

SOUČASNÉ MOŽNOSTI CHEMOTERAPIE NÁDORŮ OBLASTI HLAVY A KRKU

UPDATE ON HEAD AND NECK CANCER CHEMOTHERAPY

SPURNÝ V., MECHL Z., ČERVENÁ R.

OKRO FN U SV. ANNY V BRNĚ
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM

Souhrn: Pokrok v chemoterapii nádorů oblasti hlavy a krku je charakterizován pozitivními výsledky, kterých bylo dosaženo zařazením nových cytostatik v léčbě recidivujících a metastatického onemocnění, úspěchy chemoradioterapie a nadějnými výsledky neoadjuvantního podání protinádorových cytostatik. Chemoterapie má dnes pevné místo v léčebných algoritmech. Doporučuje se, aby všichni nemocní s nádory oblasti hlavy a krku a zvláště ti, kteří jsou léčeni chemoterapií, byli zařazováni do klinických studií a jejich výsledky pravidelně vyhodnocovány.

Klíčová slova: chemoterapie, chemoradioterapie, nádory oblasti hlavy a krku

Summary: The advances in therapeutic outcome of the head and neck carcinoma derived from integration of new systemic cytotoxic agents and radiosensitizers into various combined modality approaches. Recently neoadjuvant setting for locally advanced head and neck carcinoma have been extensively investigated with promising results. Participating in clinical trials is especially encouraged.

Key words: chemotherapy, chemoradiotherapy, head and neck carcinoma

STANDARDNÍ LÉČBA

Standardní léčba nádorů oblasti hlavy a krku je založena na chirurgii a radioterapii jako léčbě první volby. To je odrazem přirozené historie těchto onemocnění, která jsou prezentována většinou lokoregionálně, s nízkým výskytem vzdálených metastáz. Místní terapie vede ve vysokém počtu případů k vyléčení nebo účinné paliaci. U nemocných III. a IV. stadia i při nejlepším léčbě dochází často k místní recidivě a vzdáleným metastázám.

V průběhu posledních 20 let došlo k výraznému pokroku v léčebném použití cytostatik. Současné údaje prokazují, že chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku může významným způsobem přispět k účinnosti obou místních postupů, a to i ve smyslu prodloužení přežití. Léčebné možnosti a výsledky se liší dle stadia onemocnění a jeho lokalizace. Chemoterapie dnes hraje roli v paliaci recidivujících a metastatického onemocnění a v současné době se prokazuje její účinnost i v primární léčbě, ve formě neoadjuvantního podání, zvláště v kombinaci s radioterapií. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v praktických doporučeních, verze listopad 2000, doporučuje z důvodů léčebných rozdělit například nádory orofaryngu na skupinu s příznivější prognózou (T1-2, N0) a na skupinu pokročilejší (T3-4, N0, nebo každé T, N1-3) (1).

Časná stadia – T1, T2, N0, M0 jsou léčena s kurativním záměrem, při použití jedné léčebné metody, tj. chirurgie nebo radioterapie. Exaktní výběr modality závisí na zavedené léčebné praxi daného pracoviště, stavu nemocného a lokalizaci nádoru. Malé léze na jazyku nebo tonsile mohou být léčeny účinně lokální excizí, na druhé straně malé laryngeální léze mohou být léčeny snadněji radioterapií, spíše než resekci, při zachování laryngeální funkce. Pacienti léčení chirurgicky jsou kandidáty adjuvantního ozáření při zjištění nepříznivých patologických údajů. S použitím jedné léčebné modality může být dosaženo u 60–90% pětiletého přežití bez známek recidivy a mohou být považováni za vyléčení. Tito nemocní musí být

ovšem pečlivě sledováni vzhledem k možnosti výskytu druhé malignity (v 3 až 5%). Postoperační radioterapie je považována za vhodnou pro případy s jednou pozitivní uzlinou a s rizikovými faktory.

Při chirurgickém postupu je elektivní disekce regionálních uzlin většinou zahrnuta do postupu. Umožňuje mnohem přesnější určení patologického stadia, které má dopad na prognózu a další eventuelní léčbu. U téměř 50% případů je patologické stadium vyšší než klinické.

Standardní léčbu pro *stadia místně nebo regionálně pokročilého onemocnění T3, T4 a N1 až N3, M0* představuje obvykle chirurgie s následnou radioterapií, nebo samotnou radioterapií v případech inoperability (2).

Použití chemoterapie v tomto stadiu je stále více diskutováno. Při poslední revizi léčebných postupů (NCCN 2000) se uvádí jako hlavní změna použití chemoradioterapie jako iniciální léčby. Tento náhled je podložen údaji několika randomizovaných studií, které referují o zlepšení dosaženém konkomitantní chemoradioterapií ve srovnání se samotnou radiační terapií. (3,4,5), což je výrazná změna v dosavadních doporučovaných léčebných postupech.

I přes nasazení všech léčebných disciplín je vyléčení dosaženo jen u menšího počtu nemocných, většinou méně než 30% pacientů přežívá 5 let. Příčinou úmrtí těchto nemocných je většinou místní recidiva. To dokazuje, že jen samotná chirurgie není schopna zcela eliminovat všechny nádorové buňky, některé buňky jsou zřejmě rezistentní i na radioterapii. U menšího množství nemocných dochází k vývoji vzdálených metastáz, většinou na plicích, kostech nebo játrech. Vyléčení nemocní jsou opět vystaveni nebezpečí druhotných malignit.

CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÝCH, RECIDIVUJÍCÍCH NEBO METASTAZUJÍCÍCH NÁDORŮ OBLASTI HLAVY A KRKU

Až do nedávna měla chemoterapie ve standardní léčbě nádorů oblasti hlavy a krku jen omezený význam. Pro chemoterapii

pii byli považováni vhodní pouze nemocní se vzdálenými metastázami nebo s recidivujícím onemocněním. Odpověď na chemoterapii u nemocných s recidivujícím onemocněním byla zaznamenána v 10–30%, když remise byly jen částečné a krátkodobé (6).

Základním záměrem chemoterapie v tomto stadiu onemocnění je paliace, úleva potíží jako bolest, obtíže při polykání a z toho plynoucí astenie, anorexie a ztráta hmotnosti. I když většina studií si dala za cíl léčby zmírnění obtíží, symptomatické zlepšení bylo zaznamenáno u většiny léčených nemocných s pokročilým onemocněním, pokud u nich došlo k objektivní odpovědi.

Indikací pro zařazení chemoterapie do léčebných postupů přibývá, i když v mnoha případech zatím jen v rámci klinického výzkumu. Chemoterapie je dnes aplikována u nemocných s nádory oblasti hlavy a krku z hlediska dvou základních záměrů:

- u nemocných s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním jako součást paliativního přístupu
- u nemocných s lokoregionálně pokročilým onemocněním se záměrem zvýšení účinnosti chirurgie, resp. radioterapie

Připojení chemoterapie ke standardním léčebným postupům má za cíl:

- prodloužit dobu přežití,
- snížit morbiditu při standardní léčbě a minimalizovat potřebu radikální chirurgie.

Je nutno objektivně hodnotit, že až donedávna publikované údaje nepřinesly přesvědčivé důkazy o ovlivnění celkového přežití. Pozitivních výsledků bylo dosaženo při paliaci, zvláště při současném podání s radioterapií a neoadjuvantní aplikací pro orgánovou prezervaci.

Pro podání cytostatik je důležitá analýza celkového stavu nemocného, stav výživy, lokalizace primárního nádoru, rozsah nádorové nálože, rozsah regionálních metastáz, stupeň diferenciacie nádoru, posouzení resectability a další faktory. Prognóza nemocných s pokročilým onemocněním je špatná, s mediánem přežití 6–9 měsíců. Pouze vybrané případy mohou mít užitek z radioterapie nebo dalšího chirurgického zákroku. Možný přínos chemoterapie musí být zvažován ve světle možných vedlejších projevů cytostatické léčby.

Standardními cytostatiky bylo dosahováno 20–30% krátkodobých remisí. Odpověď na podání cytostatik byla referována v celé řadě prací, často se značně rozdílnými a rozpornými výsledky. Jako klasické jsou uváděny následující látky (7):

Tab. 1: Standardní cytostatika v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku.

methotrexat	medián remisí: 31%
cisplatina	28%
ifosfamid	28%
karboplatina	26%
bleomycin	21%
5-fluorouracil	15%
mitomycin C	15%

Metotrexat byl historicky nejčastěji používanou látkou, pro svou toxicitu, zvláště při kombinaci s radioterapií, je v současné době opouštěn. Také pokusy podání vysokých dávek v kombinaci s leukovorinem přinesly hlavně vysokou toxicitu a dnes se tento postup v indikaci nádorů oblasti hlavy a krku nedoporučuje (8).

Cisplatina je dnes považována stále za nejvýznamnější přípravek pro léčbu nádorů oblasti hlavy a krku (9). Léčebné odpovědi se pohybují mezi 20–30% remisí. Vedlejší účinky cisplatin, hlavně nefrotoxicita, zvracení, ototoxicita a periferní neuropatie mohou představovat vážnou překážku jeho podání.

Karboplatina má na rozdíl o cisplatinu výhodnější profil toxicity a jednodušší režim podání, proto je jí v současné době v kombinačních postupech dávana přednost před cisplatinou. *5-fluorouracil* má poměrně nízkou aktivitu v monoterapii. Přesto kombinace s cisplatinou se stala na dlouhou dobu „golden standard“. Lepší výsledky byly popsány při kontinuálním podání. Jeho použití bylo zajímavé zvláště pro kombinaci s radioterapií.

Bleomycin byl dříve oblíbenou látkou pro kombinační postupy pro nízkou toxicitu, dnes se prakticky neužívá. Pro řadu dalších látek, jako je cyklofosfamid, doxorubicin, mitomycin C, hydroxyurea není dostatečně přesvědčivých údajů o jejich účinnosti.

Kombinační postupy zlepšily léčebné výsledky chemoterapie pokročilých nádorů jen omezeně. Byla studována celá řada kombinací. V následující tabulce jsou uvedeny kumulativní výsledky prvních kombinací bez cisplatinu.

Tab. 2: Kombinace cytostatik v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (10).

	medián remisí:
bleomycin + cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil	45% (11–69%)
vincristin + bleomycin + metotrexat	36,6% (25–54%)
metotrexat + 5-FU	49% (16–100%)

Tab. 3: Kombinace s cisplatinou v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku.

	medián remisí:
cisplatina + bleomycin	25,7% (13–55%)
cisplatina + doxorubicin + cyklofosfamid	43,5% (7–64%)
cisplatina + vincristin + bleomycin	38,1% (30–50%)
cisplatina + bleomycin + metotrexat	58,8% (27–100%)
cisplatina + bleomycin + vinblastin	50% (45–63%)
cisplatina + ifosfamid	66%

Kombinace *cisplatinu* + *5-fluorouracil* je považována za nejúčinnější. V řadě doporučených postupů je vedena jako „golden“ standard, při rozsahu odpovědi 20–70%. Přidání leukovorinu vedlo dle některých prací ke zvýšení účinnosti, ale bez dopadu na prodloužení přežití. Studie fáze II a III prokázaly, že kombinace cisplatinu + 5-FU je ekvivalentní kombinaci karboplatinu + 5-FU, když poslední se vyznačuje menší toxicitou a snadnějším podáním.

Tab. 4: Kombinace s cisplatinou a 5-fluorouracilem v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (11).

	medián remisí:
cisplatina + 5-FU	45% (11–75%)
karboplatina + 5-FU	80%
cisplatina + 5-FU + FA	56%
cisplatina + bleomycin + 5-FU	50%
cisplatina + 5-FU + bleomycin + metotrexat	63%
cisplatina + 5-FU + interleukin	35%
cisplatina + 5-FU + interferon	30%

Z 29 randomizovaných studií různých dvojkombinací žádná neprokázala prodloužení přežití nemocných. Na základě těchto zjištění lze konstatovat:

- cisplatinou v konvenčních dávkách je v monoterapii dosahováno v průměru 30% remisí
- kombinace standardních cytostatik mírně zvýšily procento remisí, ale neovlivnily významným způsobem délku přežití
- žádná z 12 randomizovaných studií neprokázala lepší výsledky než cisplatina samotná

Během posledních 10 let byla uvedena do klinické praxe nádorů oblasti hlavy a krku řada nových látek.

Tab. 5: Nové látky v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku (6).

paclitaxel	40% medián objektivních remisí
docetaxel	27%
topotecan	22%
gemcitabin	13%
irinotecan	24%
vinorelbin	22%

Paclitaxel se v současné době považuje na základě prezentovaných výsledků za jednu z neúčinnějších a nejužitečnějších látek v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku. ECOG prezentovala závěry ze dvou studií fáze II s 35 a 40% objektivních remisí dosažených u nemocných s pokročilým, recidivujícím, metastazujícím, místně inkurabilním onemocněním. 1leté přežití bylo v 33%, s mediánem přežití 9.2 měsíce (12). Paclitaxel je od uvedení cisplatiny další látkou, kterou je dosahováno nadějných léčebných výsledků, a mohla by vést k prodloužení přežití.

Forastierová zaznamenala ve studii fáze II 43% OR u 28 hodnotitelných dosud neléčených nemocných, 41% OR bylo dosaženo u již dříve ozařovaných pro lokoregionální recidivu a 57% remisí u metastatického onemocnění. Jednoleté přežití bylo zaznamenáno u 33% léčených nemocných (12).

Docetaxel. Catimel prezentoval studii s 37 pacienty s recidivujícím onemocněním, s 37% objektivních remisí (13) Dreyfus použil přípravek v léčbě pokročilých, inkurabilních nebo metastazujících nádorů oblasti hlavy a krku. Ze 29 hodnotitelných nemocných dosáhl 45% remisí (14). Ebihara udává objektivní remisí u 7 ze 23 léčených nemocných (15). Ve studii EORTC byla popsána objektivní remise u 12 z 37 léčených nemocných s místní recidivou nebo lokálně pokročilým nádorem (16).

Vinorelbin. K hodnocení účinnosti monoterapie byly provedeny 4 studie fáze II. EORTC (Oliveira 1997) použil dávky 30 mg/m² týdně u recidivujících nádorů po předchozím ozáření, když u 33 pacientů bylo dosaženo v 21% objektivních remisí (17). Canfield podal stejnou dávku a uvádí 11% remisí ze 37 léčených nemocných (18).

Topotecan. Údaje o topotecanu pramení ze dvou studií. Ve studii organizované SWOG (1996) nebyl zaznamenán žádný efekt u 29 sledovaných nemocných (19). Robert (1997) ze 22 pacientů také jen 4,5% remisí (20).

Gemcitabin. I o tomto přípravku existuje zatím relativně málo údajů. Catimel referuje o 13% remisí ze 54 již dříve předléčených nemocných (21). Vyšší % remisí bylo dosaženo kombinací s dalšími cytostatiky. Hitt zaznamenal kombinací gemcitabin a cisplatina 22,7% celkových remisí (22). Khwaja stejnou kombinací dosáhl 22,5 remisí (23). Fountzilás studoval kombinaci gemcitabin + paclitaxel a zaznamenal 41% remisí u 24 nemocných (24). Nejlepších výsledků dosáhl Pai trojkombinací gemcitabin, ifosfamid a cisplatina – 71,4% remisí (25). V kombinaci s radioterapií bylo referováno o výrazné toxicitě, i když bylo dosaženo zajímavých výsledků. Eisbruch udává dosažení sedmi CR z 8 sledovaných nemocných (26). Wildfang dosáhl 60,6% u 33 hodnotitelných nemocných (27). Benasso podával současně s radioterapií kombinaci gemcitabin + cisplatinu (28). Humerickhouse hodnotil kombinaci gemcitabin, 5-FU a paclitaxel + radioterapie = 60,7 % remisí (29)

Především paclitaxel byl zařazen do **kombinačních postupů** s 54 – 73% dosažených remisí.

Kombinace paclitaxelu s karboplatinou se stala středem zájmu pro výraznou klinickou aktivitu a nepřekrývající se toxicitu.

Tab. 6: Kombinace paclitaxel + karboplatina v léčbě pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

paclitaxel + karboplatina:	20 pts	45% remisí	Yeo	1998 ³⁰
	31	72%	Tan	1998 ³¹
	17	33%	Qamar	1998 ³²
	27	41%	Junor	1999 ³³
	35	23%	Samantas	1997 ³⁴

Tab. 7: Další kombinace cytostatik v léčbě nádorů hlavy a krku.

paclitaxel + cisplatina	43 pac	33% remisí	Onat	2000 ³⁵
paclitaxel HD + cisplatina	99	34%	Forastiere	1997 ³⁶
paclitaxel LD + cisplatina	98	35%	Forastiere	1997 ³⁶
paclitaxel + 5-FU + cisplatina	22	75%	Gadgeel	1998 ³⁷
paclitaxel + 5-FU + cisplatina	18	30%	Benasso	1997 ³⁸
paclitaxel + 5-FU + cisplatina	7	5 pac	Hussain	1997 ³⁹
paclitaxel + 5-FU + karboplatina	13 pac	69% remisí	Hainsworth	1997 ⁴⁰
paclitaxel + ifosfamid + cisplatina	52 pac.	58%	Shin	1998 ⁴¹
paclitaxel + ifosfamid + karboplatina	56	57%	Shin	2000 ⁴²
docetaxel + cisplatina	18	72%	EORTC	1997 ⁴³
docetaxel + cisplatina + 5-FU	16	60%	Janinis	1997 ⁴⁴
vinorelbin + cisplatina + 5-FU	80	55%	Gebbia	1995 ⁴⁵
docetaxel + 5 FU	63	27%	Tubiana	2000 ⁴⁶
gemcitabin + cisplatina	15	22%	Khwaja	2000 ²³
gemcitabin + cisplatina	22	22,7%	Hitt	1998 ²²
gemcitabin + paclitaxel	24	41%	Fountzilás	1999 ²⁴
gemcitabin + ifosfamid + cisplatina	21	71,4%	Pai	1999 ²⁵
docetaxel + vinorelbin	27	44%	Airolti	1999 ⁴⁷

NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Standardní léčbou pro pokročilé, resektabilní nádory oblasti hlavy a krku je chirurgie s následným ozářením. Vyléčeno však může být méně než 30% těchto nemocných, ti kteří přežijí, jsou postiženi často výraznou morbiditou díky kosmetickým a funkčním negativním následkům léčby. Proto se hledá, jak zlepšit léčebné výsledky a kvalitu života léčených nemocných s eventuálním zachováním funkce nebo orgánů.

Koncepce neoadjuvantní chemoterapie byla a je u nádorů oblasti hlavy a krku extenzivně studována více než 15 let. Představuje podání několika cyklů chemoterapie u dosud neléčených nemocných s lokálně pokročilým nádorem. Po aplikaci chemoterapie je hodnocen výsledek a nemocní jsou dále předáni k chirurgii s kurativním záměrem, nebo k radioterapii. Tento postup vyžaduje týmovou spolupráci a plán léčby stanovený v době diagnózy.

Racionálnost použití chemoterapie před radioterapií je založena na matematickém modelu buněčné kinetiky a získané lékové rezistence uvedené Skipperem, Schabelem a dalšími autory. Neoadjuvantní podání je zdůvodněno:

- snadnějším dopravením účinné látky k nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní
- včasná chemoterapie může snížit výskyt rezistentních klonů
- zmenšení nádorové nálože může mít za následek méně extenzivní chirurgický výkon
- zmenšení nádorové nálože představuje příznivější situaci pro následující radioterapii
- časná eradikace mikrometastáz
- lepší tolerance chemoterapie u dosud neléčeného nemocného

Všechny tyto faktory by měly přispět k lepší lokoregionální kontrole nádoru. Přístup má ovšem i řadu nevýhod, jako je toxicita cytostatik, prodloužení léčby, vyšší náklady léčby. Je zde i nebezpečí, že chemoterapií nepostižené rezistentní buňky se budou dále množit a sníží možnost vyléčení.

Záměry neoadjuvance jsou z klinického hlediska jasné: prodloužení přežití a zachování orgánových funkcí. Neoadjuvance zatím nepřinesla výrazný benefit u lokálně pokročilých, neresektabilních nádorů. Nadějných výsledků je dosahováno u nádorů resektabilních, se záměrem orgánové prezervace, zvláště v kombinaci se současnou radioterapií. První klinické studie neoadjuvance, které použily jedno nebo dvě cytostatika, většinou metotrexat, bleomycin nebo cisplatinu, měly CR nižší než 5%. Až Randolph (1970) dosáhl 71% objektivních odpovědí, z toho 20% kompletních při podání cisplatinu a bleomycinu. Jeho výsledky byly potvrzeny dalšími autory (48).

Úspěchem bylo uvedení kombinace cisplatinu + 5-fluorouracilu. Studie Wayne State Univ v r. 1980 dosáhla 88% objektivních remisí, z toho 19% CR dvěma cykly, a třemi cykly 93% remisí a 54% CR (49). Následovala řada studií s alternací režimů, dalších cytostatik a dávek, ale lepších výsledků již nebylo dosaženo. Režim se stal standardní se souhrnnými výsledky: CR 23–54%, objektivní remise 63–98% (dle jiných údajů 73–94%). Tento režim je považován za základní u dosud neléčených nemocných.

Co přinesly první studie neoadjuvance:

- vysoké procento objektivních remisí
- kompletní remise v rozsahu 20 až 50%
- kompletní remise korelovaly s dobrou prognózou a příznivou odpovědí následující radioterapie
- neoadjuvance neovlivnila nepříznivě další místní terapii
- nemocní s CR měli výrazně lepší prognózu než ostatní.

Tab. 8: Přehled studií neoadjuvantního podání kombinace cisplatinu + 5-fluorouracilu.

Kish	1982 50	26 pac	88% remisí
Kish	1982 51	85	93
Joveniaux	1984 52	40	38
Scherpe	1984 53	30	57
Verweij	1984 54	76	66
Dasmahapatra	1985 55	19	84
Amrein	1985 56	31	84
Clark	1986 57	53	73
Thyss	1986 58	103	83
Khojasteh	1987 59	8	63
Toohill	1987 60	27	86
Jacobs	1987 61	30	83
Martin	1989 62	37	68
Paccagnella	1990 63	110	70
VA Larynx	1991 64	117	98

Tab. 9: Kombinace na základě cisplatinu + 5-fluorouracilu.

Greenberg	1987 65	cisplatinu + 5-fluorouracil + allopurinol	33 pac	100% obj. remisí
Vokes	1989 66	cisplatinu + 5-fluorouracil + metotrexat	34	88%
Vokes	1990 67	cisplatinu + 5-fluorouracil + leukovorin	29	90%
Dreyfuss	1990 68	cisplatinu + 5-fluorouracil + leukovorin	35	80%
Vokes	1991 69	cisplatinu + 5-fluorouracil + IFN	20	100%

Zůstala otevřená otázka zlepšení kvality života a snížení morbidit. Odpověď je rozčarující. Ve 40 randomizovaných studiích nebylo možno prokázat pozitivní přínos neoadjuvance ve smyslu prodloužení přežití. Tyto studie srovnávaly sekvenční chemoterapie + radioterapie versus samotná radioterapie, nebo chirurgie +/- následná radioterapie versus neoadjuvance a stejný další postup. Při analýze těchto studií byla vyslovena závažná kritika kvality těchto studií:

- malý počet nemocných ve studiích
- použití relativně neúčinných režimů
- hodnocen byl vysoce heterogenní materiál a s rozdílnými lokalizacemi nádorů

- v řadě studií byl podán malý počet chemoterapeutických cyklů
- počet dosažených kompletních remisí byl extrémně nízký
- v některých pracích byli zahrnuti i nemocní s neresektabilními nádory

To vše může hrát významnou roli negativních výsledků těchto studií. Závěry neoadjuvantních studií přidaly další informace o neoadjuvanci:

- neoadjuvantní chemoterapie, včetně kombinace cisplatinu + 5-fluorouracilu, nepřinesla prodloužení přežití nemocných s lokoregionálně pokročilými nádory
- bylo zaregistrováno snížení výskytu vzdálených metastáz
- sekvenční chemo a radioterapie nejsou zkříženě rezistentní, tj. buňky, které přežijí cisplatinu, budou zřejmě i rezistentní na radioterapii
- je tedy konsekvencí těchto zjištění, že výše zmíněné kombináční postupy nemohou být postupem standardním u typického onemocnění s místně pokročilým nádorem.

Neoadjuvance zůstala předmětem intenzivního výzkumu a po uvedení nových cytostatik se opět pozornost zaměřila na tento postup.

Tab. 10: Kombinace nových cytostatik v neoadjuvantním podání u nádorů oblasti hlavy a krku.

		počet pacientů	% remisí	% CR
Schwartz 1997 70	paclitaxel + karboplatina	20	74%	20%
Sivamsailam 1997 71	paclitaxel + karboplatina	22	82%	
Dang 1998 72	paclitaxel + karboplatina	20	95%	53%
Bouillet 1999 73	paclitaxel + karboplatina	14	79%	
Vokes 2000 74	paclitaxel + karboplatina	58	82%	
Hsiung-Stripp 2000 75	paclitaxel + karboplatina	42	T4 74%	
			T2-3 92%	
Papadimitrakopoulou 2000 76	paclitaxel + karboplatina + ifosfamid	43	82%	
Hainsworth 2000 41	paclitaxel + karboplatina + 5-FU	13	80%	
Rosen 2000 77	paclitaxel + 5-FU + hydroxyurea	81	86%	
Junor 1999 33	paclitaxel + karboplatina	24	33%	
Schwartz 1999 78	paclitaxel + karboplatina	20	73%	20%
Dunphy 1997 79	paclitaxel + karboplatina	26	54%	

Nyní probíhá několik srovnávacích studií, ve kterých je zájem sledování ovlivnění přežití. Kombinace paclitaxel + karboplatina je rovněž studována u nádorů neresektabilních a recidivujících. Zařazení chemoterapie nebo chemoradioterapie jako indukce u pokročilých nádorů (T3–4) je výraznou revizí dosavadních léčebných postupů (1, 3, 4, 5).

Závěry neoadjuvance:

- neoadjuvantní podání cytostatik může vést u lokoregionálně pokročilých nádorů k výrazné nádorové regresi v 60 až 90%, z toho v 20 až 50% ke kompletní remisi
- nemocní s kompletní remisí mají naději na delší přežití než ostatní
- k dosažení efektu chemoterapie je nutno podat nejméně 3 cykly
- lze předpokládat, že ti nemocní, kteří reagovali pozitivně na chemoterapii, budou podobně reagovat i na následnou radioterapii
- pro nemocné, u kterých chemoterapií bylo dosaženo CR, je následující radioterapie dostačující
- neoadjuvantní chemoterapie nezvyšuje komplikace chirurgické a radiační léčby
- důležitými prognostickými faktory jsou klasifikace dle TN a typ použité chemoterapie. Věk, lokalizace nádoru, TN a odpověď na chemoterapii jsou důležitými prediktory přežití
- pokud je chemoterapie součástí kombináčního léčebného přístupu, má evidentně vliv na snížený výskyt vzdálených metastáz

- kombinace cisplatina + 5-FU, stále uváděna jako golden standard, vykazuje sice vysoké procento objektivních remisí, ale neovlivňuje délku přežití
- nové kombinace, především paclitaxel + karboplatina, přínášejí nejen vysoké procento remisí, ale jsou již i v prvé úda- je o možném ovlivnění přežití
- délka přežití a kvalita života (zachování orgánu) by měly být považovány za cíl dalších studií.

Názor NCCN je, že optimální léčba nemocných by měla probíhat v rámci klinických studií. Proto by nemocní léčení neoadjuvancí měli být léčeni dle doporučeného protokolu a výsledky pravidelně vyhodnocovány.

ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

Adjuvantní chemoterapie se záměrem eradikace vzdálených mikrometastáz nebyla u nádorů oblasti hlavy a krku systematicky studována. Bylo provedeno jen několik málo studií fáze II, z nichž dvě použily kombinaci cisplatina + 5-FU. Byl zdůrazněn možný benefit pro nemocné s vysokým rizikem. Ze 7 randomizovaných studií ale žádná neprokázala signifikantní rozdíly přežití. Dle některých autorů by adjuvantní chemoterapie, po předchozí chirurgické a radioterapeutické léčbě, mohla být užitečná pro některou podskupinu nemocných, jako dutina ústní, zvláště s malou nádorovou náloží a pro ty nemocné, kde bylo dosaženo výrazného efektu neoadjuvantní chemoterapie. Také velká studie Intergroup se 442 zařazenými nemocnými, která hodnotila skupinu nemocných léčených chirurgií a radioterapií versus neoadjuvantní chemoterapií s cisplatinou + 5-FU a chirurgie + radioterapie, nepřinesla rozdíly v přežití nebo délce bezpříznakového období. Pouze u podskupiny nemocných zvýšeného rizika byl zaznamenán menší výskyt vzdálených metastáz a zlepšení přežití (80).

Snad zařazení nových cytostatik do adjuvance přinese pozitivní výsledky.

NEOAJUVANTNÍ A ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

V několika studiích byla použita v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku jak neoadjuvance, tak postoperativní adjuvantní chemoterapie. Skupina HNCP randomizovala 462 pacientů do tří skupin: neoadjuvance + standardní lokální terapie, neoadjuvance + standardní místní terapie + adjuvance a samotná standardní terapie. Indukce byla provedena kombinací cisplatina + bleomycin, následovaná resekci a radioterapií ve všech skupinách. Skupina s adjuvancí dostala 6 cyklů cisplatiny v měsíčních intervalech. Rozdíly v DFI a ST za 5 let mezi jednotlivými skupinami nebyly zjištěny. Pouze ve skupině s adjuvancí byl menší výskyt vzdálených metastáz. Při další podrobné analýze byly zjištěny rozdíly údaje přežití pro některé podskupiny: dutina ústní, léze T1 a T2, a N1 N2. Studie byla ovšem kritizována pro nevhodný režim chemoterapie, pouze jeden cyklus neoadjuvance (81).

Někteří autoři doporučují adjuvanci u těch, kteří významně odpověděli na neoadjuvanci. Ervin a spol. randomizovali 46 pac: jedna skupina dostala neoadjuvanci + standardní léčbu + adjuvanci, druhá skupina byla bez adjuvance. DFI za dva roky byl 76% versus 41% ve prospěch nemocných, kteří vykázali parciální remisi po neoadjuvanci (82). V dalších 6 randomizovaných studiích, které použily různé režimy při indukci a adjuvanci, nebyly zjištěny významné rozdíly v DFI nebo celkovém přežití.

KONKOMITANTNÍ CHEMO-RADIOTERAPIE

Neresektabilní nádory oblasti hlavy a krku byly léčeny dříve pouze radioterapií. V posledních letech se ale prosazuje názor, podpořený řadou randomizovaných studií, prosazující v této indikaci kombinaci chemoterapie podané současně s radioterapií. Ve většině prací je zdůrazněno zlepšení bezpříznakového období a celkového přežití při použití tohoto přístupu, i když někdy za cenu zvýšené toxicity.

Mezi radioterapií a cytostatiky je při konkomitantním použití

řada interakcí, které zvyšují jejich efekt na rozdíl od použití sekvenčního. Mechanismus působení je založen na rozdílném účinku cytostatik a záření na subpopulace nádorových buněk, jako hypoxické buňky, rozdíly pH v nádorových buňkách, rozdíly v distribuci v buněčném cyklu, mechanické faktory vedoucí k reoxygenaci hypoxických buněk. Dále je významná inhibice oprav škod způsobených radiací, buněčná synchronizace nebo eliminace vrozené rezistence. Současné použití radioterapie a chemoterapie je atraktivní, když zvážíme, že 60% nových karcinomů oblasti hlavy a krku představují místně pokročilá, ale dosud nemetastazující onemocnění. Teoreticky může přidání chemoterapie k radioterapii zvýšit protinádorovou účinnost několika cestami. Především možnou eradikací mikrometastáz, některé látky mají radiosenzibilní vlastnosti a akcentují účinek radioterapie.

Klinické studie kombinující chemoterapii s konkurentní radioterapií se v poslední době staly předmětem četných studií. V prvních studiích chemo-radioterapie byly použity především cisplatina, karboplatina, 5-fluorouracil a mitomycin C.

Radioterapie v kombinaci s monoterapií

MITOMYCIN C byl studován v řadě prací Yale University. Má toxický účinek na hypoxické buňky, které jsou typicky radiorezistentní. Do studie bylo zařazeno 117 pacientů, kteří dostali standardní radioterapii 70 Gy nebo stejnou radioterapii + současně podání mitomycinu C, den 5 a 47. Pětileté přežití bylo 74% versus 51% ve prospěch kombinačního postupu. Vyšší hematologická toxicita byla ve skupině kombinované léčby, ale jen 11% mělo toxicitu 3. nebo 4. stupně (83).

5-FLUOROURACIL: ve dvou randomizovaných studiích byla srovnávána radioterapie s 5-FU podávaným současně s radioterapií. U obou studií byly potvrzeny lepší výsledky pro kombinační postup. V Barceloně bylo zařazeno do studie 577 pacientů, první skupina byla léčena pouze radioterapií, ve druhé dostávali nemocní navíc 5-FU 250 mg/m² každý druhý den, celkem 15 x. Výsledky za 10 let: DFI 37% versus 17% a přežití 42% versus 17% ve prospěch kombinace. Hodnoty toxicity byly v kombinační skupině zvýšeny jen mírně (84).

V trialu NCI Kanada bylo léčeno 175 pac. V kombinačním postupu dostávali pacienti 5-FU 120 mg/m² po 3 dny, první a třetí týden. Třileté hodnoty: DFI 40% versus 28% a přežití 33% versus 25% ve prospěch kombinace (85).

Intergroup trial sledoval účinek kombinace radioterapie a cisplatiny u pokročilého nasofaryngeálního karcinomu. Nemocní byli léčeni buď pouze zářením, nebo současně se zářením dostávali cisplatinu v dávce 100 mg/m² ve 3 cyklech. Po ukončení kombinované terapie pacienti dostali ještě 3 cykly kombinace cisplatina + 5-FU. 3 leté přežití bylo 78% versus 47% ve prospěch kombinace (86).

CISPLATINA. Byla studována jako radiosenzibilans. Žák a Drobník jako první popsali zvýšenou radiační cytotoxicitu v přítomnosti cisplatiny u myších nádorů (87). V 8 studiích s 359 nemocnými bylo dosaženo kombinovanou terapií 67,5% remisí, v rozsahu 47 – 84%.

Tyto a další studie potvrdily lepší výsledky dosažené kombinačním postupem, i když byly doprovázeny vyšší toxicitou.

Radioterapie v kombinaci s polychemoterapií

V pěti zásadních studiích byla sledována účinnost kombinace 5-FU + cisplatina podané současně s radioterapií. Všechny studie prokázaly výrazně lepší výsledky kombinačního postupu.

Tab. 11: Srovnávací studie chemoterapie + radioterapie versus radioterapie.

Studie	francouzská ⁵	německá ⁸⁸	Intergroup ⁸⁶	Duke University ⁸⁹
místní kontrola	66 v 42%	35 v 17%	NR	70 v 44%
bezpříznakový	42 v 19%	NR	69 v 24 %	60 v 40%
interval přežití	52 v 31%	49 v 24%	78 v 47%	47 v 28%
mucositis	67 v 36%	38 v 16%	NR	77 v 75 %

Závažné je hodnocení meta-analýzy 63 randomizovaných studií, které srovnávaly lokoregionální léčbu se stejným postupem + chemoterapie. Chemoterapie byla podávána v 8 studiích adjuvantně, v 31 neoadjuvantně a ve 26 konkurentně. Tyto studie byly prováděny v době od roku 1965 do roku 1993 a představovaly údaje od 10717 nemocných. Absolutní benefit pětiletého přežití prokázaly pouze studie, kde chemoterapie byla podávána konkurentně s radioterapií (90). Léčebný pokrok dosažený výše uvedenými studiemi byl podnětem k integraci nových účinnějších cytostatik s radiosenzibilizujícím efektem do kombinovaných postupů. Byl to především PACLITAXEL, který prokázal radiosenzibilizující efekt. Interferuje s fází G2/M, která je nejvíce radiosenzitivní fází buněčného cyklu. Jeho působení je ale komplexnějšího charakteru. Je známo, že nádory s mutacemi p53 mají změnou odpověď na radio a chemoterapii. Ideální přípravek by mohl aktivovat v těchto buňkách apoptózu. Studie in vitro prokázaly, že paclitaxel je schopen aktivovat apoptózu v nádorových buňkách s p53 mutací i bez ní. In vitro a in vivo studie prokazují, že paclitaxel zvyšuje radiační senzitivitu nádorových buněk reoxygenací relativně radiorezistentních hypoxických buněk (91).

Tab. 12: Paclitaxel + současná radioterapie u pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

Amrein	1999 ⁹²	8 pac	OR 100%
Marmioli	1999 ⁹³	12	100%
Machtay	1999 ⁹⁴	13	92%
Tishler	1999 ⁹⁵	14	93%
Becker	1998 ⁹⁶	15	67%
Kroog	1998 ⁹⁷	16	75% CR
Doyle	2000 ⁹⁸	24	87%
Wang	2000 ⁹⁹	10	100%
Fehér	2000 ¹⁰⁰	31	83%
Becker	2000 ¹⁰¹	16	81%
Amrein	2000 ¹⁰²	17	95% + Ethyol

Několik studií hodnotilo kombinaci více cytostatik v konkurentním podáním s radioterapií.

Tab. 13: Paclitaxel + cisplatina (karboplatina) + konkurentní radioterapie v léčbě pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku.

Haas	1999 ¹⁰³	paclitaxel + karboplatina	60 pac.	73% CR
Chougule	1999 ¹⁰⁴	paclitaxel + karboplatina	33	90% OR
Tan	1999 ¹⁰⁵	paclitaxel + cisplatina	7	71% CR
Duffy	1999 ¹⁰⁶	paclitaxel + cisplatina	22	55% OR
Bahri	2000 ¹⁰⁷	paclitaxel + karboplatina	22	77% OR
Bouillet	2000 ¹⁰⁸	paclitaxel + karboplatina	29	72% OR
Becker	2000 ¹⁰⁹	paclitaxel + cisplatina	15	85% OR
Bhupalam	2000 ¹¹⁰	paclitaxel + karboplatina	14	100% OR
Wanebo	1999 ¹¹¹	paclitaxel + karboplatin	38	100% OR
Benasso	1998 ¹¹²	gemcitabin + cisplatina (+ cis/FU adj)	13 10/13	1 rok ST
Humerickhouse	2000 ¹¹³	paclitaxel gemcitabin 5- FU	16	10/16 OR

Mukositida byla jedinou morbiditou limitující podání. Byly prezentovány první randomizované studie.

Tab. 14: Randomizované studie.

Adelstein	2000 ¹¹⁴	radioterapie versus radioterapie + cisplatina versus radioterapie + cisplatina/5 FU	295 pac	5 let	20% OR 37% 29%
Wolden	2000 ¹¹⁵	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie			89% 76%
Chan	2000 ¹¹⁶	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie	320 pac		89% 62%
Al Sarraf	2000 ¹¹⁷	nasofarynx radioterapie + cisplatina versus radioterapie + cisplatina + FU		5 let	37% 68%

Všichni nemocní s místně pokročilým nádorem oblasti hlavy a krku, kteří jsou schopni tolerovat agresivnější terapii, by měli být léčeni současně aplikovanou chemo + radioterapií. Studie srovnávající účinek kombinace proti samotné radioterapii prokázaly jednoznačně určitý přínos kombinálního postupu. Benefit byl manifestován jako prodloužení přežití, prodloužení období bez známek progresu, zlepšenou místní kontrolou. Studie se ovšem značně odlišovaly v charakteru populace nemocných, kteří měli neresekovatelnou chorobu. Také chemoterapie byla odlišná, od monoterapie až po různé kombinace. Radioterapie byla použita ve standardní frakcionaci nebo akcelerované frakcionaci.

Paclitaxel byl ve většině studií použit v režimu týdenního podání. Účinnost týdenního podání cytostatik, zvláště paclitaxelu, je v současné době intenzivně studována. Odpovídá koncepci „dose-dense“ dle modelu Norton – Simon (118). Dle tohoto modelu lepších léčebných výsledků může být dosaženo pouze, když buňkám nádorové populace bude zabráněno v opětném růstu. Eskalace dávek ovšem nemusí být nejlepší cestou k dosažení tohoto cíle, lepší metodou je zvýšení denzity dávek. Týdenní režim podání cytostatik uvedený Seidmanem a Nortonem je vhodnou metodou vedoucí ke zvýšení kumulativní expozice účinné látky. Koncepce „dose-dense“ je založena na cytokerinických předpokladech, že trvalá kumulativní expozice na účinnou látku může zvýšit léčebný účinek, mimo jiné tím, že zabrání opětnému růstu rezistentních klonů (119). Paclitaxel je pro své radiosenzibilizující vlastnosti a nízkou toxicitu vhodnou látkou pro režim současného podání chemo a radioterapie. Dosud publikované práce tento předpoklad potvrdily.

Na základě četných klinických studií je možno vyjádřit předběžné závěry.

Kombinace paclitaxel + platina je účinnou v neoadjuvanci před definitivní léčbou, ať chirurgickou nebo radioterapií. Současné podání paclitaxelu a radioterapie je intenzivně studováno a je považováno za významný pokrok v léčbě pokročilých forem nádorů oblasti hlavy a krku.

INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE NÁSLEDOVANÁ KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIÍ

Výše uvedené studie účinnosti konkomitantní chemo-radioterapie u místně pokročilých nádorů poukázaly na zvýšenou lokoregionální účinnost ve srovnání se samotnou radioterapií, i když někdy za cenu zvýšené toxicity. Proto byla navržena strategie indukční chemoterapie následovaná konkomitantní chemoradioterapií. Koncepčně tento postup umožní podání plné systémové dávky chemoterapie, zvýšenou možnost kontroly mikrometastáz, včasný zákrok u těch nemocných, kteří nebudou na léčbu reagovat. Při použití radiosenzibilizujících cytostatik lze předpokládat potencování účinku radioterapie. Odpověď na indukční léčbu je rovněž prediktorem efektu další terapie. Je dosti důkazů k přijetí této léčebné strategie.

Tab. 15: Indukční chemoterapie paclitaxel + karboplatina, následovaná konkomitantní chemoradioterapií.

		počet pacientů	% remisí v indukci	dávka paclitaxelu mg/m ² v indukci	dávka paclitaxelu mg/m ² v konkomitanci
Machtay ¹²¹	1999	22	91	200	30–50
Bouillet ¹⁰⁸	1999	20	79	175	20
Ready ¹²²	2001	18	77	136,5	40
Reid ¹²³	2001	21	97	40	40
Gray ¹²⁴	2001	103	90	200	50
Javier ¹²⁵	2001	21	95	175	40

ZÁVĚR

V průběhu posledních let došlo k určitému posunu hodnocení chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku. Do léčebného algoritmu pro agresivnější nádory je zařazována chemo-radioterapie, a to jak v indukci tak postoperativně. V léčbě reci-

divujícího a metastatického onemocnění se uplaňují nové kombinace se zařazením nových cytostatik. NCCN doporučuje, aby všichni nemocní s nádory hlavy a krku, zvláště léčení chemoterapií, byli zařazeni do klinických studií a jejich výsledky

pravidelně hodnoceny. Další údaje mohou být nápomocny k vytvoření úspěšnějšího algoritmu. Použití konkomitantní chemo a radioterapie představuje v současné době výrazný pokrok v léčbě solidních nádorů (120).

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network, Inc., Practice Guidelines, version 2000
2. Khuri F.R., Shin D.M., Glison B.S. et al.: Treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: current status and future directions. *Seminars in Oncology* 2000; 4 (Suppl 8), 25–33
3. Brizel D.M.: Management of Advanced Head and Neck Cancer With Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy: Improvement in Efficacy and Toxicity Management Strategies. ASCO Educational Book 2000; 219–225
4. Wendt T.G., Grabenhauer G.G., Rödel C.M. et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer. A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318–1324
5. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al.: Randomized study comparing radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stage III and IV oropharynx carcinoma (ARCORO) Preliminary results of the 94.01 study from the French Group of Radiation Oncology for Head and Neck Cancer (GORTEC). *Proc ASCO* 1998; 17: 358a, Abst 1484
6. Khatatab J., Urba S.G.: Chemotherapy in head and neck cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999; 13: 753–768
7. Browman G., Cronin L.: Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994; 21: 311–319
8. Lippman S.M., Shin D.M.: Single and Combination Chemotherapy for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Adv in Oncol* 2000; 14,3: 16–23
9. Clayman G.L., Lippman S.M., Laramore et al.: Head and Neck Cancer. In: *Cancer Medicine*, J.F. Holland, R.C. Bast Jr, D.L. Morton et al., editors. Williams & Wilkins, Baltimore 1997
10. Vokes E.E.: Head and Neck Cancer. In: *The Chemotherapy Source Book*, M.C. Perry editor, Williams & Wilkins, Baltimore 1997; 1083–1102
11. Al-Sarraf M., Hussein M.: Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41–53
12. Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D. et al.: Final report of a phase II evaluation of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (PA390). *Cancer* 1998; 82: 2270–2274
13. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V. et al.: Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994; 5: 533–537
14. Dreyfuss A.L., Clark J.R., Norris C.M. et al.: Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1672–1678
15. Ebihara S., Fujii H., Sasaki Y. et al.: A late phase II study of docetaxel (Taxotere) in patients with head and neck cancer. *Proc ASCO* 1997; 15: 399a, Abst 1425
16. Dunphy F.R.: Taxol Injection for the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. BMSO Product 1998
17. Oliveira J., Geoffrois L., Rolland F. et al.: Activity of Navelbin in lesions within previously irradiated fields in patients with metastatic and/or local recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCHNC): an EORTC-ECSCG study. *Proc ASCO* 1997; 16: 406a, Abst 1449
18. Canfield V.A., Saxman S.B., Kolodziej M.A. et al.: Phase II trial of vinorelbine in advanced or recurrent squamous cell carcinoma (SCCa) of the head and neck. *Proc ASCO* 1997; 16: 387a, Abst 1382
19. Smith R.E., Lew D., Rodriguez G.I. et al.: Evaluation of topotecan in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1996; 14: 403–407
20. Robert F., Soong S.J., Wheeler R.H. et al.: A phase II study of topotecan in patients with recurrent head and neck cancer: identification of an active new agent. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 298–302
21. Catimel G., Vermorken J. B., Clavel M. et al.: A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1996; 24 (Suppl 19): 28–32
22. Hitt R., Castellano D., Hidalgo M. et al.: Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998; 9: 1347–1349
23. Khwaja R., Langer C., Padavic K. et al.: Phase II evaluation of weekly cisplatin (CDDP) and gemcitabine (GEM) in the treatment (TX) of incurable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 2000; 19: A 1690
24. Fountzilas G., Stathopoulos G., Nicolaides C. et al.: Paclitaxel and gemcitabine in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer, a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999; 10: 475–478
25. Pai V., Mazumdar D., Park R. et al.: Gemcitabine with ifosfamide, cisplatin combination chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: A 1579
26. Eisbruch A., Shewach D.S., Urba S. et al.: Phase I trial of radiation concurrent with low-dose gemcitabine for head and neck cancer: high mucosal and pharyngeal toxicity. *Proc ASCO* 1997; 16: A 1366
27. Wildfang I., Raub M., Guner S.A. et al.: Low dose gemcitabine with radiotherapy in advanced head and neck and thyroid cancer, a new radiosensitizing approach. *Proc ASCO* 1997; 16: A 1445
28. Benassi M., Merlano M., Corvo R. et al.: Alternating/concomitant gemcitabine (GEM) Cisplatin (CDDP), and radiotherapy (RT) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). *Proc ASCO* 1998; 17: A 1552
29. Humerickhouse R., Haraf D., Brockstein B. et al.: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and paclitaxel with concomitant radiotherapy in recurrent or advanced head and neck cancer. *Cancer Investigation* 2000; 18 (Suppl 1) 32–33.
30. Yeo W., Carter D., Turner B.C. et al.: Combination Taxol and carboplatin for metastatic and/or locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO* 1998; Abs 1531
31. Tan E.H., Khoo K.S., Au W.: Phase II Trial of Paclitaxel and Carboplatin in patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Proc ASCO* 1998; Abst 1477
32. Qamar R., Martone B., Choudry A. et al.: Phase II evaluation of Paclitaxel in combination with Carboplatin in advanced head and neck squamous cell carcinoma, preliminary results. *Proc ASCO* 1998; Abst 1577
33. Junor E.J., Paul J., Robertson A.: Phase I dose finding study of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced or recurrent SQCC of the head and neck. *Proc ASCO* 1999; 1572
34. Samantas E., Skarlos D., Athanassiades A.: High dose Paclitaxel and Carboplatin in recurrent or metastatic head and neck cancer. A Phase II study. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Proc ASCO* 1997; Abst 1453
35. Onat H., Sakar B., Baybek S.E.: Preliminary Results of a Phase II Study of Paclitaxel and Cisplatin in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. *Proc ASCO* 2000; Abst 1694D
36. Forastiere A.A., Leong T., Murphy B. et al.: A phase III trial of high-dose paclitaxel + cisplatin + G-CSF versus low-dose paclitaxel + cisplatin in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative oncology Group. *Proc ASCO* 1997; 16: 384a, Abst 1367
37. Gadgeel S., Kucuk O., Ensley J. et al.: Combination of Cisplatinum, 5-fluorouracil and Paclitaxel in the Treatment of Patients With Advanced/Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Updated Results. *Proc ASCO* 1998; Abst 1515
38. Benasso M., Numico G., Merlano M. et al.: Phase I – II study of Taxol, cisplatin and fluorouracil in relapsed squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). *Proc ASCO* 1997; 16: 397q, Abst 1415
39. Hussain M., Salwen W., Kucuk O. et al.: Paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary report. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 19): 43–45
40. Hainsworth J.D., Meluch A.A., Greco F.A.: Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion 5-fluorouracil in the treatment of upper aerodigestive malignancies: preliminary results of phase II trial. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 19): 38–42
41. Shin D.M., Glisson B.S., Khun F.R. et al.: Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1325–1330
42. Shin D.M.: Taxol (paclitaxel) Injection-Based Treatment for Metastatic and Recurrent Head and Neck Cancer. BSMO Medical Education Services, 2000
43. Schöffski P., Wanders J., Catimel G. et al.: A promising regimen for treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: docetaxel and cisplatin. *Ann Oncol* 1996; 7 (Suppl 5): 79, SbSt 373P
44. Janinis J., Papadakou M., Panagos G. et al.: A phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) and nasopharyngeal carcinoma (NC). *Proc ASCO* 1997; 16: 402a, Abst 1436
45. Gebbia V., Testa A., Valenza R. et al.: A pilot study of vinorelbine on a weekly schedule in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1358–1359
46. Tubiana-Mathieu N., Genet D., Cupissol D. et al.: Final Results of Phase II Study with Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Docetaxel and 5-Fluorouracil. *Proc ASCO* 2000; Abst 1656
47. Airolidi M., Marchionatti S., Pedani F. et al.: Docetaxel + Vinorelbine in Recurrent Heavily Pre-treated Head and Neck Cancer Patients. *Proc ASCO* 1999; 18: Abst 1554
48. Randolph V.L., Vallejo A., Spiro R.H. et al.: Combination therapy of advanced head and neck cancer: induction of remission with diamminedichloroplatinum, bleomycin and radiation therapy. *Cancer* 1978; 41: 460

49. Al Sarraf M., Pajak T.F., Cooper J.S. et al.: Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41-53
50. Kish J.A., Drellichman A., Jacobs J. et al.: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
51. Kish J.A., Ensley J.F., Weaver A. et al.: Improvement of complete response rate to induction adjuvant chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 471-474
52. Joveniaux A., Caty A., Adenis L.: L'association de cisplatine et de 5-fluorouracil dans le traitement primaire des carcinomes évolués des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 1984; 71: 390
53. Scherpe A., Schroder M., von heyden H. W. et al.: Chemotherapie-ergebnisse mit cisplatin und 5-fluorouracil bei plattenepithelkarzinomen des kopf-hals-bereiches. *Onkologie* 1984; 7: 302
54. Verweij J., de Jong P.C., de Mulder P.H.M. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil in locally far-advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 420-424
55. Dasmahapatra K.S., Citrin P., Hill G.J., et al.: A prospective evaluation of 5-fluorouracil plus cisplatin in advanced squamous cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1486-1489
56. Amrein P.C., Witzman S.A.: Treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1632-1639
57. Clark J., Fallon B., Norris C. et al.: A randomized trial of two induction regimens for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results. *Proc ASCO* 1986; 5: 132
58. Thyss A., Schneider M., Santini J. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1986; 54: 755-760
59. Khojastel A., Reynolds R.D., Ruble K.: The comparison of two sequence-dependent schedules of 5-fluorouracil and cisplatin in head and neck cancer. *Proc ASCO* 1987; 6: 126
60. Toohill R.J., Anderson T., Byhardt R.W. et al.: Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 758
61. Jacobs C., Goffinet D.R., Goffinet L. et al.: Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. *Cancer* 1987; 60: 1178-1183
62. Martin M., Hazan A., Vergnes L. et al.: Randomized study of 5-fluorouracil and cis-platinum as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. A preliminary report. *Proc ASCO* 1989; 8: 175
63. Paccagnella A., Cavaniglia G., Zorat P.L. et al.: Chemotherapy before loco-regional treatment in stage III-IV head and neck cancer: Intermediate results of an ongoing randomized phase III trial. A GSTTC study. *Proc ASCO* 1990; 9: 173
64. VA Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690
65. Greenberg B., Ahmann F., Garewal H. et al.: Neoadjuvant therapy for advanced head and neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin: A phase I-II study. *Cancer* 1987; 59: 1860-1865
66. Vokes E.E., Moran W.J., Mick R. et al.: Neoadjuvant and adjuvant methotrexate, cisplatin, and fluorouracil in multimodal therapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1985; 7: 838-845
67. Vokes E. E., Schilsky R. L., Weichselbaum R. J. et al.: Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer. A clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8: 241-247
68. Dreyfuss A.L., Clark J.R., Wright J.E. et al.: Continuous- infusion high-dose-leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Intern Med* 1990; 112: 167-172
69. Vokes E., Weichselbaum R.R., Ratain M.J. et al.: PFL with escalating doses of interferon alpha-2B (IFN) as neoadjuvant chemotherapy for stage IV head and neck cancer (HNC): A clinical and pharmacokinetic analysis. *Proc ASCO* 1991; 10: Abst 10
70. Schwartz G., Hicks W., Omer J. et al.: Neoadjuvant paclitaxel and carboplatin for organ preservation in advanced SQCC of head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; Abst 1581
71. Sivasailam S., Aisner J., Castellanos P. et al.: Pilot trial of weekly carboplatin and paclitaxel combined with radiation therapy in patients with unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Proc ASCO* 1997; 16: Abst 1395
72. Dang T., Murphy B.A., Cmelak A.: Carboplatin and Taxol as induction therapy for locally advanced carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1998; Abst 1516
73. Bouillet T., Morere J.F., Depereau G. et al.: Phase II study of paclitaxel twice a week as radiosensitizer, after paclitaxel - carboplatin induction in stage III/IV head and neck carcinoma. *Proc ASCO* 1999; Abst 1559
74. Vokes E.E., Kies M.S., Rosen F.R. et al.: Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for stage IV Head and Neck cancer. An Attempt at Locoregional and Systemic Tumor Control. *Proc* 2000; Abst 1653
75. Hsiung-Sripp D.C., Machtay M., Robnett T.J. et al.: Induction Chemotherapy for T4 Oropharynx Carcinoma in a Prospective Multimodality Phase II trial. Partial Response is NOT Enough. *Proc. ASCO* 2000; Abst 1669
76. Papadimitrakopoulou V.A., Glison B.S., Khri F.R. et al.: Phase II Study of Induction Chemotherapy with Paclitaxel, Ifosfamid and Carboplatin in Patients With Locally Advanced Carcinoma of the Head and Neck. *Proc ASCO* 2000; Abst 1665
77. Rosen F.R., Brockstein E., Haraf D.: Multicenter randomized phase II study of 1 hour infusion paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea with concomitant hyperfractionated radiotherapy with or without erythropoietin for advanced, pharynx and larynx cancer. *Proc ASCO* 1999; Abst 1519
78. Schwartz G., Hicks W. Omer J.: Neoadjuvant paclitaxel and paraplatin chemotherapy in patients with operable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1997; Abst 1577
79. Dunphy F., Boyd J., Dunleavy T.: Paclitaxel, carboplatin in head and neck cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: (Suppl 19) 19-25
80. Laramore G., Scott C.B., Al-Sarraf H. et al.: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck. Report on Intergroup Stud 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 705
81. Head and Neck Contracts Program : Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1987; 60: 301
82. Ervin T. J., Clark R.J., Weichselbaum R.R. et al.: Analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987; 5: 10
83. Weissberg J.B., Son Y.H., Papac R.J. et al.: Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 3
84. Sanchiz F., Milla A., Torner J. et al.: Single fraction per day versus two fraction per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1347-1350
85. Browman G. P., Cripps C., Hodson D. I. et al.: Placebo controlled randomized trial in infusional fluorouracil during standard radiotherapy on locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2648-2653
86. Al-Sarraf M., LeBlanc, Giri P.G. et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317
87. Žák M., Drobnič J.: *Strahlentherapie* 1971; 142, 112-115
88. Wendt T. G., Grabenhauer G. G., Rödel C. M. et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324
89. Brizel D.M., Albers M.A., Fisher S.R. et al.: Hyperfractionated irradiation with and without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *A Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804
90. Bourhis J., Pignon J.P., Designe L. et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: locoregional treatment vs same treatment + chemotherapy. *Proc ASCO* 1998; 17: 386a, Abst 1486
91. Rosenthal D.I.: Combined Modality Treatment for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *BMS Oncology Medical Services*, June 2000
92. Amrein P.C., Wang C.C., McIntyre J. et al.: Preliminary report of phase I trial of concurrent Taxol and BID radiotherapy in patients with advanced stage squamous cell carcinoma of the head nad neck. *Proc ASCO* 1999; 18: 403a. Abst 1556
93. Marmiroli L., Ziccarelli P., Nardole L. et al.: Phase I dose-finding of infusional paclitaxel over three weeks and concomitant radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 408a. Abst 1577
94. Machtay M., Amiles V., Kligerman M.M.: A phase I trial of 96 hour paclitaxel infusion plus accelerated radiotherapy for unresectable head & neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44: 311-315
95. Tishler R.B., Bussed P.M., Norris C.M. Jr et al.: An initial experience 7-week continuous infusion paclitaxel with concurrent once-daily radiation therapy for locally advanced squamous carcinoma of head and neck: a phase I study. *Proc ASCO* 1999; 18: 397a. Abst 1534
96. Becker A., Buechele T., Sandner A. et al.: Reirradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck combined with simultaneous paclitaxel in a twice-a-week schedule (results of a phase I/II study). *Proc ASCO* 1998; 17: 402a. Abst 1551
97. Kroog G.S., Van Waes C., Thomas G. et al.: A pilot study of 120-hour paclitaxel with radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Proc ASCO* 1998; 17: 396a. Abst 1528
98. Doyle T., Devine P., Rosenthal D.I., et al.: A Phase I/II Trial of Accelerated Radiotherapy Plus Concurrent 96 Hour Paclitaxel Infusion for Unresectable Carcinoma of the Head and Neck. *Proc ASCO* 2000; Abst 1676
99. Wang R., Iganej S., Cosmatos H. et al.: Pilot Trial of Concurrent Low-Dose Weekly Paclitaxel and Radiotherapy in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *Proc. ASCO* 2000, Abst 1685
100. Feher O., Martins S.J., Lima C.A. et al.: Pilot Trial of Concurrent Chemoradiotherapy with Paclitaxel and Conventional Fractionated Irradiation in Advanced Unresectable Squamous Cell Head and Neck Carcinoma. *Proc ASCO* 2000; Abst 1694IJ
101. Becker A., Bloching M., Klautke G. et al.: Twice a Week Paclitaxel and Two Course Cisplatin Simultaneous with Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer. *Proc ASCO* 2000; Abst 1683
102. Amrein P.C., Wang C.C., McIntyre et al.: Preliminary report of a phase I trial of concurrent Taxol and BID radiotherapy in patients with advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc ASCO* 1999; 18: Abst 1556
103. Haas M.L., Suntharalingam M., Conley B.A. et al.: Radiation therapy with concurrent weekly carboplatin and paclitaxel in advanced stage unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Ther Radiat Oncol* 1999; 45 (suppl): 149, Abst 9
104. Chougule P.B., Akhtar M.S., Akerley W. et al.: Chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck cancer: a phase II study. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 58-63

105. Tan W., Tin-U C., Zellars R. et al.: Phase I study of weekly paclitaxel in combination with daily cisplatin a radiation in locally advanced head and neck, locally advanced non-small cell lung carcinoma, and esophageal carcinoma. Proc ASCO 1999; 18: 409a, Abst 1582
106. Duffy K., Rosvold E., Horwitz E. et al.: Phase I trial of concurrent hyperfractionated radiotherapy and daily cisplatin/paclitaxel in patients with recurrent or locally advanced upper aerodigestive malignancy. Proc ASCO 1999; 18: 401a. Abst 1551
107. Bahri S., Agarwala S. S., Cano E. et al.: Phase II Study of Weekly Carboplatin and Paclitaxel Concurrent With Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced Inoperable Carcinoma of the Head and Neck. Proc ASCO 2000; Abst 1667
108. Bouillet T., Morere J., Despreaux G. et al.: Concurrent Radiotherapy and Paclitaxel Twice a Week as a Radiosensitizer in Stage III-IV Head and Neck Carcinoma. Proc ASCO 2000; 1670
109. Becker A., Bloching M., Klautke G. et al.: Twice a Week Paclitaxel and Two Course Cisplatin Simultaneous With Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Advanced Head and Neck Carcinoma. Proc ASCO 2000; Abst 1683
110. Bhupalam L., Paris K. J., Flynn M. B. et al.: A Phase II Trial of Weekly Paclitaxel Carboplatin Chemotherapy With Concomitant Radiation in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer Followed by Either Three Cycles of Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin or Surgery. Proc ASCO 2000; Abst 1688
111. Wanebo H.J., Chougule P., Ready N.: Preoperative Therapy with Reduced Dose Paclitaxel and Carboplatin and Radiation Achieves a Similar Complete Responses to a High Dose Regimen but with Reduced Toxicity. Proc ASCO 2000; Abst 1655
112. Benasso M., Merlano M., Corvo R. et al.: Alternating/concomitant gemcitabine (GEM), cisplatin (CDDP), and radiotherapy (RT) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). Proc ASCO 1998; 17: Abst 1552
113. Humerickhouse R., Haraf D., Brockstein B. et al.: Gemcitabine, 5-fluorouracil, and paclitaxel with concomitant radiotherapy in recurrent or advanced head and neck cancer. Cancer Investigation 2000; 18(suppl 1): 32 – 33
114. Adelstein D.J., Adams G. L., Li Y. et al.: A Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy versus RT + Concurrent Cisplatin versus Split-Course RT + Concurrent Cisplatin and 5- fluorouracil in Patients with Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer : An Intergroup Study . Proc ASCO 2000; Abst 1624 Wolden S.L., Pfister D.G.
115. Kraus D. H.: Improved Local Control and Survival with Concomitant Boost Radiation Therapy and Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. Proc ASCO 2000; Abst 1638
116. Chan A. T., Teo P. M., Ngan R. K. et al.: A Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemotherapy-Radiotherapy with Radiotherapy alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Proc ASCO 2000; 1637
117. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P. G. S. et al.: Improved five years survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: progress report .Annals of Oncol 2000; 11 (Suppl 4), 90
118. Norton L.: The Norton –Simon Hypothesis. In : Michael C. Perry, editor, in: The Chemotherapy Source Book. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997; 43 – 62
119. Seidman A. D., Hudis C. A., Albanel J. et al.: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 3353- 3361
120. Vaishampayan U. N., Fontana J.A., Hussain M. et al.: An active regimen of weekly estramustin and paclitaxel in metastatic androgen independent prostate cancer. BMJ 2001; 322: 876 - 878
121. Machtay M., Aviles V. M., Rosenthal D. I. et al.: Preliminary toxicity report of a phase II trial of organ preservation multimodality therapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. Proc ASCO 1999; 18: 400a, Abst 1544
122. Ready J., Chougule P., Wanebo H. J. et al.: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by concurrent paclitaxel – carboplatin and radiotherapy in advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001; Abst 2556
123. Reid J., Asmar Khan: Concurrent carboplatin paclitaxel and hyper-fractionated radiotherapy in unresectable head and neck carcinoma. Proc ASCO 2001; Abst 2563
124. Gray J., Meluch A., Greco F. et al.: Induction paclitaxel/carboplatin/ /fluorouracil followed by concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel/karboplatin for patients with locally advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001 Abst 900
125. Javier D., Carlos F.: Induction chemotherapy with paclitaxel cisplatin and fluorouracil followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. Proc ASCO 2001; Abst 2569