

ÚLOHA INDUKČNÍ CHEMOTERAPIE PŘI LÉČBĚ KARCINOMŮ HLAVY A KRKU - PŘEHLED

ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS IN HEAD AND NECK - REVIEW

SMILEK P., KOSTŘICA R., HLOŽEK J.

KLINIKA OTORINOLARYNGOLOGIE A CHIRURGIE HLAVY A KRKU LÉKAŘSKÉ FAKULTY MASARYKOVY UNIVERZITY
FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Prognóza spinocelulárních karcinomů hlavy a krku je nepříznivá, proto je používána multimodální onkologická léčba, včetně neoadjuvantní chemoterapie. Názory na použití této léčebné modalit jsou ovšem velmi kontroverzní. Přestože celková odpověď na chemoindukci bývá udávána přes 80 %, statistické studie připoouští pouze snížení výskytu metastáz bez vlivu na celkové přežití a délku remise. Protože se v současné době v klinické praxi k hodnocení výsledků léčby používají metody, které nejsou dostatečně přesné (klinické vyšetření, histologické vyšetření) a nebyl dosud pro tuto lokalitu nalezen specifický nádorový marker, plánujeme zhodnotit účelnosti neoadjuvantní chemoterapie pomocí flow cytometrického vyšetření obsahu DNA. Vyšetření genomu buněčné populace nádoru před zahájením léčby (první histologická verifikace) a po provedené neoadjuvantní chemoterapii (peroperační histologie) je možné uskutečnit v klinické praxi - nezatěžuje nemocného - a umožňuje přesnější posouzení vlivu chemoterapie na buněčnou populaci nádoru.

Klíčová slova: spinocelulární karcinomy hlavy a krku- aneuploidie- neoadjuvantní chemoterapie

Summary: The prognosis of spinocellular carcinomas of Head and Neck is unfavourable, therefore multimodal oncological treatment, including neoadjuvant chemotherapy, has been applied. However, opinions on the application of this therapeutical modality have been rather controversial. Although the general response to chemoinduction is often reported to be over 80%, statistical studies indicate only decreased incidence of metastases without any effects on the total survival and length of remission. Due to the fact that the present clinical practice has been using methods that are insufficiently accurate for assessing the therapeutical results (clinical examination, histological investigation) and a specific tumour marker for this locality has not been found so far, we intend to evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy by means of flow cytometric examination of the contents of DNA. Examination of DNA content of the cell population in the tumour before starting treatment (the first histological verification) and after performing neoadjuvant chemotherapy (per-operative histology) can be realised in clinical practice without loading a patient. This enables more accurate assessment of the effects of chemotherapy on the cell population in a tumour.

Key-words: spinocellular carcinomas of head and neck - aneuploidy - neoadjuvant chemotherapy.

Úvod

Závažnost spinocelulárních karcinomů hlavy a krku (dále jen SCCHN) je dána jejich lokalizací ve funkčně exponované krajině. Podle údajů Národního onkologického registru dochází během poslední dekády u mužů v České republice ke statisticky významnému ($P < 0,05$) vzestupu incidence spinocelulárního karcinomu faryngu a vchodové části hrtanu. Podle našich zkušeností přichází s pokročilým onemocněním (3. a 4. stadium) až 82 % nemocných. Navzdory agresivní chirurgické léčbě a pooperační radioterapii se udává 5ti leté přežití u operabilních forem SCCHN do 40 %. K lokoregionálním recidivám dochází až v 66 % a většina recidiv se objevuje do 2 let od začátku léčby (5, 17). Sekundární malignity v aerodigestivním traktu se mohou vyskytnout až ve 40 % u nemocných léčených pro první karcinom, kteří nepřestali kouřit (1). Za standardní kurativní léčbu SCCHN je považována chirurgická léčba a aktinoterapie - samostatně, nebo v kombinaci (1, 33, 44). Dosavadní nepříznivé výsledky při standardní léčbě pokročilejších stadií SCCHN vedou řadu onkologů (1, 2, 6, 12, 13, 27, 28, 38, 40, 47) k uplatnění chemoterapie v kombinovaném léčebném režimu. Není dosud jasné, zda je vhodné podání neoadjuvantní, adjuvantní nebo konkomitantní a zda vůbec přináší slibované výsledky.

Neoadjuvantní chemoterapie

Při podání chemoterapie jsou sledovány hlavně tyto cíle - prodloužit přežití, snížit morbiditu standardní léčby a minimali-

zovat potřebu radikální resekce (chránit orgány). Výhody neoadjuvantní chemoterapie (dále jen NCH) jsou spatřovány v možnosti lepšího průniku chemoterapeutika doposud léčbou neporušeným cévním zásobením, lepším využití místní léčby po zmenšení nádoru (možnost alespoň částečného šetření funkčně důležitých orgánů) a v lepší toleranci vyšších dávek chemoterapie u dosud neléčených nemocných. K výhodám též patří i to, že poměrně snadno zjistíme citlivost nádorů ke zvolené chemoterapii (30). Mezi nevýhody patří odklad místní chirurgické léčby, možnost zkřížené resistance chemoterapie vůči následně aktinoterapii a nežádoucí morbidita a mortalita - je udáváno průměrné riziko 4% mortality (44). Mimořádně příznivá odpověď na neoadjuvantní léčbu může také vést operátora k nesprávnému rozhodnutí o nepřiměřeně omezeném rozsahu operace a nemocný je pak ohrožen recidivou nádoru. Někteří nemocní rovněž po zlepšení stavu odmítají další onkologickou léčbu. Zpočátku byla v oblasti hlavy a krku užívána tato cytostatika: metotrexát, bleomycin, alkaloidy z Vinca rosea, 5-fluorouracil, v dalším období začala být používána cisplatina. Slibné výsledky se zdají být při použití taxanů, dále se zkoušejí: karboplatina, hydroxyurea, ifosfamid, mitomycin C aj. Klinické studie prokázaly vyšší účinnost kombinací oproti monoterapii (36). Standard, se kterým je porovnává ostatní chemoterapie v oblasti hlavy a krku - cisplatina + 5-fluorouracil v kontinuální infúzi, zavedl a publikoval M. Al-Sarraf v roce 1986 (23). Příklady kombinací cytostatik při neoadjuvantní chemoterapii u karcinomů hlavy a krku jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1-

Příklady používané neoadjuvantní chemoterapie u SCCHN a léčebná odpověď. (OR = celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, CDDP = cisplatina, 5-FU = 5-fluorouracil, Bleo = bleomycin MTX = metotrexát)

Autoři, rok	Typ neoadjuvantní chemoterapie	Počet pacientů	OR %	CR %
De Andrés (1995)	CDDP,5-FU	95	92	27
Boni et al. (1996)	CDDP,5-FU	30	60	27
Gregg et al.(1992)	CDDP,5-FU	50	80	14
Mazon et al. (1992)	Bleo, CDDP, 5-FU,MTX	55	49	7
González-Larriba (1997)	CDDP,5-FU	34	73,5	20,6
González-Larriba (1997)	CDDP,UFT	33	78,8	18,2
Fonseca (1997)	CDDP,5-FU, leukovorin	42	94	39
Grau (1996)	CDDP, Bleo	48	85,4	18,7

Profil nádorové DNA

V současné době se v klinické praxi ke zhodnocení výsledků léčby a k určení prognózy používají metody, které nejsou dostatečně přesné. Kearsley a spol. (29) poukazuje na to, že obvykle používaná histologická kritéria (mitotická aktivita, stupeň keratinizace aj.) mají malou, nebo vůbec žádnou předpovědní hodnotu. Běžně se v klinické praxi (35) hodnotí účinnost neoadjuvantní chemoterapie pomocí makroskopického vzhledu a CT vyšetření. Nebyl dosud nalezen specifický nádorový marker pro karcinomy hlavy a krku (15, 29, 37). Hodnocení TNM systému je značně subjektivní. Na rozdíl od toho obsah DNA u SCCHN je často abnormální a zdá se být jedním z nejspolehlivějších ukazatelů odpovědi na chemoterapii, relaps a přežití (4, 18, 21, 26). Nemocní s diploidními tumory hlavy a krku mají delší remise a celkové přežití, než nemocní s tumory aneuploidními a vysokým procentem buněk v S-fázi (26, 52). Řada zpráv uvádí korelaci mezi aneuploidii a biologickým chováním nádorů různých lokalit, např. mammy (54). Yip (52) uvádí, že nemocní s nazofaryngeálním karcinomem s vysokým procentem buněk v S-fázi a s aneuploidními tumory měli horší 12leté přežití než nemocní s nízkým procentem buněk v S-fázi a diploidními tumory. Jako nejvhodnější způsob určení prognózy nádorů Waldeyerova okruhu se zdá být kombinace TNM klasifikace, určení DNA profilu nádorových buněk a velikosti léčebné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii. U prognosticky nepříznivých nádorů by mělo být použito agresivnější léčby - větší chirurgická radikalita, konkomitantní chemoradioterapie, hyperfrakcionální režim aj. (52).

Diskuse

K základním diskutovaným problémům při podání NCH patří otázka, zda podání této léčby umožní šetření orgánů (bez zhoršení přežití) a zda má NCH vliv na délku přežití. Při hodnocení NCH je vhodné uvažovat zvláště o nádorech, které jsou operabilní a nádorech inoperabilních. U inoperabilních nádorů NCH s následným ozářením zcela jednoznačně prodlužuje přežití a zvyšuje kvalitu života. U pokročilých operabilních karcinomů hlavy a krku většina studií (2, 6, 8, 10, 12, 32, 35) vliv na délku přežití odmítá a kvalita život je spíše vlivem nežádoucí toxicity zhoršena. Ojedinelou zprávou o pozitivním vlivu NCH na prodloužení přežití u operabilních forem karcinomu piriformního sinu podává Grau (24). V několika randomizovaných studiích bylo prokázáno, že NCH snižuje frekvenci vzdáleného metastatického rozsevu (1, 6, 25, 33, 44, 45). Léčebná odpověď na chemoindukci je větší, než při pozdějším užití stejné kombinace cytostatik (2). Celková odpověď (kompletní + parciální remise) po chemoindukci je udávána od 37% do 92% (12,26,35,50). Navzdory této vyso-

ké léčebné odpovědi NCH má zanedbatelný vliv na délku přežití bez recidiv a na celkovou délku přežití. Tento rozpor nebyl dosud uspokojivě vysvětlen. Jedno možné vysvětlení uvádí Adelstein (1) - považuje (na základě 23 randomizovaných studií) NCH za „sub-optimální“ léčbu. Má jen malý význam použít tuto „sub-optimální“ léčbu jako první léčebnou metodu, zvláště když tato léčba způsobí několikaměsíční odklad definitivní léčby. Dalším důvodem je skutečnost, že byl statisticky prokázán pouze vliv NCH na snížení výskytu vzdálených metastáz. Klinická hodnota snížení výskytu vzdálených metastáz je jenom omezená, protože nejvíce umrtí má příčinu v místní recidivě, rozvoji druhotných malignit a v přidružených nenádorových chorobách. Dalším možným vysvětlením může být chemoterapií akcelerovaná repopulace zbylých nádorových buněk (40). Rosenthal a kol. (44) uvádí, že i jediný cyklus NCH může změnit kinetiku nádorového růstu. Akcelerovaná repopulace klonogenů se může objevit přibližně za 2-4 týdny od zahájení chemoterapie. Ačkoliv nádor po NCH může být menší, může mít stejný, nebo dokonce větší biologický potenciál k růstu, než měl původní nádor. Aby byla NCH výhodná, museli bychom mít daleko účinnější chemoterapeutikum, které by zlikvidovalo větší množství nádorových buněk. Další možností je kombinace s hyperfrakcionovanou radioterapií a dále biologická látka umožňující oddálení repopulace nádoru. Zastánci NCH uvádějí, že tato léčba může přispět k lepší kvalitě života zachováním postiženého orgánu či menším rozsahem operačního výkonu (30). Zůstává nevyřešeno, zda nádor inoperabilní se díky NCH může stát operabilním, v současnosti nejsou k dispozici data, která by podporovala redukcí dávky záření nebo intenzitu chirurgické léčby díky podání NCH (33). Je dosaženo zlepšení lokoregionální kontroly nad nádorem, operujeme-li v menších než původních hranicích nádoru? Je známa (44) studie 332 nemocných ve III. a IV. stadiu karcinomu hrtanu, u nichž byly podány 2 cykly NCH. Jestliže nedošlo k redukcí tumoru o více jak 50 %, chemoterapie byla zastavena a nemocný byl operován s následným ozářením. V opačném případě byl podán ještě 3. cyklus chemoterapie a následně byl nemocný ozářen. Hrtan se podařilo zachovat v 64 %, aniž by došlo ke zhoršení přežití ve srovnání s kontrolní skupinou. Jednoznačně není ovšem možné na základě této studie zhodnotit benefit NCH, poněvadž nebyla postavena kontrolní skupina se samostatnou aktinoterapií.

Co se týče nových chemoterapeutik, někteří autoři (13,23) uvádí pro neoadjuvantní léčbu u pokročilých stadií rakoviny hlavy a krku kombinaci Cisplatinu s UFT (kombinace Tegafuru s uracilem v poměru 1:4) jako stejně účinnou ve srovnání s Cisplatinou a 5-FU. Výhodou použití UFT bylo snížení toxicity (flebitis) a nebyla nutná hospitalizace - což vedlo ke snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života nemocných. Slibnou se jeví kombinace taxanů s platinovými deriváty. Taxol v kombinacích je podáván jednak jako neoadjuvantní chemoterapie, jednak konkomitantně s ozářením a také se zkouší jeho podání u léčby recidiv a lokální pokročilých inkurabilních nádorů (7, 17, 20, 27, 46, 48).

O výhodách konkomitantního podání chemoterapie (zvl. platinových derivátů) a radioterapie referuje řada autorů (5, 31, 43), např. konkomitantně aplikovaná Cisplatinu a radioterapie může vést ke kompletní remisi až v 89% případů s možným zvýšením 5letého přežití (31). Na druhou stranu se uvádí, že při kombinaci záření a alkylačních cytostatik se výrazně zvyšuje riziko vzniku druhotných malignit (30). Robbins a kol. (42) uvádí alternativní léčebný protokol u pokročilých nádorů faryngu a laryngu s důrazem na minimální možnou radikalitu. V intraarteriální infuzi podává cisplatinu jednou týdně (celkem 4x), současně s thiosulfátem sodným k zábráně systémového účinku cytostatika a současně konvenční telerradioterapii (35x 2 Gy). Dvouletý interval přežití byl 64%, ve studii bylo zahrnuto 42 pacientů, z toho 1 v 2., 15 v 3. a 26 ve 4. stadiu TNM klasifikace.

Závěr

Mnoho pacientů a lékařů má pocit, že nelze ospravedlnit další zvyšování morbidity přidáním NCH. Jiní jsou toho názoru, že je lépe poskytnout nemocnému podáním NCH co největší šanci k vyléčení. Vzhledem k tomu, že většina studií zůstává u hodnocení neoadjuvantní chemoterapie na klinické nebo histologické úrovni, bylo by vhodné zhod-

notit vliv této léčby na úrovni genomu, a z toho usoudit na vhodnost použití neoadjuvantní chemoterapie u SCCHN. Zjištění stability genomu po neoadjuvantní chemoterapii a stanovení proliferace apoptotického indexu je námětem naší další studie.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. 4641-3.

Literatura:

1. Adelstein A. J., Tan E., Lavertu J.P.: Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy. *Oncology/Hematology* 24, 1996, 97-116.
2. Aisner J., Cortez-Funes H.: Paclitaxel in Head and Neck and Other Cancers: Future Prospects. *Seminars in Oncology*, 1997, 24, S2-113-115.
3. Aisner J., Hiponia D., Conley B., Jacobs M., Gray W., Belani Ch.P.: Combined Modalities in the Treatment of Head and Neck Cancers. *Seminars in Oncology*, 1995, 22, 28-34.
4. Akervall J. A., Jin J., Wenneberg J. P., Zatterstrom U. K., Kjellén E., Mertens F., Willén R., Mandahl N., Heim S., Mitelman F.: Chromosomal Abnormalities Involving 1q13 Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer*, 1995, 76, 853-859.
5. Al Sarraf M., Pajak T. F., Byhardt R. W., Beitel J. J., Salter M. M., Cooper J. S.: Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37, 777-82.
6. Athanasiadis I., Vokes E. E.: Expanding Role of Chemotherapy for Head Squamous Cell Carcinoma. *Advances in Oncology* 1995, 11, 22-29.
7. Becker A., Büchele T., Sandner A., Weigel C., Schöber C., Schmoll H.: Phase I-II Study of Simultaneous Radiotherapy and Paclitaxel (Taxol) in a Twice a Week (TIW) Schedule for Recurrent Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Eur J Cancer*, 1997, 33 (supl 8), 193.
8. Bensmaine M., Guillot T., Bernal E. T., Janot F., Sigal R., Domenge Ch., Wibault P., Armand J., Cvitkovic E.: Neoadjuvant Chemotherapy with Cisplatin-Vindesine-5-Fluorouracil and Folinic Acid for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 1996, 19, 356-362.
9. Boni C., Moretti G., Savoldi L., Armaroli L., Barbieri W., Bisagni G., Caroggio A., Iotti C., Pedroni C., Manenti A. L., Rondini E., Sassi M., Zadro A.: Neoadjuvant Chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and Fluorouracil in stage II-IV, MO Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Tumori*, 1996, 82, 567-572.
10. Bourhis J., Wilson G., Wibault P., Janot F., Bosq J., Armand J. P., Luboinski B., Malaise, E.P., Eschwege F.: Rapid Tumor Cell Proliferation After Induction Chemotherapy in Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope*, April 1994, 104, 468-472.
11. Bristow R. G. a kol.: The p53 gene as a modifier of intrinsic radiosensitivity: implications for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 1996, 40, 197-223.
12. Calais G., Reynaud-Bougnoux A., Garand G., Beutier P., Le Floch O.: Oropharyngeal carcinoma: irradiation alone versus induction chemotherapy plus irradiation - 5 year results. *The British Journal of Radiology*, 1990, 63, 340-345.
13. Colevas A. D.: Future directions in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: the role of UFT. *Oncology (Huntingt)*, 1997 Sep, 11:9 Suppl 10, 86-9.
14. De Andrés L., Brunet J., López-Pousa A., Burgués J., Vega M., Taberner J. M., Mesia R., López J. J.: Randomized Trial of Neoadjuvant Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Fluorouracil in Patients With Stage IV-MO Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1995, 13, 1493-1500.
15. Doweck I., Barak M., Greenberg E., Uri N., Kellner J., Lurie M., Greuner N.: Cyfra 21-1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch otolaryngol head neck surg*, 1995, 121, 177-181.
16. Dreyfuss A. I., Clark J.R.: Analysis of Prognostic Factors in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1991, 5, 701-711.
17. Dunphy F. R., Boyd J. H., Kim H. J., Dunphy Ch., Harrison B. R., Dunleavy T. L., Rodriguez J. J., McDonough E. M., Minster J. R., Hilton J. G.: A Phase I Report of Paclitaxel Dose Escalation Combined With a Fixed Dose of Carboplatin in the Treatment of head and Neck Carcinoma. *Cancer* 1997, 79, 2016-2023.
18. El-Naggar A. K., Hurr K., Tu Z.n. Teague K., Raymond K. A., Ayala A. G., Murray J.: DNA and RNA Content Analysis by Flow Cytometry in the Pathobiologic Assessment of Bone Tumors. *Cytometry* 1995, 19, 256-262.
19. Fonseca E., Cruz J. J., Rodriguez C. A., Gómez-Bernal A., Martín G., Sánchez P., Muñoz A., Pardo J. L.: Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*, 1997, 8, 713-715.
20. Forastiere A. A., Leong T., Murphy B., Rowinsky E., DeConti R., Karp D., Adams G.: A Phase III Trial of High-Dose Paclitaxel+ Cisplatin in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC): An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16, 384.
21. Franzén G., Nordgard S., Boysen M., Larsen P. L., Halvorsen T. B., Clausen O. P. F.: DNA content in adenoid cystic carcinomas. *Head & Neck* 1995, 17, 49-55.
22. Franzén G.: Prognostic and therapeutic indications of DNA content in Squamous cell carcinomas of the upper respiratory- digestive tract, Bergen 1989.
23. González-Larriba J. L., Carbonero I. G., Valera J. S., Segura P. P., Diaz-Rubio E.: Neoadjuvant Therapy With Cisplatin/Fluorouracil vs Cisplatin/UFT in Locally Advanced Squamous Cell Head and Neck Cancer. *Oncology (Huntingt)*, 1997 Sep, 11:9 Suppl 10, 90-97.
24. Grau J. J., Cuchi A., Estapé J., Arias C., Mané J. M., Fírvida J. L., Moreno F., Traseria J.: Survival after chemotherapy with cisplatin and infusion of bleomycin prior to local-regional treatment in pyriform sinus cancer. *Tumori*, 1996, 82, 221-224.
25. Grau J. J., Cuchi A., Estapé J., Arias C., Mahé J. M., Fírvida J. L., Moreno F., Traseria J.: Survival after chemotherapy with Cisplatin and infusion of Bleomycin prior to local-regional treatment in Pyriform Sinus Cancer. *Tumori*, 1996, 82, 221-224.
26. Gregg C. M., Beals T. E., McClatchy K. M., Fisher S. G., Wolf G. T.: DNA content and tumor response to induction chemotherapy in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 108, 731-7.
27. Hainsworth J. D., Peacock N. W., Thomas M., Erland J. B., Hopkins L. G., Greco F. A.: Paclitaxel, Carboplatin and Prolonged Infusion 5-FU in the Treatment of Advanced Squamous Cancer: A Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16, 401.
28. Hajtman A., Neuschlová E., Hajtmanová E.: Zhubné nádory orofaryngu. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*, 1994, 1, 5-9.
29. Kearsley, J. H. and Thomas, S.: Prognostic markers in cancers of the head and neck region. *Anti-Cancer Drugs* 1993, 4, 419-429.
30. Klener Pavel: Protinádorová chemoterapie, Galén 1996, 614 s.
31. Kocák I., Tesařík Z.: 20. mezinárodní kongres chemoterapie Sydney, Austrálie, 1997. *Klinická onkologie* 1997, 10, 160.
32. Laramore, G. E., Scott C. B., Al-Sarraf M., Haselow R. E., Ervin T. J., Wheeler R., Jacobs J. R., Schuller D. E., Gahbauer R. A., Schwade J. G., Campbell B.H.: Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report on intergroup study 0034. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1992, 23, 705-713.
33. Leemans Ch.R., Chiesa F., Tradati N., Snow G. B.: Messages from completed randomized trials in head and neck cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 1997, 23, 469-476.
34. Lowe V. J., Dunphy F. R., Varvares M., Kim H., Wittry M., Dunphy Ch. H., Dunleavy T., McDonough E., Minster J., Fletcher J. W., Boyd J. H.: Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced Head and Neck Cancer using (F-18)Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Head Neck*, 1997, 19, 666-674.
35. Mazeron J. J., Martin M., Brun B., Grimard L., Lelièvre G., Vergnes L., Haddad E., Feuillade F., Piedbois P., Strunski W., Peynégre R., Pierquin B., Bourgeois J. P.: Induction chemotherapy in Head and Neck cancer: results of a phase III trial, HEAD&NECK 1992, 14, 85-91.
36. Mechl Z., Vorlíček J., Némec J.: Historie protinádorové chemoterapie. *Klinická onkologie*, 11, 1998, 173-182.
37. Molina R., Torres M. D., Moragas M., Perez-Villa J., Filella X., Jo J., Farrus B., Giménez N., Traseria J., Ballesta A. M.: Prognostic Significance of SCC Antigen in the Serum of Patients with Head and Neck Cancer. *Tumor Biol* 1996, 17, 81-89.
38. Podlešák T., Veselý J., Průcha I., Jirásek M.: Diagnostika a léčba pokročilých nádorů krajiny patrové mandle. *Cs. Otorinolaryng. Foniatr.*, 1992, 41, 332-335.
39. Poruban D., Mračna J., Nagy V.: Neoadjuvantní chemoterapie při karcinóme dutiny ústní. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)*, 1992, 1, 15-21.
40. Poulsen M., Aldren Ch., Tripcony L., Walker Q.: Is Surgery Necessary in Stage III and Stage IV Cancer of the Head and Neck That Responds to Induction Chemotherapy? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122, 467-471.
41. Riva C., Lavielle J.-P., Rey E., Brambilla E., Lunardi J., Brambilla C.: Differential c-myc, c-jun, c-ryf and p53 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the head and Neck: Implication in Drug and Radioresistance. *Oral Oncol*, Eur J Cancer, 1995, 31B, 384-391.
42. Robbins K. T., Fontanesi J., Wong F. S. H., Vicario E., Seagren S., Kumar P., Weisman R., Pellitteri P., Thomas J. R., Flick P., Palmer R., Weir A., Kerber Ch., Murry T., Ferguson R., Los G., Orloff L., Howel S. B.: A Novel Organ Preservation Protocol for Advanced Carcinoma of the larynx and Pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122, 853-857.
43. Robbins K. T., Fontanesi J., Wong F. S., Vicario D., Seagren S., Kumar P., Weisman R., Pellitteri P., Thomas J. R., Flick P., Palmer R., Weir A., Kerber Ch., Murry T., Ferguson R., Los G., Orloff L., Howel SB: A novel organ preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg (UNITED STATES)* 1996, 122, 853-7.
44. Rosenthal D. I., Pistenmaa D. A., Glatstein E.: A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 28, 315-320.
45. Shah J. P.: Chemotherapy in Head and Neck Cancer: An Unfulfilled Promise and a Continued Challenge. *Journal of Surgical Oncology*, 1994, 55, 69-70.
46. Sivasailam S., Aisner J., Castellanos P., Gray W., Hernandez I., Jacobs M., Kearns C., Ord R., Rosen D., Sawyer R., Suntharalingam M., Egorin M., Conley B.: Pilot Trial of Weekly Carboplatin and paclitaxel combined With Radiation Therapy in patients With Unresectable head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16, 391.
47. Steiner W., Stenglein C., Fietkau R., Sauerbrei W.: Therapie des Hypopharynx-karzinoms. *HNO*, 1994, 42, 147-156.
48. Tishler R. B., Busse P. M., Norris C. M., Rossi R., Poulin M., Thornhill L., Costello R., Peters E. S., Colevas A. D., Posner M. R.: Concomitant Paclitaxel and Once-Daily Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16, 386.
49. Tsukuda M., Mochamatsu I., Kokatsu T., Furukawa S., Yuyama S., Enomoto H., Kubota A.: Induction Chemotherapy in Advanced Head and Neck Cancer. *Auris.Nasus.Larynx (Tokyo)* 1994, 21, 186-192.
50. Vila C. N., Martínez-Alegria J., Machado M. S.: Preoperative Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *J. max.-vac. Surg.*, 1986, 14, 171-176.
51. Vokes E. E., Weichselbaum R. R., Lippman S. M., Hong W. K.: Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 1993, 328, 184-194.
52. Yip T. C., Lau W. H., Chan J. K. C., Ngan R. K. C., Poon Y. F., Lung C. W., Lo T. Y., Ho J. H. C.: Prognostic Significance of DNA Flow Cytometric Analysis in Patients with nasopharyngeal Carcinoma. 1998, 83, 2284-92.
53. Zambogou N. et al.: Carboplatin and Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer: Six Years' Experience. *Seminars in Oncology*, 1994, 21, 45-53.
54. Záloudík J., Janáková L., Macková D., Pačoušský Z., Chrenko V., Rejthar A., Vagunda V., Bursa J.: Monitorování spontánní a léčbou indukované klonální evoluce karcinomu prsu DNA flow cytometrií. *Klinická onkologie*, 1996, 3, 79-86.