

Rola chemioterapii w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi

*Tobenna Nwizu, MD, Maria Grazia Ghi, MD, Ezra E.W. Cohen, MD,
Adriano Paccagnella, MD*

Semin Radiat Oncol 2012, 22: 198-206.

Dr Nwizu,
SS Giovanni e Paolo Hospital,
Medical Oncology Division,
Department of Medicine,
University of Chicago,
Chicago, IL,
Stany Zjednoczone.

Dr Ghi,
Department of Medical Oncology,
Wenecja,
Włochy.

Dr Cohen,
SS Giovanni e Paolo Hospital,
Medical Oncology Division,
Department of Medicine,
University of Chicago,
Chicago, IL,
Stany Zjednoczone.

Dr Paccagnella,
Department of Medical Oncology,
Wenecja,
Włochy.

Adres do korespondencji:
Tobenna Nwizu, MD,
SS Giovanni e Paolo Hospital,
Medical Oncology Division,
Department of Medicine,
University of Chicago,
5841 South Maryland Avenue, MC
2115 Chicago,
IL 60637-1470, USA;
e-mail: Tobenna.Nwizu@
uchospitals.edu

Rola chemioterapii w leczeniu skojarzonym chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi nie budzi wprawdzie wątpliwości, nadal jednak nie wyjaśniono kilku zagadnień. Jednoczesna radiochemioterapia (chemoradiation, CRT) oparta na pochodnych platyny jest standardową metodą postępowania w przypadku braku możliwości resekcji, w przypadku planowego leczenia zachowawczego alternatywnego do chirurgii oraz po operacji z powodu miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi u chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu. Nie określono jednak jednoznacznie optymalnej pochodnej platyny ani metody jej kojarzenia z innymi lekami, a także strategii ani liczby kursów chemioterapii (czyli całkowitej skumulowanej dawki platyny), które należałoby zastosować. Nie porównywano bezpośrednio wyników jednoczesnego stosowania cetuksymabu i radioterapii z wynikami CRT, wydaje się jednak, że ten niecytotoksyczny lek podawany systemowo mógłby stanowić cenną metodę alternatywną. W leczeniu prowadzonym z intencją oszczędzenia narządu CRT pozwala wprawdzie na uzyskanie większych 5-letnich odsetków zachowania krtani, ale 5-letnie przeżycie bez konieczności wykonania laryngektomii było podobne do obserwowanego po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (induction chemotherapy, IC), a następnie radioterapii, częściej natomiast obserwowano zapalenie błon śluzowych 3 lub 4 stopnia. Nie ustalono dotychczas roli IC w programach leczenia z założeniem innym niż oszczędzenie narządu. Trwają badania III fazy porównujące wyniki jednoczesnej CRT z wynikami IC poprzedzającej CRT, a ich wyniki są spodziewane już wkrótce.

Wwielu metaanalizach randomizowanych badań III fazy i danych pochodzących od poszczególnych chorych, oceniających przydatność chemioterapii (chemotherapy, CT) u chorych na raka narządów głowy i szyi (meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer, MACH-NC),^{1,2} stwierdzono wyraźną poprawę przeżycia w przypadku miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) po zastosowaniu jednoczesnej radiochemioterapii (CRT) w porównaniu z obserwowanym po wyłącznym napromienianiu (radiotherapy, RT). Na podstawie tych samych metaanaliz wykazano też, że adiuwantowa CT nie jest skuteczniejsza od wyłącznego leczenia loko-regionalnego, natomiast chemioterapia indukcyjna (IC) kojarząca cisplatinę

TABELA 1

Pooperacyjna CRT: wyniki badań RTOG 9501 i EORTC 22931		
	RTOG 9501⁶	EORTC 22931⁷
Liczba chorych	459	334
RT	60-66 Gy/6 tygodni	66 Gy/6,5 tygodnia
Jednoczesna CT	DDP 100 mg/m ² w dniach 1, 22 i 43	DDP 100 mg/m ² w dniach 1, 22 i 43
Podanie 3 kursów CT	61%	49%
Nawrót loko-regionalny (CT/RT vs RT)	19 vs 30%	18 vs 31%
Przerzuty odległe	21 vs 25%	20 vs 23%
Przeżycie wolne od nowotworu	47 vs 36%*	47 vs 36%*
Przeżycie całkowite	56 vs 47%	53 vs 40%*

CT – chemioterapia, CRT – radiochemioterapia, DDP – cisplatyna, EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, RT – radioterapia, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group.

* Znamienność statystyczna.

z 5-fluorouracyłem (5FU) przynosi zaledwie nieznaczną korzyść (poprawa 5-letniego przeżycia o 5,4%, $p=0,05$). W kilku badaniach przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu stwierdzono skuteczność skojarzenia chemioterapii z radioterapią (stosowanych sekwencyjnie lub jednocześnie) w programach leczenia oszczędzającego chorych na raka krtaniowej części gardła i krtani. Ostatnio zaobserwowano znaczącą aktywność niektórych metod leczenia o ukierunkowanym działaniu u chorych na HNSCC. Obecnie leki tego typu są dołączane do CRT w ramach postępowania skojarzonego. Autorzy niniejszego artykułu omawiają możliwość kojarzenia CT z leczeniem o ukierunkowanym działaniu i napromienianiem u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC, różne schematy sekwencyjnego stosowania wymienionych metod oraz potencjalne zagrożenia i korzyści.

JEDNOCZESNA RADIOCHEMIOTERAPIA

Kojarzenie CT i RT oparto na kilku czynnikach.³⁻⁵ Dochodzi wówczas do niezależnego powodowania śmierci komórek nowotworowych dzięki zastosowaniu dwóch różnych metod, z uwzględnieniem ich współdziałania przestrzennego. Celem RT jest osiągnięcie wyleczenia miejscowego, a CT oddziałuje na subkliniczne ogniska przerzutów nowotworowych. Niektóre leki, np. pochodne platyny, skutkują również uwrażliwieniem komórek nowotworowych na działanie promieniowania jonizującego.

Miejscowo zaawansowany rak po leczeniu operacyjnym: CRT uzupełniająca

Oceniono rolę skojarzenia CT z RT w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC. W 2004 r. opublikowano wyniki 2 dużych badań III fazy, w których porównywano skuteczność wyłącznej RT ze skutecznością jednoczesnej CRT u obciążonych dużym ryzykiem chorych na raka w stopniu zaawansowania III-IV M0 po operacji. Uczestnikom obu badań losowo przydzielonym do leczenia skojarzonego podawano w trakcie radioterapii 3 kursy cisplatyny w dawce wynoszącej 100 mg/m² w dniach 1, 22 i 43 napromieniania (tab. 1). Zarówno w badaniu amerykańskim (Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 9501),⁶ jak i w badaniu europejskim (European Organization for Research and Treatment on Cancer [EORTC] 22931)⁷ jednoczesna CRT skutkowała znamienne korzystnym wpływem na przeżycie wolne od nowotworu. W badaniu europejskim obserwowano również znamienne poprawę przeżycia całkowitego (overall survival, OS). Chociaż w obu omawianych badaniach zastosowano odmienne kryteria wyłaniania chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu nowotworu, przeprowadzona następnie łączna analiza ich wyników⁸ ujawniła korzystny wpływ CRT na OS jedynie w przypadku dodatniego marginesu resekcji (R1) lub naciekania przerzutu regionalnego poza torebkę węzła chłonnego. Wymienione oba czynniki są obecnie jedynymi wskazaniami do zastosowania CRT po operacji radykalnej. Przeprowadzona następnie nieplanowana

wcześniej analiza uaktualnionych wyników uzyskanych w podgrupach uczestników badania RTOG 9501 również potwierdziła korzystny wpływ dodania CT do RT u chorych z naciekaniem nowotworu poza torebkę węzła i z dodatnim marginesem chirurgicznym.⁹ Należy dodać, że skojarzone leczenie uzupełniające operację można zastosować wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności, ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych. W omówionych powyżej badaniach stosowano dużą dawkę cisplatyny (100 mg/m² w 1, 22 i 43 dniu RT), a schemat ten uznano za referencyjny dla leczenia uzupełniającego. Należy jednak pamiętać, że realizacja założonego planu CT była suboptymalna i tylko u 50-60% uczestników obu badań możliwe było podanie wszystkich 3 zaplanowanych kursów leczenia.

Miejscowo zaawansowany rak kwalifikujący się do resekcji: zachowanie narządu

Przydatność CRT analizowano u chorych na miejscowo zaawansowanego resekcyjnego raka krtani lub krtaniowej części gardła, mających potencjalne wskazania do wykonania totalnej laryngektomii. Oceniano możliwość zachowania krtani i czynności narządu. Zarówno sekwencyjna, jak i jednoczesna CRT okazały się bardzo skuteczne w oszczędzaniu krtani, a uaktualnione ostatnio wyniki MACH-NC nie wykazały niekorzystnego wpływu takiego postępowania na przeżycie.¹⁰

W badaniu RTOG 91-11¹¹ porównywano chemioterapię indukcyjną z użyciem cisplatyny i 5FU (cisplatin+5FU, PF), po której stosowano RT, z wyłączną RT oraz z jednoczesną CRT opartą na cisplatynie (100 mg/m² w dniach 1, 22 i 43). Uczestniczyli w nim chorzy na raka krtani zakwalifikowani wstępnie do totalnej laryngektomii, u których zamierzano podjąć próbę zachowania narządu. Podobnie jak w badaniach przedstawionych wcześniej, najnowsze uaktualnione wyniki¹² wykazały znamienne większe odsetki 5-letniego zachowania krtani po zastosowaniu CRT w porównaniu do wyłącznej RT (84 vs 56%, $p=0,00017$) lub sekwencyjnej CRT (84 vs 71%, $p=0,0029$). Pięcioletnie przeżycie bez konieczności usunięcia krtani było podobne w grupach chorych otrzymujących CRT jednoczesną i sekwencyjną (47 i 45%), ale znamienne lepsze niż w grupie wyłącznej RT (34%). Wskaźniki 5-letniego OS nie różniły się istotnie między ramionami leczenia (59% w grupie indukcyjnej CT z następową RT, 54% w grupie wyłącznej RT i 55% w grupie CRT). Jednoczesna CRT była metodą skutkującą największym ryzykiem działań niepożądanych, a częstość występowania nasilonego zapalenia błon śluzowych u leczonych tą metodą chorych była znamienne większa niż w pozostałych grupach (43 vs 24% dla obu pozostałych ramion badania).

Nie określono dotychczas najlepszej metody postępowania pozwalającej na zachowanie krtani. Osiągnięcie tego celu najczęściej było możliwe po jednoczesnym zastosowaniu dużych dawek cisplatyny i RT, ale zastosowanie sekwencyjnej CRT lub wyłącznej RT to także cenne metody postępowania u chorych, którym nie można zaproponować jednoczesnej CRT, pozwalające na uzyskanie podobnych wskaźników OS.

Miejscowo zaawansowany rak niekwalifikujący się do resekcji: skuteczność i możliwość przeprowadzenia jednoczesnej CRT

Przydatność radykalnej RT w skojarzeniu z CT w porównaniu do wyłącznej RT u chorych na raka zaawansowanego miejscowo oceniano w kilku randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych we wczesnych latach 70. ubiegłego wieku. Uzyskano w nich zachęcające wyniki w zakresie wyleczeń loko-regionalnych i redukcji ryzyka przerzutów odległych. Oczywiście stało się jednak to, że częste występowanie wczesnych i późnych działań niepożądanych znacząco ograniczało możliwość zastosowania CRT.

W latach 80. XX w. rozpoczęto serię randomizowanych badań mających wykazać możliwość korzystnego wpływu CRT na przeżycie. Osiągnięcie wpływu na OS potwierdziła metaanaliza opublikowanych wyników tych badań.¹³ W tabeli 2 przedstawiono randomizowane badania II i III fazy, w których porównywano skuteczność CRT opartej na pochodnych platyny ze skutecznością wyłącznej RT w ramach definitywnego leczenia chorych na nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego HNSCC. Najpełniej i najbardziej wiarygodnie oceniono dane poszczególnych chorych uwzględnionych w analizie MACH-NC,¹ u których porównywano następstwa wyłącznego leczenia loko-regionalnego ze skutecznością uzupełnienia takiego postępowania chemioterapią. Początkowe wyniki przedstawiono po raz pierwszy w 2000 r. W uaktualnionej później metaanalizie² uwzględniono 87 randomizowanych badań (16 485 chorych) przeprowadzonych w latach 1965-2000. Wykazano poprawę 5-letniego OS o 6,5% po zastosowaniu CRT w porównaniu z obserwowanym po wyłącznej RT (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,81, 95% przedział ufności [PU] 0,78-0,86, $p < 0,0001$). Poprawa była niezależna od schematu frakcjonowania RT. Należy dodać, że uwzględnione w metaanalizie schematy jednoczesnego leczenia skojarzonego różniły się między sobą zastosowanymi lekami, strategią podawania CT, a także całkowitą dawką RT i metodą frakcjonowania.

Metaanaliza ujawniła, że pochodne platyny stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami są skuteczniejsze od innych cytostatyków

TABELA 2

Randomizowane badania II i III fazy, niedotyczące oszczędzania narządu, porównujące wyniki CRT opartej na pochodnych platyny z wynikami wyłącznej RT w ramach definitywnego leczenia chorych na miejscowo zaawansowane HNSCC niekwalifikujące się do resekcji (wykluczono chorych na raka nosowej części gardła)

Autor	Liczba chorych	Schemat RT	Schemat CT	3-5 OS CT/RT vs RT	p
Salvajoli, 1992 ^{*53}	57	Standardowy	DDP + bleomycyna × 3	22 vs 18%	NS
Quon, 2010 ⁵⁴	308	Standardowy	DDP raz w tygodniu	11,8 vs 13,3 miesiąca	0,81
Brizel, 1998 ⁵⁵	116	HF	DDP + 5FU × 2	55 vs 34%	0,07
Wendt, 1988 ⁵⁶	298	Zmodyfikowany	DDP + LV/5FU × 3	48 vs 24%	0,0003
Weissler, 1992 ⁵⁷	58	HF	DDP + 5FU × 2		<0,05
Huguenin, 2004 ⁵⁸	224	HF	DDP × 2	59 vs 49%	0,147
Jeremic, 2000 ⁵⁹	130	HF	DDP codziennie	46 vs 25%	0,0075
Jeremic, 1997 ⁸⁰	159	Standardowy	DDP codziennie	32 vs 15%	0,011
		Standardowy	CBDCA codziennie	29 vs 15%	0,0019
Fountzilaz, 2004 ⁶¹	124	Standardowy	DDP × 3	52 vs 17,5%	0,0002
		Standardowy	CBDCA AUC 7 × 3	42 vs 17,5%	0,001
Adelstein, 2003 ⁶²	295	Standardowy	DDP × 3	37 vs 23%	0,014
Bensaudoun, 2006 ⁶³	171	HF	DDP + 5FU × 3	37,8 vs 20%	0,038
Adelstein, 2000 ⁶⁴	100	Standardowy	DDP + 5FU × 2	50 vs 48%	0,55
Sharma, 2010 ⁶⁵	153	Standardowy	DDP raz w tygodniu	62 vs 42%	NS
Calais, 1999 ⁶⁶	226	Standardowy	CBDCA + 5FU × 3	22 vs 16%	0,05
Staar, 2001 ⁶⁷	240	HF-Acc	CBDCA + 5FU × 2	25,6 vs 15,8%	0,0016
Olimi, 2006 ^{†68}	127	Standardowy	CBDCA + 5FU × 3	51 vs 40%	0,129
				51 vs 37%	
Ruo Redda, 2010 ⁶⁹	164	Standardowy	CBDCA codziennie co drugi tydzień	28,9 vs 11,1%	0,02

Acc – przyspieszenie, AUC – pole pod krzywą, CBDCA – karboplatyna, 5FU – 5-fluorouracyl, HF – hiperfrakcjonowanie, HNSCC – rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi, LV – leukoworyna, NS – niezamienne.

* W trzecim ramieniu badania indukcyjna CT, potem CRT.

† W trzecim ramieniu badania przyspieszona hiperfrakcjonowana RT.

i skutkują bezwzględną poprawą 5-letniego przeżycia o 9% (HR 0,75 vs 0,86, $p < 0,01$). Nie przeprowadzono jednak odrębnych analiz oceniających wpływ poszczególnych pochodnych platyny (cisplatyny vs karboplatyny [CBDCA]) oraz uwzględniających całkowitą dawkę cisplatyny.

Podczas ostatniego uaktualniania danych MACH uwzględniono umiejscowienie ogniska pierwotnego raka.¹⁰ Ponownie wykazano korzystny wpływ CRT na wszystkie HNSCC niezależnie od ich lokalizacji, a bezwzględna poprawa 5-letniego przeżycia wyniosła 8,9% dla chorych na raka jamy ustnej, 8,1% dla chorych na raka ustnej części gardła, 5,4% dla chorych na

raka krtani i 4% dla chorych na raka krtaniowej części gardła.

Wątpliwości budzi optymalny schemat CT, który należałoby kojarzyć z RT. Wynika to wyraźnie z porównania np. wspólnych wytycznych European Head and Neck Society, European Society for Radiotherapy and Oncology i European Society for Medical Oncology (EHNS-ESTRO-ESMO), które zalecają u chorych na raka zaawansowanego miejscowo ogólnie jednoczesną CRT opartą na pochodnych platyny,¹⁴ z rekomendacjami National Comprehensive Cancer Network, sugerującymi konkretnie podanie 3 kursów cisplatyny w dużej dawce wynoszącej 100 mg/m² jednocześnie

z RT. W kilku doniesieniach zakwestionowano słuszność wyboru monoterapii dużą dawką cisplatyny, stwierdzono bowiem, że aż u 40-50% chorych nie udaje się podać zaplanowanych 3 kursów chemioterapii.^{6,7}

W praktyce klinicznej stosowanie omawianego schematu bywa trudne z uwagi na to, że często nie jest możliwe podanie wszystkich zaplanowanych dużych dawek platyny zgodnie z protokołem terapeutycznym, czego przyczyną jest nasilenie wczesnych i późnych działań niepożądanych. Obserwowano przypadki wczesnych zgonów zależnych od leczenia i coraz częściej zmienia się frakcjonowanie RT tak, by skrócić czas jej podawania. Nie wiadomo również, czy poprawa przeżycia dotyczy jedynie chorych, którym zdołano podać pełne 3 kursy jednoczesnej CT, czy też jest ona równie częsta u pozostałych leczonych, niezależnie od wielkości skumulowanej dawki cisplatyny. Analiza podgrup chorych otrzymujących CRT wykazała, że jednoczesne z RT podanie 2 kursów cisplatyny (łącznie 200 mg/m²) może być równie skuteczne jak podanie 3 kursów, choć obecnie trudno zdefiniować ostateczne wnioski.⁸

W przeprowadzonym niedawno badaniu III fazy RTOG 0129¹⁵ porównano konwencjonalnie frakcjonowaną RT skojarzoną z 3 kursami cisplatyny podawanymi w dużej dawce (100 mg/m²) ze schematem, w którym jednocześnie stosowano przyspieszone frakcjonowanie napromieniania z eskalacją dawki i 2 kursy cisplatyny w dużej dawce (100 mg/m²). Po 5 latach obserwacji nie stwierdzono różnic w zakresie OS między ramionami badania (odpowiednio 59 vs 56%, $p=0,18$), natomiast zgodność z protokołem była większa w grupie przyspieszonej RT skojarzonej z 2 kursami cisplatyny (84 vs 64% w grupie RT z 3 kursami cisplatyny). Badanie GORTEC 99-02¹⁶ zaprojektowano podobnie. Między grupą otrzymującą przyspieszoną RT z 2 kursami jednoczesnej CT złożonej z CBDCA i 5FU a grupą otrzymującą konwencjonalnie frakcjonowaną RT i 3 kursy takiej samej CT nie stwierdzono różnic w OS.

Na podstawie wyników obu omówionych badań autorzy niniejszego artykułu sądzą, że stosowanie schematu RT frakcjonowanej niestandardowo prawdopodobnie nie wymaga jednoczesnego podania aż 3 kursów CT. Z kolei jednakowo cennym wnioskiem wynikającym z tych dwóch badań jest to, że jednoczesne stosowanie CT nie wymaga koniecznie zmiany frakcjonowania dawki napromieniania. W obu badaniach ramię doświadczalne różniło się jednak od standardowego zarówno dawką i schematem podawania cisplatyny, jak i frakcjonowaniem napromieniania, a więc trudno jednoznacznie ustalić optymalną całkowitą dawkę cisplatyny, a także liczbę kursów CT.

Metaanaliza wyników wyłącznej RT u chorych na raka narządów głowy i szyi¹⁷ wykazała, że niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki skutkuje poprawą OS

w porównaniu do frakcjonowania standardowego (bezwzględna korzyść po 5 latach 3,4%). Najlepsze wyniki osiągnęto po hiperfrakcjonowaniu połączonym z eskalacją całkowitej dawki napromieniania (po 5 latach poprawa o 8%, $p=0,02$), natomiast korzyść wynikająca ze stosowania schematów przyspieszonych nigdy nie osiągała znamienności statystycznej (po 5 latach 2%). Ustalenie optymalnego schematu napromieniania kojarzonego z podawaną jednocześnie CT wymaga dalszych badań.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE JEDNOCZESNEJ CRT

W trakcie jednoczesnego stosowania CT i RT często obserwuje się działania niepożądane. U około 75% chorych występują powikłania systemowe oraz ze strony błon śluzowych, niekiedy o znacznym nasileniu. Z tego powodu jednoczesną CRT można rozważać jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym. Nasilone wczesne działania niepożądane (zwłaszcza zapalenie błon śluzowych, zapalenie skóry i zaburzenia przełykania) przyczyniają się również do nieprzebiegania założonego planu leczenia opisywanego przez autorów badań, w których wykorzystywano więcej kursów CT, większe dawki cisplatyny lub zmieniano frakcjonowanie dawki napromieniania.

Trotti i wsp.¹⁸ przeprowadzili systematyczną analizę częstości występowania, nasilenia i przebiegu zapalenia błon śluzowych. Uwzględniono w niej 33 randomizowane badania (6181 chorych) w których stosowano wyłączną RT lub CRT. Częstość występowania zapalenia błon śluzowych o nasileniu 3 lub 4 stopnia wyniosła 34% wśród chorych otrzymujących wyłączną RT, 57% u leczonych wyłącznie niekonwencjonalnie frakcjonowanym napromienianiem oraz 43% w przypadku jednoczesnej CRT. Działania niepożądane ze strony błon śluzowych były przyczyną niezaplanowanego przerwania lub modyfikacji leczenia u 11% uczestników 5 badań. Następstwami zapalenia błon śluzowych o ciężkim przebiegu były ból w jamie ustnej, zaburzenia przełykania, utrata masy ciała oraz konieczność żywienia dojelitowego lub wytworzenie gastrostomii.

Wczesne działania niepożądane skutkują często koniecznością zmniejszenia zaplanowanych dawek leków i przerw w RT, co – jak wiadomo – ogranicza skuteczność leczenia.^{19,20} Wykorzystanie nowoczesnych technik RT, takich jak radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki, może wprawdzie powodować rzadsze występowanie suchości w jamie ustnej, ale z drugiej strony zwiększać nasilenie innych działań niepożądanych, m.in. zapalenia błon śluzowych i zmęczenia.

Przeprowadzono zaledwie kilka badań oceniających późne działania niepożądane zależne od jednoczesnej

CRT. Retrospektywna analiza 3 badań RTOG²² dotyczących CRT ujawniła wystąpienie poważnych późnych działań niepożądanych u około 40% chorych. Najczęstszymi z nich były zaburzenia czynnościowe ze strony gardła i krtani. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że czynnikami pozwalającymi przewidzieć pojawienie się późnych powikłań były wiek chorych, stopień zaawansowania T oraz umiejscowienie ogniska pierwotnego w obrębie krtani lub krtaniowej części gardła. Czynnikiem predykcyjnym w tym zakresie okazało się również wykonanie operacji po zastosowaniu jednoczesnej CRT, choć mogło to wynikać również ze skutków progresji nowotworu, stwarzających większe ryzyko konieczności wykonania operacji ratującej, takich jak znaczna masa guza lub oporność na leczenie.

Autorzy retrospektywnej analizy przeprowadzonej w pojedynczym ośrodku²³ podali, że częstość występowania wczesnych lub późnych zgonów zależnych od leczenia u chorych otrzymujących jednoczesną CRT wyniosła około 15%. Uwzględniono w tym również zgony spowodowane powikłaniami chirurgicznymi. Wczesne działania niepożądane były przyczyną śmierci 9% chorych. W późniejszych badaniach, podczas których stosowano nowoczesne techniki RT, obserwowano zmniejszenie częstości wczesnych zgonów.

JEDNOCZESNE STOSOWANIE RT I LEKÓW O DZIAŁANIU BIOLOGICZNYM

Znanym punktem uchwytu leczenia ukierunkowanego jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR). Z tego powodu u chorych na różne nowotwory lite wykorzystuje się leki o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR. Nadekspresję EGFR stwierdza się w 70-90% przypadków HNSCC. Zjawisko to koreluje z niekorzystnym przebiegiem klinicznym i występowaniem oporności na leczenie.^{24,25}

Cetuksymab (C225), chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne (immunoglobulina G1), był pierwszym lekiem o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR ocenianym u chorych na HNSCC. C225 wiąże się swoiście z zewnątrzkomórkową domeną EGFR, do której wykazuje duże powinowactwo ($KD=0,5$ nM). Zapobiega to wiązaniu się EGF lub transformującego czynnika wzrostu α z receptorem i dalszej aktywacji wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej, a także stymuluje internalizację receptora. W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano aktywność C225 stosowanego wyłącznie, a także eskalowanie przezeń skuteczności CT i RT. Podczas badań przedklinicznych stwierdzono właściwości cetuksymabu uwrażliwiającego na działanie napromieniania dzięki zatrzymaniu

cyklu komórkowego w fazie G1, promowaniu indukowanej przez radioterapię apoptozy komórek nowotworowych, hamowaniu napraw uszkodzeń DNA zależnych od napromieniania oraz hamowaniu angiogenezy.²⁶

W 2006 r. po raz pierwszy opublikowano wyniki międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego III fazy²⁷ dotyczącego jednoczesnego leczenia cetuksymabem i RT u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC. Skojarzenie cetuksymabu z RT (frakcjonowaną standardowo lub niekonwencjonalnie) okazało się w 3-letniej obserwacji znamienne bardziej skuteczne w aspekcie wyleczeń loko-regionalnych i OS od wyłącznej RT (odpowiednio 47 vs 34%, $p < 0,01$ i 46 vs 36%, $p=0,02$).²⁸ Przewaga leczenia skojarzonego była widoczna we wszystkich analizowanych podgrupach poza chorymi w wieku powyżej 65 lat i chorymi w upośledzonym stopniu sprawności (KPS ≤ 80). Odrębna analiza ujawniła większe odsetki przeżycia uzyskane wśród chorych ze Stanów Zjednoczonych w porównaniu do pozostałych uczestników badania. Wpływ dodania cetuksymabu do RT na przeżycie był natomiast równie korzystny w obu tych populacjach. Zjawisko takie można tłumaczyć większym odsetkiem chorych w dobrym stopniu sprawności w grupie ze Stanów Zjednoczonych i częstszym występowaniem w tej grupie raków ustnej części gardła wykazujących koincydencję z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV). Według European Medicines Agency (EMA) jest to ważny czynnik rokowniczy wpływający korzystnie na przeżycie chorych.

Początkowo nie odnotowano częstszego występowania wczesnych ani późnych działań niepożądanych po dodaniu cetuksymabu do napromieniania. W późniejszych doniesieniach²⁹ nie potwierdzono jednak tego spostrzeżenia i stwierdzono, że odsetki wczesnych działań niepożądanych, w tym poważnego zapalenia błon śluzowych i skóry w objętości napromienianej, mogą być po dodaniu cetuksymabu większe niż opisywano wcześniej. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów litych, nasilenie skórnych działań niepożądanych zależnych od cetuksymabu jest czynnikiem przepowiadającym odpowiedź na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR. Niestety, nie można tego zjawiska przewidzieć przed rozpoczęciem leczenia. Nie wyłoniono dotychczas czynników przepowiadających odpowiedź terapeutyczną, które pozwoliłyby na wskazanie chorych odnoszących potencjalnie największą korzyść z leczenia cetuksymabem.

Skojarzenie RT i cetuksymabu uważa się obecnie za najlepszą alternatywę dla CRT, choć nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących skuteczność obu metod. Poprawę tolerancji leczenia w porównaniu do CRT można jedynie podejrzewać. Podczas kongresu American Society of Clinical Oncology w 2011 r. Lefebvre i wsp.³⁰ przedstawili końcowe wyniki rando-

mizowanego badania II fazy, prowadzonego z intencją zachowania narządu. Uczestniczących w nim chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła przydzielono losowo do grupy otrzymującej duże dawki cisplatyny (100 mg/m^2) jednocześnie ze standardowo frakcjonowaną RT lub do grupy leczonej cetuksymabem w skojarzeniu z taką samą RT. Wcześniej wszyscy chorzy otrzymywali indukcyjną CT złożoną z docetakselu, cisplatyny i 5FU (TPF). Odsetek chorych, u których udało się zachować krtani (pierwszorządowy punkt końcowy badania) bez progresji nowotworu, był po 3 miesiącach obserwacji podobny w obu grupach. Po wydłużeniu czasu trwania obserwacji do roku stwierdzono, że w ramieniu cetuksymabu dwukrotnie więcej chorych wymagało wykonania ratującej laryngektomii z powodu nawrotu w porównaniu do chorych z grupy cisplatyny. Częstość występowania zapalenia błon śluzowych 3 lub 4 stopnia wyniosła w obu ramionach badania 43%, natomiast częstość występowania zapalenia skóry na obszarze napromienianym była wyraźnie większa w ramieniu cetuksymabu ($52 \text{ vs } 24\%$, $p \leq 0,001$). Uznano, że wczesne działania niepożądane były częstszą przyczyną konieczności zmian w protokole leczenia ($57 \text{ vs } 29\%$, $p=0,02$) w ramieniu cisplatyny. W tej grupie odnotowano też mniejszy odsetek zgodności podania zaplanowanej liczby kursów leczenia systemowego ($43 \text{ vs } 71\%$). Poza spodziewanymi zaburzeniami czynności nerek w ramieniu cisplatyny ($22,4 \text{ vs } 0\%$) nie obserwowano różnic w zakresie późnych działań niepożądanych.

Przedstawienie ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności i toksyczności jednoczesnej CRT w porównaniu do leczenia cetuksymabem i RT jest obecnie niemożliwe. Należy poczekać na wyniki randomizowanych badań III fazy oceniających to zagadnienie. Niedawno zakończono nabór uczestników do prowadzonego w Kanadzie randomizowanego badania porównującego aktywność cisplatyny i panitumumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC w III lub IV stopniu zaawansowania. Niestety, w obu ramionach tego badania zastosowano odmienne schematy frakcjonowania dawki napromieniania: w ramieniu cisplatyny była to konwencjonalna dawka podawana raz dziennie, podczas gdy w ramieniu panitumumabu frakcjonowanie zmodyfikowano. Ostatnio rozpoczęto nabór uczestników do badania RTOG 1016. Są to chorzy na raka ustnej części gardła zależnego od zakażenia HPV przydzielani losowo do grupy otrzymującej cisplatinę lub do grupy cetuksymabu. W obu grupach stosowana jest niekonwencjonalnie frakcjonowana RT (6 frakcji/tydzień, po 2 Gy/frakcję).

W celu zwiększenia skuteczności kojarzenia RT z cetuksymabem przeprowadzono kilka badań II fazy, podczas których dodatkowo stosowano CT. Uzyskane wyniki były niejednolite.^{31,32} Podczas kongresu

American Society of Clinical Oncology w 2011 r. przedstawiono końcowe wyniki badania III fazy RTOG 0522, w którym uczestniczyło 940 chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC.³³ Porównano w nim skuteczność referencyjnego schematu CRT (2 kursy cisplatyny podawanej jednocześnie z przyspieszoną RT) ze skutecznością takiego samego schematu z dodaniem cetuksymabu. Pierwszorządowym punktem końcowym było 2-letnie przeżycie wolne od progresji nowotworu (progression-free survival, PFS). Po 2 latach odsetki PFS i OS były w obu grupach podobne (odpowiednio $64,3 \text{ vs } 63,4\%$ oraz $79,7 \text{ vs } 82,6\%$). Nie obserwowano też różnic w odsetkach nawrotów loko-regionalnych ($19,8 \text{ vs } 24,5\%$) ani przerzutów odległych ($12 \text{ vs } 7,6\%$), a także w ogólnej częstości występowania działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia. Odsetki nasilonego zapalenia błon śluzowych i reakcji skórnych na obszarze napromienianym były jednak znamienne większe w grupie kojarzącej CRT z cetuksymabem (odpowiednio $43 \text{ vs } 33\%$ i $25 \text{ vs } 15\%$). Nie opublikowano jeszcze końcowych wyników badania RTOG 0522, ale na podstawie dotychczasowych danych nie można oficjalnie rekomendować dołączania cetuksymabu do standardowej CRT. Podjęto badania porównawcze mające na celu wskazanie podgrup chorych, dla których takie leczenie skojarzone mogłoby być korzystne lub szkodliwe.

OTWARTE ZAGADNIENIA ZWIĄZANE Z JEDNOCZESNĄ CRT

Jednoczesna CRT zyskała wprawdzie powszechną akceptację, nie ustalono jednak wspólnego stanowiska w odniesieniu do kilku zagadnień. Należą do nich: optymalny schemat oparty na pochodnych platyny, który można byłoby stosować jednocześnie z napromienianiem, rodzaj podawanej pochodnej platyny (cisplatina vs CBDCA), całkowita dawka pochodnej platyny, liczba kursów CT, najlepsze frakcjonowanie leków (codziennie, raz w tygodniu, co 3 tygodnie itd.). Nie wiadomo też, czy pochodne platyny powinny być stosowane w monoterapii, czy w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie opublikowanych badań skupiono się na ocenie skuteczności różnych dawek cisplatyny i schematów jej podawania jednocześnie z RT w porównaniu ze skutecznością wyłącznej RT.³⁴ Analizowano wyłącznie dane chorych na raki niekwalifikujące się do resekcji. Mimo tych ograniczeń uzyskane wstępne dane sugerują możliwość uzależnienia skuteczności schematu od całkowitej dawki cisplatyny podanej w trakcie RT. W porównaniu do wyłącznej RT nie obserwowano poprawy OS, jeśli całkowita dawka cisplatyny stosowanej podczas CRT była mniejsza od 150 mg/m^2 . Wpływ cisplatyny na OS był zbliżony do obserwowanego po leczeniu z użyciem CBDCA.

Wątpliwości budzi również optymalne postępowanie u chorych w wieku powyżej 70 lat. Skuteczność frakcjonowania RT i CRT w zależności od wieku oceniano zarówno w MACH-NC, jak i w metaanalizach badań dotyczących RT u chorych na HNSCC.^{2,17} Wydaje się, że z wiekiem skuteczność CRT i RT z niekonwencjonalnym frakcjonowaniem ulega zmniejszeniu. Wśród chorych w wieku powyżej 70 lat nie stwierdzono różnic w przeżyciu między grupami otrzymującymi CRT lub RT o zmodyfikowanym frakcjonowaniu a leczonymi wyłącznie konwencjonalnym napromienianiem. Podobne obserwacje pochodzą z badania przeprowadzonego z udziałem chorych w podeszłym wieku (>65 lat),²⁷ w którym porównywano RT skojarzoną z cetuksymabem z wyłączną RT. Przyczyną braku poprawy skuteczności jest prawdopodobnie zwiększone ryzyko zgonu osób w podeszłym wieku z przyczyn niezależnych od nowotworu. Inne wyjaśnienie to typowe dla tej populacji chorych niedostateczne przestrzeganie zasad leczenia. Nie ustalono wspólnego stanowiska dotyczącego zasad postępowania u chorych w podeszłym wieku. Każdy przypadek należy traktować zatem indywidualnie, zwracając przy tym szczególną uwagę na stopień sprawności i współistniejące choroby.

Od niedawna rak ustnej części gardła zależny od zakażenia HPV jest uważany za odrębną jednostkę chorobową, różniącą się od HNSCC u palących tytoń i nadużywających alkoholu. Cechują go duże odsetki OS (5-letnie przeżycie 80%), niezależne od typu zastosowanego leczenia.³⁵ Chorzy na raka zależnego od HPV są zwykle młodszy i charakteryzuje ich lepszy stopień sprawności. Ekspresja EGFR jest mniej nasiloną, rzadziej też współistnieją inne choroby.^{36,37} Raki zależne od zakażenia HPV rozpoznawane są coraz częściej, ważne jest zatem opracowanie swoistych zasad leczenia. Strategie takiego postępowania omówiono w odrębnym doniesieniu opublikowanym w bieżącym numerze „Onkologii po Dyplomie” (str. 40).

CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA

Chemioterapia indukcyjna to pełnodawkowe leczenie systemowe stosowane na wstępie postępowania terapeutycznego u chorych na HNSCC, przed wdrożeniem ostatecznego leczenia miejscowego. Celem IC jest maksymalne zmniejszenie masy guza i złagodzenie objawów. Nie określono w pełni znaczenia IC u chorych na HNSCC ani korzyści wynikających z jej zastosowania. Zagadnienia te są przedmiotem intensywnych badań. Teoretycznie IC powinna być bardzo przydatna, ponieważ pozwala na zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych dzięki wczesnemu systemowemu działaniu CT, a ponadto skutkuje regresją w zakresie pierwot-

nego ogniska nowotworu, co zwiększa skuteczność i ogranicza działania niepożądane miejscowego leczenia napromienianiem lub chirurgicznym. Istotną jest także optymalna dystrybucja leków w organizmie, co zapobiega uszkodzeniu naczyń krwionośnych w następstwie RT lub operacji. Ważną rolę odgrywa ocena odpowiedzi na IC, umożliwiająca ewentualnie wprowadzenie zmian do schematu późniejszego leczenia.

Z biegiem czasu poglądy na rolę IC w leczeniu chorych na HNSCC ulegały zmianom. Początkowo metodę oceniono podczas Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study i uznano, że IC ułatwia obiektywne wskazanie chorych, u których jest możliwe zachowanie narządu, ponieważ uzyskano odpowiedź na leczenie. Standardowe postępowanie u chorych na HNSCC polegało wówczas na leczeniu chirurgicznym, gdy było to możliwe, a następnie napromienianiu. Powodowało to wiele poważnych następstw, w tym utratę czynności narządu i całkowitą utratę mowy. Dążono zatem do uzyskania możliwości wskazania chorych, którzy będą wymagali mniej obciążającego postępowania. Znaczenie omawianego badania było zatem kluczowe. Uczestniczyli w nim chorzy na raka płaskonabłonkowego (squamous cell cancer, SCC) krtani w stopniu zaawansowania III lub IV, których przydzielono losowo do grupy poddanej IC schematem PF a następnie RT lub do grupy poddawanej totalnej laryngektomii i uzupełniającej RT. Laryngektomię ratującą wykonywano u chorych z suboptymalną odpowiedzią na IC, przetrwałymi ogniskami nowotworu po RT lub z nawrotami. W grupie chorych otrzymujących IC krtani udało się zachować w 64% przypadków, a odsetki OS były w obu ramionach badania podobne.³⁸ W przeprowadzonym później przez EORTC badaniu III fazy potwierdzono, że IC umożliwia zachowanie krtani u wielu chorych. Wskaźniki OS u uczestników badania, u których zastosowano IC schematem PF a następnie radykalną RT, były takie same, jak u chorych poddanych totalnej laryngektomii z częściowym wycięciem krtaniowej części gardła, radykalną limfadenektomią szyjną i napromienianiem uzupełniającym, a krtani udało się zachować w 42% przypadków.³⁹ Autorzy obu tych badań uznali, że dobra odpowiedź na IC schematem PF i podaną następnie RT jest alternatywą dla totalnej laryngektomii, która była wtedy postępowaniem standardowym.

Zasady leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC nadal ulegały zmianom i obecnie standardowo stosowana jest jednoczesna CRT. Leczenie chirurgiczne zarezerwowano dla chorych na raka w bardzo wczesnym stopniu zaawansowania, u których operacja nie zaburza czynności narządu. Rola IC w ramach leczenia oszczędzającego uległa zmniejszeniu. Obecnie właściwe znaczenie metody jest niejasne, a wyniki badań oceniających to zagadnienie są niejednoznaczne.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym we Włoszech przez zespół ds. nowotworów narządów głowy i szyi wykazano, że IC poprzedzająca radykalne leczenie miejscowe (czyli operację, gdy jest możliwa, lub napromienianie, gdy guz jest nieoperacyjny) znacząco zmniejsza ryzyko powstania przerzutów odległych, nie poprawia natomiast OS. Co ciekawe, w grupie chorych na raki nieoperacyjne, np. poddawanych radykalnej RT zamiast operacji, stwierdzano korzystny wpływ IC na przeżycie wolne od nowotworu i OS.⁴⁰ Korzyść tę odnotowywano również w trakcie obserwacji odległej. Wśród chorych na nieoperacyjne HNSCC odsetek OS po 5 i 10 latach wyniósł odpowiednio 21 i 16% (95% PU odpowiednio 12,3-30,1% oraz 7,7-23,9%) w grupie poddanej IC oraz odpowiednio 8 i 6% (95% PU odpowiednio 1,5-12,3% oraz 0,1-9,1%) w grupie leczonej wyłącznie loko-regionalnie. W analizie obejmującej wszystkich chorych otrzymujących leczenie indukcyjne nie stwierdzono natomiast poprawy OS.⁴¹

Autorzy innych badań również wykazali korzystny wpływ IC. Domenge i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne, w którym oceniano przydatność IC u chorych na SCC ustnej części gardła. Uczestniczącym w nim 318 chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej PF, a następnie poddanej operacji i RT lub wyłącznie RT lub do grupy leczonej jedynie loko-regionalnie. Wskaźniki OS były znacznie lepsze w grupie IC ($p=0,03$), a mediana czasu OS wyniosła w tej grupie 5,1 roku w porównaniu do 3,3 roku w grupie nieotrzymującej CT.⁴²

W omówionych badaniach stosowano indukcyjnie schemat PF, ponieważ we wcześniejszych doświadczeniach takie leczenie skutkowało lepszą odpowiedzią całkowitą w porównaniu do innych programów. W 3 kolejnych pilotażowych badaniach przeprowadzonych na Wayne State University oceniano skuteczność 3 różnych schematów IC. Były to: 2 kursy skojarzonego leczenia cisplatyną, winkrystyną i bleomycyną, 2 kursy leczenia 96-godzinnym wlewem 5FU połączonym z cisplatyną i 3 kursy leczenia 120-godzinnym wlewem 5FU z cisplatyną. Całkowite odsetki odpowiedzi (całkowitej i częściowej) wyniosły odpowiednio 80, 88 i 93%. Odsetki odpowiedzi całkowitej wyniosły 54% w grupie otrzymującej 120-godzinny wlew 5FU z cisplatyną, 29% w grupie otrzymującej cisplatynę, winblastynę i bleomycynę oraz 19% w grupie otrzymującej 2 kursy leczenia 96-godzinnym wlewem 5FU i cisplatyną.⁴³

Następny krok w badaniach dotyczył oceny, czy dołączenie do schematu PF trzeciego cytostatyku przełoży się na poprawę odsetków odpowiedzi i przeżycie chorych. W badaniu III fazy TAX 323 oceniano wpływ dodania docetakselu do schematu IC złożonego z cisplatiną i 5FU. Chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego HNSCC przydzielono losowo do grupy otrzymującej TPF lub do grupy PF. Stosowano 4 kursy

leczenia w rytmie co 3 tygodnie. U chorych, u których nie nastąpiła progresja, wdrażano RT w ciągu 4-7 tygodni po zakończeniu CT. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 32,5 miesiąca, stwierdzono wyraźną poprawę PFS w grupie TPF w porównaniu z obserwowanym w grupie PF (odpowiednio 11 i 8,2 miesiąca, HR progresją nowotworu lub zgonem w grupie TPF 0,72, $p=0,007$). Odnotowano też wydłużenie mediany czasu OS z 14,5 miesiąca w grupie PF do 18,8 miesiąca w grupie TPF oraz zmniejszenie ryzyka zgonu o 27% ($p=0,02$) wśród leczonych schematem TPF.⁴⁴

Wyniki te potwierdzono w badaniu TAX 324. Uczestniczyli w nim chorzy na HNSCC w III lub IV stopniu zaawansowania, którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej PF lub do grupy otrzymującej TPF w ramach leczenia indukcyjnego. Podawano 3 kursy chemioterapii, a następnie wdrażano 7-tygodniową CRT z CBDCA w sekwencji jednoczesnej raz w tygodniu. Wskaźniki OS okazały się znacznie lepsze po leczeniu TPF niż po leczeniu PF (HR 0,74, 95% PU 0,58-0,94), a oszacowane przeżycie 5-letnie wyniosło 52% w grupie TPF oraz 42% w grupie PF. Mediana czasu przeżycia wyniosła 70,6 miesiąca (95% PU 49,0-89,0) w grupie TPF w porównaniu do 34,8 miesiąca (95% 22,6-48,0) w grupie PF ($p=0,014$). W grupie leczonej schematem TPF obserwowano też znaczne wydłużenie czasu PFS (mediana 38,1 miesiąca, 95% 19,3-66,1 vs 13,2 miesiąca, 10,6-20,7, HR 0,75, 95% PU 0,60-0,94). Między analizowanymi grupami nie odnotowano znamienych różnic w profilach działań niepożądanych leczenia: żywienia przez zgłębnik wymagało 3 (3%) spośród 91 chorych z grupy TPF w porównaniu z 8 (11%) spośród 71 chorych z grupy PF, natomiast wykonania tracheostomii 6 (7%) chorych z grupy TPF w porównaniu z 8 (11%) chorych z grupy PF.^{45,46}

W przeciwieństwie do badania TX 323 do badania TAX 324 włączono chorych na raki resekcyjne i nieresekcyjne, którym podawano nie 4 lecz 3 kursy IC, a po leczeniu indukcyjnym stosowano CRT, a nie wyłączną RT. Na podstawie wyników obu badań uznano TPF za standardowy schemat IC.

Stwierdzono również, że leczenie schematem TPF zwiększało odsetek chorych, u których możliwe było zachowanie krtani w porównaniu do obserwowanego po leczeniu PF. W badaniu III fazy z udziałem chorych na raka krtani lub krtaniowej części gardła, potencjalnie wymagających totalnej laryngektomii, uczestników przydzielono losowo do grupy otrzymującej 3 kursy TPF lub do grupy otrzymującej 3 kursy PF. Chorych, którzy odpowiedzieli na IC, poddawano RT w połączeniu z CT lub bez niej, zaś w przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej wykonywano totalną laryngektomię, po której stosowano RT w połączeniu z CT lub bez niej. W grupie leczonej indukcyjnie schematem TPF odsetek

przypadków zachowania krtani po 3 latach był znacznie większy niż w grupie leczonej schematem PF (odpowiednio 70,3 vs 57,5%, różnica 12,8%, $p=0,03$). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 80,0% w grupie TPF w porównaniu do 59,2% w grupie PF (różnica 20,8%, $p=0,002$).⁴⁷

Ostatnio analizowano skuteczność leczenia indukcyjnego schematami alternatywnymi dla TPF. W badaniu II fazy wykorzystano CBDCA i paklitaksel podawane indukcyjnie co tydzień przez 6 tygodni, a następnie leki stosowano jednocześnie z codziennym napromienianiem również w rytmie cotygodniowym. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie indukcyjne wyniósł 79%. Podczas obserwacji trwającej ponad 40 miesięcy odsetek 3-letniego OS wyniósł 67%, a przeżycie swoiste dla nowotworu 84%. W grupie 18 chorych poddanych biopsji pierwotnego ogniska nowotworu po zakończeniu leczenia u 17 (94%) stwierdzono odpowiedź całkowitą. Nawrót loko-regionalny wystąpił u 40% chorych (u 28% w ciągu 24 miesięcy), a przerzuty odległe w pojedynczym narządzie u 8%.⁴⁸ W porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi w badaniu tym stwierdzono rzadsze powstawanie przerzutów odległych bez wpływu na wyleczenie loko-regionalne. Badany schemat IC uznano za potencjalną alternatywę dla TPF, przydatną zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną.

Trwają badania oceniające przydatność innych leków w ramach IC. Zainteresowanie wzbudza przeciwciała monoklonalne cetuksymab. Wykazano aktywność leku wobec HNSCC, choć nie udowodniono ostatecznie, że dodanie go do schematów IC poprawia OS. Wyniki niektórych badań okazały się zachęcające. W badaniu II fazy zastosowano skojarzone leczenie docetakselem i cisplatyną podawanymi w dniu pierwszym oraz cetuksymabem podawanym w dawce nasycającej wynoszącej 400 mg/m², a następnie w dawce 250 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 (schemat TPE). Podawano 3 kursy leczenia w rytmie co 21 dni. Następnie chorzy otrzymywali RT i jednocześnie cisplatynę w dawce 30 mg/m² wraz z cetuksymabem co tydzień. Po zakończeniu CRT kontynuowano leczenie podtrzymujące cetuksymabem przez 6 miesięcy. W badaniu uczestniczyło 39 chorych, a mediana czasu obserwacji wyniosła 36 miesięcy. Po 3 latach odsetki PFS i OS wyniosły odpowiednio 70 i 74%. U 8 chorych wystąpiła loko-regionalna progresja nowotworu, u 3 przerzuty odległe, a u 3 doszło do obu tych zdarzeń.⁴⁹ W innych badaniach II fazy uzyskano podobne wyniki. W jednym z nich zastosowano schemat IC złożony z paklitakselu i CBDCA, do którego dodano cetuksymab, a następnie przeprowadzono leczenie miejscowe polegające na napromienianiu, CRT lub operacji, jeśli na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu i jego umiejscowienia w chwili rozpoznania uznawano chorego za obciążonego dużym ryzykiem.

Po 3 latach odsetki PFS i OS wyniosły odpowiednio 87 i 91% (95% PU odpowiednio 78-97% i 84-99%).⁵⁰ Przydatność cetuksymabu w IC jest również oceniana w innych prowadzonych obecnie badaniach.

Nawet jeśli działania niepożądane IC uważa się za akceptowalne, nie do końca wyjaśniono rzeczywistą rolę metody w postępowaniu terapeutycznym. Nie ustalono dotychczas wskazań do zastosowania IC, optymalnej liczby kursów leczenia, czasu ani kryteriów oceny odpowiedzi. Nie określono także populacji chorych, u których IC mogłaby przynieść największą korzyść. Trwają badania mające odpowiedzieć na te pytania. Obecnie nie uważa się IC za standardową metodę postępowania u wszystkich chorych, ponieważ nie udowodniono jej wyższości nad wyłączną CRT. Prowadzone są zatem badania kliniczne, porównujące wyniki stosowania TPF, a następnie CRT z wynikami wyłącznej CRT. Wyniki 2 takich badań przedstawiono podczas corocznego kongresu American Society of Clinical Oncology w czerwcu 2012 r. Jednym z nich było badanie DeCIDE,⁵¹ w którym uczestniczyło 280 chorych na HNSCC z przerzutami do węzłów chłonnych (N2 lub N3). Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej IC schematem TPF, a następnie CRT lub do grupy wyłącznej CRT. Celem badania było ustalenie, czy leczenie indukcyjne z użyciem schematu TPF skutkuje poprawą OS. Minimalny okres obserwacji wyniósł dla wszystkich chorych 24 miesiące. W tym czasie nie obserwowano znamienych różnic w zakresie OS między ramionami badania, natomiast różnica w skumulowanej częstości powstawania przerzutów odległych była znamienna na korzyść leczenia indukcyjnego. Cel badania PARADIGM⁵² był podobny. Doświadczenie zakończono jednak przedwcześnie z uwagi na problemy z naborem uczestników. Łącznie 140 chorych na HNSCC przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię indukcyjną schematem TPF, a następnie CRT lub do grupy wyłącznej CRT. Nie obserwowano różnic w zakresie OS oraz przeżycia wolnego od progresji. We wszystkich ramionach obu tych badań stwierdzono znakomite wskaźniki OS. Znaczenie IC w aspekcie stosowania CRT nadal wymaga wyjaśnienia, dlatego metoda ta powinna być używana tylko w ramach badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

W wielu badaniach wykazano korzystny wpływ aplikacji CT do leczenia chorych na HNSCC. Od oryginalnego opracowania MACH-NC, w którym stwierdzono znamienne poprawę przeżycia po zastosowaniu jednoczesnej CRT w porównaniu z obserwowanym po wyłącznej RT, po badanie RTOG 9111, którego wyniki pozwoliły uznać jednoczesną CRT za alternatywę dla

okaleczającej chirurgii, a także badania RTOG 9501 i EORTC 22931 ujawniające korzystny wpływ adiuwantowej CRT u chorych z dodatnim marginesem chirurgicznym lub naciekaniem poza torebkę węzłów chłonnych, udowodniono znaczącą rolę CT w postępowaniu terapeutycznym u chorych na HNSCC. W miarę uzyskiwania wyników kolejnych badań rola ta staje się coraz większa i ulega modyfikacjom.

Nawet mimo udowodnienia korzyści wynikających z zastosowania CT działania niepożądane CRT stwarzają problemy, które nie do końca wyjaśniono. Dotyczy one roli IC oraz nowych metod leczenia o ukierunkowa-

nym działaniu, a także definiowania chorych mogących odnieść największą korzyść ze stosowania bardziej lub mniej intensywnych schematów leczenia. Wyjaśnienie tych zagadnień jest przedmiotem prowadzonych obecnie badań.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Radiation Oncology 2012,22:198-206 The Role of Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Tobenna Nwizu, Maria Grazia Ghi, Ezra E.W. Cohen, Adriano Paccagnella is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 355:949-955, 2000.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14, 2009.
- Steel GG, Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:85-91, 1979.
- Hennequin C, Favaudon V: Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 38:223-230, 2002.
- Tannock IF, Rotin D: Mechanisms of interaction between radiation and drugs with potential for improvements in therapy. *NCI Monogr* 6:77-83, 1988.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944, 2004.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952, 2004.
- Bernier J, Cooper JS: Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: How strong is the evidence? *Oncologist* 10:215-224, 2005.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al: Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27:843-850, 2005.
- Blanchard R, Baujat B, Holostenco V, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33-40, 2011.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091-2098, 2003.
- Forastiere AA, Weber RS: Long-term results of intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 24(suppl 18):284, 2006. Abstract 5517.
- Munro AJ: An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71:83-91, 1995.
- Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(suppl 5):v184-v186, 2010.
- Ang K, Zhang Q, Wheeler RH: A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome. *J Clin Oncol* 28(suppl 7), 2010. Abstract 5507.
- Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al: Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial. *Radiother Oncol* 100:56-61, 2011.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 368:843-854, 2006.
- Trotti A, Bellin LA, Epstein JB, et al: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 66:253-262, 2003.
- Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J, et al: The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol* 74:93-100, 2005.
- Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, et al: Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol* 36:177-182, 1995.
- Nutting CM, Morden JB, Harrington KJ, et al: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127-136, 2011.
- Machay M, Moughan J, Trotti A, et al: Factors associated with severe late toxicity after concurrent che-
- moradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26:3582-3589, 2008.
- Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al: Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 10:1956-1962, 2004.
- Mendelsohn J: Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 20(suppl 18):15-13S, 2002.
- Hitt R, Ciruelos E, Amador ML, et al: Prognostic value of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and p53 in advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with induction chemotherapy. *Eur J Cancer* 41:453-460, 2005.
- Huang SM, Harari PM: Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 6:2166-2174, 2000.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21-28, 2010.
- Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, et al: Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 90:172-176, 2009.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F: Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol* 29(suppl 15), 2011. Abstract 5501.
- Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al: Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: A pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 24:1072-1078, 2006.
- Merlano M, Russi E, Benasso M, et al: Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: A phase II clinical study. *Ann Oncol* 22:712-717, 2011.

33. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI: A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 29, 2011. Abstract 5500.
34. Ghi MG, Floriani I: Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A literature based meta-analysis on the platinum concomitant *J Clin Oncol* 29, 2011. Abstract 5534.
35. Sturgis EM, Ang KK: The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: Is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 9: 665-673, 2011.
36. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:709-720, 2000.
37. Nguyen NP, Chi A, Nguyen LM, et al: Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: A new clinical entity. *QJM* 103:229-236, 2010.
38. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324: 1685-1690, 1991.
39. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890-899, 1996.
40. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al: Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 86:265-272, 1994.
41. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al: Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year followup. *J Natl Cancer Inst* 96:1714-1717, 2004.
42. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 83:1594-1598, 2000.
43. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55: 1123-1128, 1985.
44. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-1704, 2007.
45. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705-1715, 2007.
46. Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, et al: Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: Long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12:153-159, 2011.
47. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498-506, 2009.
48. Ready NE, Rathore R, Johnson TT, et al: Weekly paclitaxel and carboplatin induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 35:6-12, 2011.
49. Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al: Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 28:5294-5300, 2010.
50. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al: Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 28:8-14, 2010.
51. Cohen E, Karrison T, Kocherginsky M, et al: DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* suppl; abstr 5500.
52. Haddad RI, Rabinowitz G, Tishler RB, et al: The PARADIGM trial: a phase III study comparing sequential therapy (ST) to concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LANHC). *J Clin Oncol* Suppl; abstr 5501.
53. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, et al: A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:211-215, 1992.
54. Quon H, Leong T, Haselow R, et al: Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:719-725, 2011.
55. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338:1798-1804, 1998.
56. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16:1318-1324, 1998.
57. Weissler MC, Melin S, Sailer SL, et al: Simultaneous chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 806-810, 1992.
58. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al: Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 22:4665-4673, 2004.
59. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al: 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* 18:1458-1464, 2000.
60. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al: 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* 43: 29-37, 1997.
61. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, et al: Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol* 21:95-107, 2004.
62. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92-98, 2003.
63. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al: French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BIRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:983-994, 2006.
64. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al: Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 88:876-883, 2000.
65. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, et al: Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 21:2272-2277, 2010.
66. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081-2086, 1999.
67. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1161-1171, 2001.
68. Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al: Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy—a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:78-92, 2003.
69. Ruo Redda MG, Ragona R, Ricardi U, et al: Radiotherapy alone or with concomitant daily low-dose carboplatin in locally advanced, unresectable head and neck cancer: definitive results of a phase III study with a follow-up period of up to ten years. *Tumori* 96: 246-253, 2010.