostaja nespremenjen, hiperfrakcionirana RT) ali oboje (pospešena hiperfrakcionirana RT). Ameriška raziskava RTOG 9003 je kot najboljša te vrste prepričljivo dokazala boljše lokalno in področno kontrolo bolezni v kar dveh izmed treh skupin bolnikov, obsevanih na tak način (glede na kontrolno skupino bolnikov, obsevanih s konvencionalno RT) (7). Tudi rezultati drugih randomiziranih multicentričnih raziskav potrjujejo upravičenost tega pristopa (8-10).

Drugi način vključuje sočasno dajanje kemoterapevtikov, konkomitantno, med samo RT. Časovna umestitev KT v potek obsevanja temelji na izkušnjah z režimom obsevanja (t. i. angl. *concomitant boost*), ki so ga razvili na MD Anderson Cancer Center v Teksasu v začetku 80-ih let (11). Skrajšanje časa obsevanja je bilo v tem primeru doseženo z vnosom manjšega, dodatnega (angl. *boost*) odmerka kot druge dnevne frakcije med krajšim delom obsevanja. Rezultati klinične raziskave faze II, ki je poskušala odgovoriti na vprašanje, kdaj med potekom obsevanja dodati *boost*, so pokazali, da je učinek največji, kadar je slednji dodan v času zadnjih dveh tednov zdravljenja (12).

Do sedaj sta bili objavljeni dve raziskavi, ki sta poskušali ovrednotiti ta koncept (13, 14). V obeh je bila uporabljena kombinacija kemoterapevtikov cisplatina in 5-fluorouracila, ki v zdravljenju karcinoma glave in vratu velja za eno najučinkovitejših. Prednost dajanja kemoterapevtikov v zadnjem delu obsevanja (angl. *chemoboost*) je poleg učinkovanja na pospešeno repopulacijo klonogenih celic v tumorju tudi ta, da naj bi v tem primeru imeli bolniki manj težav. V zadnjem delu obsevanja je namreč obsevalno polje najmanjše, zamejeno le na makroskopsko vidno bolezen, s čimer je pomembno zmanjšana toksičnost zdravljenja. Poleg tega naj bi se neželjeni učinki obsevanju dodanih kemoterapevtikov izrazili šele ob samem koncu zdravljenja ali celo po njem. Dodatek KT v prvem delu RT, ko so v znatno večjem obsevalnem polju zajeti vidni tumor kot tudi verjetna področja mikroskopskih tumorskih vložkov, naj bi bil nepotreben, saj je RT sama po sebi zmožna uničenja subklinične bolezni (15). Kljub sorazmerno majhnemu številu bolnikov (60 oz. 28) in kratkemu srednjemu času opazovanja (20 oz. 29 mesecev) so bili rezultati analize preživetja bolnikov s sicer izrazito slabimi izgledi spodbudni. Te je spremljala znatna, vendar še obvladljiva toksičnost, ki je bila v prvi vrsti posledica sinergističnega učinkovanja RT in 5-fluorouracila na sluznice in kožo v obsevanem področju (13, 14).

Hipoksija v tumorju

Pogoj za citotoksično delovanje ionizirajočega sevanja je prisotnost kisika v tkivu v času obsevanja. Prisotnost hipoksičnih celic v tumorju kot posledica nezadostne mikrocirkulacije in velikih medkapilarnih razdalj je že dolgo znan dejavnik, ki pomembno povečuje odpornost tumorskih celic na obsevanje (16). Popolna odsotnost kisika v času obsevanja lahko zviša odpornost celic za faktor 3, kar se kaže kot ogromno znižanje števila celic, ubitih z odmerkom, ki običajno zadošča za uničenje nekega tumorja (v popolnoma hipoksični populaciji celic za faktor 10^6). Povedano drugače: že majhen delež hipoksičnih celic v tumorju zahteva znatno zvišanje obsevalnega odmerka, ki je potreben za ozdravitev (17). Prisotnost hipoksije v metastatskih bezgavkah

karcinoma glave in vratu je bila dokazana v številnih raziskavah, z različnimi metodami (18).

Vpliv radiorezistentnih hipoksičnih celic na izid zdravljenja so v zadnjih 30-ih letih poskušali zmanjšati na različne načine: z vdihavanjem hiperbaričnega kisika in karbogena, z uporabo kemičnih senzibilizatorjev hipoksičnih celic, vazodilatatorjev, eritropoetina ter obsevanjem z gostoionizirajočim sevanjem, ki je manj občutljivo na stopnjo oksigenacije tkiva. Nobeden izmed naštetih pristopov ni prepričljivo izboljšal rezultatov zdravljenja (19).

Med novejšje pristope obravnave problema hipoksijske v tumorju sodi uporaba zdravil, ki so prvenstveno toksična za hipoksične celice. Temeljni cilj tovrstnih raziskav torej ni zmanjšati radiorezistenco slednjih, pač pa njihovo uničenje. Poleg novejših substanc, kot je tirapazamin, ki za sedaj še ni dostopen na komercialnem tržišču (20), sodi tradicionalno v to skupino mitomycin C (21). Mitomycin C je v naravi nahajajoča se kinonska bioreduktivna droga, ki se v hipoksičnih pogojih z redukcijo dveh elektronov encimsko pretvori v aktivno obliko, zmožno tvorbe navzkrižnih vezi tipa DNA-DNA in DNA-protein. V prisotnosti kisika se molekula reoksigenira v izhodno, neaktivno obliko. Kot tak naj bi mitomycin C ne bil toksičen za dobro oksigenirana tkiva v okolici tumorja; njegovo učinkovanje naj bi bilo usmerjeno le proti radiorezistentnim hipoksičnim celicam v samem tumorju. Praktična posledica te selektivnosti je, da mitomycin C le malo ali nič ne prispeva k običajni toksičnosti, ki spremlja RT (mukozitis, dermatitis). Najpomembnejši stranski učinki mitomycina C (levkopenija, trombocitopenija) so posledica njegovega delovanja na krvotorni kostni mozeg (21).

Načrt predlaganega zdravljenja

Predlagani režim zdravljenja je sestavljen iz treh komponent (slika 1):

1. *Radioterapija.* Je temeljno zdravljenje pri neoperabilnem karcinomu glave in vratu. Bolniki bodo obsevani s konvencionalnim režimom, tj. do celokupnega odmerka 70 Gy in z dnevno frakcijo 2 Gy (trajanje

zdravljenja: 7 tednov). Zamejitev boleznih, načrtovanje obsevanja in ocena uspešnosti zdravljenja bodo temeljili na podatkih, pridobljenih s CT-slikanjem. Vsi bolniki bodo obsevani na linearnem pospeševalniku z žarki energije 5 MV, kar omogoča visoko stopnjo tehnične fleksibilnosti. Dnevno izvajanje RT bo nadzorovano s tedenskim preverjanjem lege obsevalnih polj s slikanjem na obsevalnem aparatu.

2. *Mitomycin C.* Ta kemoterapevtik, selektivno toksičen za hipoksične celice, bo apliciran enkrat samkrat med obsevanjem, v odmerku 15 mg/m², po prejetih 10 Gy RT, ko naj bi bil delež radiorezistentnih hipoksičnih celic v tumorju največji. Da bi bil učinek mitomycina C kar najbolj izkoriščen, bodo bolniki na dan aplikacije kemoterapevtika obsevani dvakrat. Pričakovati je, da bo toksičnost mitomycina C, apliciranega takoj po prvem tednu zdravljenja, do šestega tedna, ko naj bi bolniki prejeli cisplatin, že izvenela. V raziskavah, ki so preučevale učinkovitost sočasnega zdravljenja s konvencionalno RT in mitomycinom C, odmerek 15 mg/m² ni povzročil porasta lokalne toksičnosti (radiomukozitisa ali radiodermatitisa), toksično učinkovanje na krvotorni kostni mozeg pa je bilo prav tako še v mejah sprejemljivega (22). Podobno velja za nedavno objavljeno avstrijsko raziskavo, kjer je znašal odmerek mitomycina C kar 20 mg/m². Znatno akutno lokalno toksičnost tega režima gre v celoti pripisati agresivni, hiperfrakcionirani RT (23).

3. *Cisplatin.* Je eden tistih kemoterapevtikov, ki se najpogosteje uporabljajo skupaj z RT, saj se njuni stranski učinki ne prekrivajo (cisplatin povzroča v prvi vrsti zavoro kostnega mozga). Osnovni mehanizmi interakcije med cisplatinom in RT naj bi bili inhibicija popravila subletalnih in možnih letalnih okvar, povzročenih z obsevanjem, selektivna radiosenzibilizacija hipoksičnih celic, z zmanjšanjem tumorske mase pa (preko izboljšane prekrvavitve ostanka tumorja) reoksigenacija in razporeditev celic v bolj občutljive faze celičnega cikla (24). Farmakokinetične študije dokazujejo, da je izpostavitve celic aktivnim oblikam platine največja, kadar je cisplatin

vnešen v kontinuirani infuziji, ki jo lahko primerjamo z nizkodoznim dnevnim zdravljenjem s tem kemoterapevtikom (25), in da je okrepitev učinka RT največja, kadar se cisplatin v času obsevanja že nahaja v tarčnih celicah (29). Ta dognanja potrjujejo tudi klinične izkušnje (26–28). V raziskavi bo cisplatin apliciran v nizkih dnevnih odmerkih ($10 \text{ mg/m}^2/\text{dan IV}$), v zadnjih dveh tednih (tj. zadnjih desetih frakcijah) RT, 30 minut pred vsako frakcijo. Na ta način naj bi bil v kar največji meri izkoriščen njegov senzibilizacijski učinek, posledično pa zmanjšan negativen vpliv pospešene repopulacije preživelih klonogenih tumorskih celic. V nasprotju z drugimi raziskavami (13, 14) cisplatin ne bo kombiniran s 5-fluorouracilom, saj slednji bistveno prispeva k lokalni toksičnosti, ki lahko pomembno zmanjša toleranco bolnikov na zdravljenje.

PRIKAZ PRIMEROV

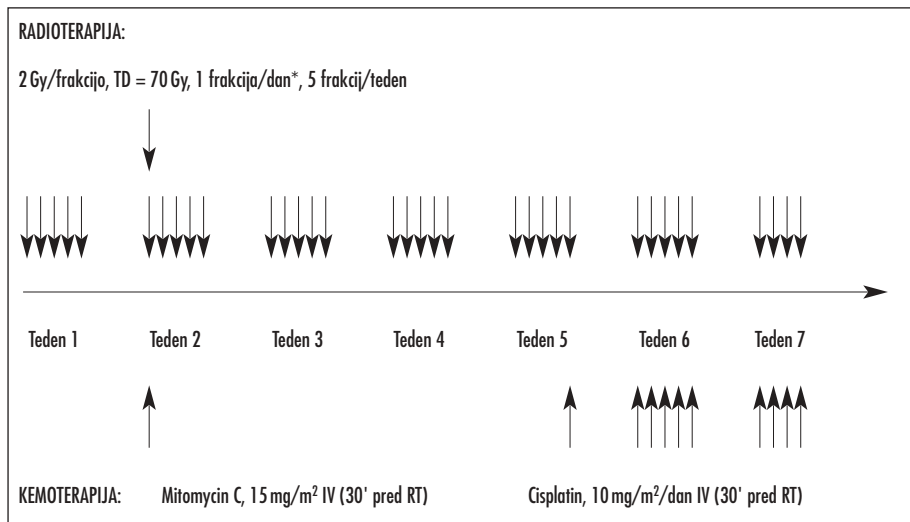
V obdobju od marca 2002 do julija 2003 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani na opisani način zdravljenih 19 bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu. Zdravljenje je potekalo v okviru klinične raziskave faze I/II.

Primer bolnika 1

Moški, star 50 let, je bil pregledan zaradi 1,5 meseca trajajočih motenj in bolečin pri požiranju. V tem obdobju je shujšal za 10 kg. Opredelil se je kot priložnostni kadilec (pokadil naj bi do 20 cigaret mesečno) in abstinent (zadnjih 20 let; pred tem je užival alkohol v prekomernih količinah).

Rezultati ključnih preiskav:

- klinični pregled in indirektoskopija: vidna oteklina desnega aritenoidnega predela. Na desni strani vratu, v srednji tretjini in pred mišico obračalko, tipna 15 mm velika, trda in premakljiva zatrdlina; na istem mestu na levi strani vratu 20 mm velika ploščata zatrdlina, prav tako pomična od kože in podlage;
- direktoskopija: jasno viden razuljesen tumor na desni strani zadnje stene hipofarinksa, ki sega zgoraj 1 cm iznad ravnih vhoda v grlo in spodaj 1 cm v požiralnik;
- ultrazvok vratu: na desni strani 13 mm velika, za metastazo sumljiva bezgavka; na levi strani dve bezgavki, skupnega premera 25 mm;
- CT ORL – področja in vratu: potrdi zgornje ugotovitve;



Slika 1. Načrt predlaganega zdravljenja neoperabilnega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu. TD – tumorska doza, IV – intravenozno (* – na dan aplikacije mitomycina C, po prejetih 10 Gy RT, je bolnik obsevan z dvema frakcijama. Interval med frakcijama znaša ≥ 6 ur).

- MR ORL – področja in vratu (preiskava indicirana zaradi ocene operabilnosti): vraščanje tumorja v prevertebralni prostor (slika 2A);
- histološki pregled tkivnega vzorca, odvzetega med direktooskopijo: zmerno diferenciran ploščatocelični karcinom;
- pregled citoloških vzorcev, odvzetih iz povečanih bezgavk na vratu: metastaza ploščatoceličnega karcinoma (desno) oziroma nedijagnostičen material (levo);
- klinična diagnoza: karcinom hipofarinksa, stadij T4N2c.

Bolezen je bila ocenjena kot neoperabilna (vraščanje v prevertebralni prostor). Bolniku je bilo predlagano radikalno zdravljenje s sočasno radiokemoterapijo. Načrtovano zdravljenje je zaključil brez zapletov, v predvidenem času. Na kontrolnem MR – slikanju (slika 2B) in direktooskopiji 4,5 oziroma 6 mesecev po zaključenem zdravljenju ni bilo več najti prepričljivih ostankov bolezni, tako v žrelu kot tudi ne na vratu. Devet mesecev po koncu zdravljenja je bolnik še vedno brez očitnih znakov bolezni.

Primer bolnika 2

Triinpetdesetletni moški, dolgoletni kadilec in potator je iskal zdravniško pomoč zaradi 3 mesece trajajoče bolečine v levem ušesu in zatrdline levo na vratu, ki je v zadnjih dveh tednih pričela pospešeno rasti. V tem času je shujšal za 3 kg.

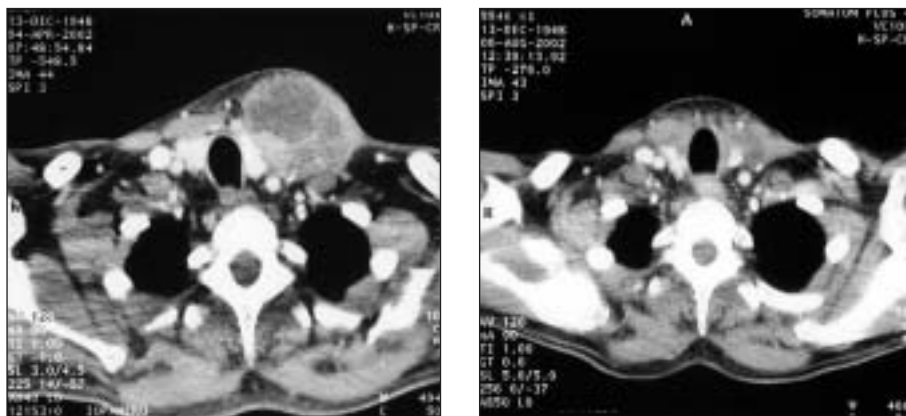
Rezultati ključnih preiskav:

- klinični pregled: na spodnji tretjini vratu $6 \times 6,5 \times 4$ cm velika zatrdlina, fiksirana na podlago (ključnico); indirektoškopski pregled žrela in grla kljub topični aplikaciji anestetika ni izvedljiv;
- direktooskopija: krhka, ranljiva tumorska rašča zajema spodnji pol leve nebnice, prehaja na levo faringoepiglotično gubo ter rob epiglotisa in se po lateralni steni spušča v piriformni sinus, kjer zajema stransko in sprednjo steno, medtem ko medialna stena in dno sinusa nista zajeta;
- CT ORL – področja in vratu: poleg primarnega tumorja v obsegu, kot je bil opisan pri direktooskopiji, pokaže v višini ščitastega hrustanca na levi strani vratu še $6 \times 6 \times 6$ cm veliko metastazo, ki sega navzpred v podkožje, navzdol 1 cm iznad ročaja prsnice, lateralno pa odriva levi reženj ščitnice in karotidni prostor (slika 3A);
- histološki pregled tkivnega vzorca, odvzetega med direktooskopijo: zmerno diferenciran ploščatocelični karcinom, neporoženeva-joč;
- pregled citoloških vzorcev, odvzetih iz povečane bezgavke na vratu: nekrotična metastaza ploščatoceličnega karcinoma;
- klinična diagnoza: karcinom oro- in hipofarinksa, T3N3.

Ker je bila bolezen na vratu ocenjena kot neoperabilna, je bil bolnik zdravljen s sočasno



Slika 2. T2 sagitalni MR posnetek primarnega tumorja (primer 1). A – pred pričetkom zdravljenja: na zadnji steni žrela je viden tumor, ki sega od višine prehoda C4-C5 do višine prehoda Th1-Th2. B – štiri mesece po zaključenem zdravljenju: viden je popoln regres zdravljene tumorja na zadnji steni žrela.



Slika 3. CT – transverzalni posnetek metastaze levo na vratu, po aplikaciji kontrastnega sredstva (primer 2). A – pred pričetkom zdravljenja: v višini ščitastega hrustanca, na mestu med levo mišico obračalko in levim karotidnim prostorom, se začneja centralno hipodenzna tumorska tvorba, ki meri v največjem obsegu $6 \times 6 \times 6$ cm. B – dva meseca po zaključenem zdravljenju: brez vidnega patološkega obarvanja na mestu predhodno ležeče bezgavke.

radiokemoterapijo. Celokupni odmerek RT in odmerki apliciranih citostatikov so dosegli načrtovano. CT – preiskava 2 meseca po koncu zdravljenja je pokazala popoln regres bolezni na vratu (slika 3B). Štiri mesece pozneje, ob kontrolni direktskopiji, tudi v žrelu ni bilo najti ostanka tumorja, kar je bilo dodatno potrjeno s histološkim pregledom ob tej priložnosti odvzetih biopsičnih vzorcev.

ZAKLJUČEK

Predlagani režim zdravljenja, ki ga trenutno uporabljamo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani za zdravljenje bolnikov z neoperabilnim karcinomom glave in vratu (izjema je neoperabilni rak ustnega žrela), temelji na spoznanjih sodobne radiobiologije. Ocena njegove učinkovitosti predstavlja torej tudi oceno pravilnosti

oziroma primernosti le-teh. Hkrati predstavlja dodaten terapevtski program, ki ga nudimo skupini bolnikov z izrazito slabo napovedjo, pri kateri se nobeno do sedaj preizkušeno zdravljenje ni izkazalo za uspešno.

V različnih onkoloških središčih zdravijo take bolnike z različnimi kombinacijami RT in KT. Namen vseh tovrstnih terapevtskih režimov je povečati intenzivnost zdravljenja do meje sprejemljivosti stranskih učinkov, ki jih takšno zdravljenje povzroča. V tem smislu se je kombinacija sočasne RT in KT, kot je opisana v prispevku, izkazala za uspešno. Izhajajoč iz izkušenj, pridobljenih na majhnem številu izbranih primerov, ugotavljamo, da je tovrstno zdravljenje učinkovito, njegova toksičnost pa obvladljiva. Te rezultate nameravamo preveriti na večji skupini bolnikov, v okviru kontrolirane klinične raziskave, ki že poteka v naši ustanovi.

LITERATURA

1. Register raka za Slovenijo. *Incidenca raka v Sloveniji 2000. Poročilo št. 42.* Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
2. Šmid L, Budihna M, Zakotnik B, Šoba E, Strojani P, Fajdiga I, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 (v tisku).
3. Šmid L, Lešničar H, Zakotnik B, Šoba E, Budihna M, Furlan L, et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer: Preliminary report. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32: 769–75.
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–55.

5. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-46.
6. Budihna M, Skrk J, Smid L, Furlan L. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlenther* 1980; 156: 402-8.
7. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
8. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-41.
9. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-36.
10. Horiot JC, Bontemps P, Van Den Bogaert W, Le Fur R, Van Den Weijngaert D, Bolla M, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: Results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-21.
11. Knee R, Fields RS, Peters LJ. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1985; 4: 1-7.
12. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Maor MH, Morrison WH, Wendt CD, et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1339-45.
13. Garden AS, Glisson BS, Ang KK, Morrison WH, Lippman SM, Byers RM, et al. Phase I/II trial of radiation with chemotherapy »boost« for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Toxicities and responses. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2390-5.
14. Corry J, Rischin D, Smith JG, D'Costa IA, Hughes PG, Sexton MA, et al. Radiation with concurrent late chemotherapy intensification (»chemoboost«) for locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000; 54: 123-7.
15. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 353-9.
16. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955; 9: 539-49.
17. Denekamp J, Joiner MC. The potential benefit from a perfect radiosensitizer and its dependence on reoxygenation. *Br J Radiol* 1982; 55: 657-63.
18. Horsman MR. Measurement of tumor oxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 701-4.
19. Peters LJ. Targeting hypoxia in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 937-40.
20. Brown JM. SR 4233 (tirapazamine): A new anticancer drug exploiting hypoxia in solid tumours. *Br J Cancer* 1993; 67: 1163-70.
21. Sartorelli AC. Therapeutic attack of hypoxic cells of solid tumors: Presidential address. *Cancer Res* 1988; 48: 775-8.
22. Haffty BG, Son YH, Papac R, Sasaki CT, Weissberg JB, Fischer D, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol* 1997; 15: 268-76.
23. Dobrowsky W, Naudé J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 119-24.
24. Fu KK, Phillips TL. Biological rationale of combined radiotherapy and chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 725-36.
25. Forastiere AA, Belliveau JF, Goren MP, Vogel VC, Posner MR, O'Leary GP. Pharmacokinetic and toxicity evaluation of five-day continuous infusion versus intermittent bolus cisdiamminedichloroplatinum (II) in head and neck cancer patients. *Cancer Res* 1988; 48: 3869-74.
26. Schaake-Koning C, Van Den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, Van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
27. Glicksman AS, Slotman G, Doolittle C III, Clark J, Koness J, Coachman N, et al. Concurrent cis-paltinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1043-50.
28. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 43: 29-37.
29. Schwahofer JH, Croojmans RP, Hoogenhout J, Kal HB, Theeuwes GM. Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin: Influence of treatment sequence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1235-41.