

Alacsony dózisú Taxol-sugárérzékenyítés helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatokban

Lövey József, Koronczay Krisztina, Remenár Éva¹, Csuka Orsolya², Németh György

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, ¹Fej-nyak Sebészeti Osztály,
²Pathogenetikai Osztály, Budapest

Bevezetés: A kombinált kemoterápiás és sugárkezelés a helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésének effektív és gyakran az egyetlen kivitelezhető és a gyógyulás esélyével kecsegtető kezelési módja. A kombinált kezelési sémák gyakran igen intenzívek, ezért elvégzésük nehézségekbe ütközhet a fej-nyaki daganatos betegek között, mert általános állapotuk a nikotin- és alkoholabúzus miatt gyakran igen gyenge. Alternatív lehetőség a kemoterápiás szerek alacsony dózisú adása, sugárérzékenyítőként való alkalmazása lehet. A tanulmányban a szerzők az alacsony dózisú Taxol (paclitaxel) sugárérzékenyítő hatását vizsgálták helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatos betegeknél. **Betegek és módszerek:** 1998-ban és 1999-ben 26, a szájüregben és a mesopharynx területén elhelyezkedő laphámrákban szenvedő betegnél 66-70 Gy dózisú külső sugárkezelést végeztünk konvencionális frakcionálással. A sugárkezelés mellett párhuzamosan megfelelő premedikációt követően heti három alkalommal 2 mg/m² dózisú Taxolt adtunk a sugárkezelés előtt 1 órával. A klinikai választ a WHO kritériumok szerint, a mellékhatásokat a Nemzeti Onkológiai Intézet Közös Mellékhatás Skálája (NCI-CTC) alapján értékeltük, valamint a progressziómentes és az összes túlélést vizsgáltuk. **Eredmények:** Minden betegnél sikerült a kezelési tervet kivitelezni. A sugárkezelés medián dózisa 66 Gy, a Taxol medián összdózisa 40 mg/m² volt. 8 héttel a kezelés befejezése után a komplett remisszió aránya 30,8%, a részleges remisszió aránya 34,6%, a változatlan betegség aránya 11,5% és a progresszív betegség aránya 23,1% volt. A medián követési idő 25 hónap (9-36). 24 hónapnál 12 beteg (46,1%) él, 9 teljes remisszióban. A becsült medián össz-túlélés 22 hónap (CI 14,2-34,6), a becsült medián progressziómentes túlélés 12 hónap (CI 5,2-18,8). Négy esetben figyeltünk meg grade 4, 13 esetben grade 3 és számos esetben grade 1-2 súlyosságú mellékhatást. A vizsgálat során nem észleltünk a kezeléssel összefüggésbe hozható halálesetet. **Megbeszélés:** A szerzők által alkalmazott kezelési séma valamivel rosszabb válaszarányt eredményezett, mint az irodalomban közölt agresszív kombinált kezelési módszerek, bár a kétéves becsült túlélés összevethető a hasonló betegcsoporton végzett vizsgálatok eredményével. A szerzők által alkalmazott kezelési módszer előnye, hogy a betegek jól tolerálják, könnyű kivitelezni, költség-hatékonyság-aránya megfelelő és nem rontja a betegek általános állapotát, tehát szükség esetén kiegészítő kezelés - műtét, kemoterápia - azonnal végezhető. A biztató eredmények alapján a szerzők a kezelési séma hatékonyságát összehasonlító tanulmány keretében is meg kívánják vizsgálni. *Magyar Onkológia 45:201-206, 2001*

Introduction: Combined modality treatment with chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancers is an effective and often the only treatment with a chance of cure. An alternative is to use chemotherapeutic agents at low doses as radiosensitizers. In this study we examined the radiosensitizing effect of low dose Taxol in locally advanced head and neck cancer. **Patients and methods:** 26 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx were treated with external beam radiotherapy up to doses of 66-70 Gy and received concomitantly 2 mg/m² Taxol intravenously three times a week. Response rates according to WHO criteria, side effects according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, overall and progression-free survival were evaluated. **Results:** All patients completed the therapy. Median radiation dose was 66 Gy, Taxol dose 40 mg/m² and treatment duration 54 days. 8 weeks after completion of therapy complete response was 30.8%, partial response 34.6%, stable disease 11.5% and progressive disease 23.1%. The median follow-up time was 25 months (9-36). At the close-out date 12 (46,1%) of the patients were alive, 9 without evidence of disease. The estimated median overall survival was 22 months (CI 14.2-34.6), the median progression-free survival 12 months (CI 5.2-18.8). We observed four grade 4, fourteen grade 3 and numerous grade 1-2 side effects. There was no treatment related death. **Discussion:** Our regimen resulted in a worse response rate than the aggressive chemoradiation protocols treating the same disease. However, the two-year survival was comparable with the results of other studies. The advantages of our schedule are that it is well tolerated, easy to perform on an outpatient basis, resource effective and does not deteriorate the general condition of the patients, therefore successive therapy can be carried out immediately if necessary. We intend to evaluate the effectivity of this treatment in a study comparing radiotherapy with Taxol sensitization versus radiotherapy alone. *Lövey J, Koronczay K, Remenár É, Csuka O, Németh Gy. Low-dose Taxol radiosensitization in locally advanced head and neck cancers. Hungarian Oncology, 45:201-206, 2001*

Közlésre érkezett: 2001. február 25.
Elfogadva: 2001. június 15.

Levelezési cím: Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel: (1)-224-8600 Fax: (1) 224-8620, E-mail: lovey@oncol.hu

Bevezetés

A fej-nyaki daganatok kombinált kemoterápiás és sugárkezelését egyre szélesebb körben alkalmazzák. A kombinált kezelés fő célja, hogy a sebészi beavatkozáshoz hasonló loko-regionális tünetmentességet biztosítson, de a műtét funkcionális és kozmetikai mellékhatásai nélkül. A preklinikai tanulmányok eredményei alapján számos kezelési módszer került kipróbálásra, annak ellenére, hogy a magas dózisú kemoterápiás kezeléseket tartalmazó protokollok kivitelezése gyakran nehézségbe ütközik, mivel a fej-nyaki daganatos betegek nagy része rendszeres alkoholfogyasztó, erős dohányos, mely sok esetben igen rossz általános egészségi állapottal és csökkent együttműködési készséggel jár. Ezen betegek számára előnyös lehet olyan kevésbé agresszív kezelési mód, melyben a sugárterápia mellett a sugárkezelés hatását módosító készítményt alkalmaznak. Számos sugárérzékenyítő módszert kutattak és kutatnak klinikai tanulmányok keretén belül, mint a hypoxiás sugárérzékenyítők, vagy különféle citosztatikus gyógyszerek. A sugárérzékenyítés egyik elvi lehetősége, hogy alacsony dózisban olyan citosztatikumokat adunk, melyeknek sugárérzékenyítő hatásuk van. A Taxol a csendes-óceáni tiszafa kérgéből előállított molekula, mely a sejtsztódás során a mikrotubulusokat stabilizálja, ezáltal a sejtciklus gátlását és a sejtek G_2/M fázisban való felszaporodását okozza a (31). A Taxol ezen kívül a Bcl-2 fehérje foszforilációját is előidézi és ezáltal elősegíti az apoptózist. Mivel a daganatsejtek sugárérzékenyek a G_2/M fázisban és az apoptózis is fontos szerepet játszik az ionizáló sugárzás daganatellenes hatásában, a Taxol sugárérzékenyítő hatását széles körben vizsgálták. In vitro és in vivo tanulmányok számos daganatos sejtvonalon mutatták ki a Taxol sugárérzékenyítő hatását (19, 20, 23, 25, 28, 37, 38), mindamelllett szubadditív hatásról is jelent meg közlés (15).

1. táblázat. A tanulmányban vizsgált betegek fontosabb adatai

	Betegek száma	%
<i>Nem:</i>		
Férfi	23	88
Nő	3	12
<i>Kiindulás helye:</i>		
Szájüreg	11	42
Mesopharynx	15	58
<i>Stádium</i>		
	T1 N2: 1	
	T2 N1: 8	
	T2 N2: 1	
	T2 N3: 1	
	T3 N0: 2	
	T3 N1: 3	
	T3 N2: 2	
	T4 N1: 4	
	T4 N2: 1	
	T4 N3: 3	
<i>Szöveti típus:</i>		
Elszarusodó	17	65
Nem elszarusodó	2	8
Részben elszarusodó	7	27

A legtöbb kezelési séma, melyben a Taxolt sugárkezeléssel párhuzamosan alkalmazták, olyan dózist használt, mely a daganatos sejtek mitózisát várhatóan leállítja. 40-250 mg/m² Taxol 0,37-4 mmol/l plazma csúcskoncentrációt hoz létre. Ebben a koncentrációban a Taxol elsősorban a mikrotubulusok stabilizációja révén hat, míg kisebb, 10 nmol/l körüli koncentrációk esetén más hatásmechanizmus, mint például az említett Bcl-2 protein foszforilációja is szerepet kap (34, 35). Ennek alapján elképzelhető, hogy a Taxol klinikai körülmények között alacsony dózisban sugárérzékenyítőként viselkedik, de a nagy dózisú kezelésre jellemző mellékhatások nem jönnek létre. Ebben a tanulmányban a szerzők az alacsony dózisú Taxol sugárérzékenyítő hatását vizsgálták helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatoknál. A tanulmányba bevásztott betegek többsége nem lett volna alkalmas intenzív kemo-radioterápiás kezelésre. A farmakokinetikai adatokból extrapolálva a szerzők a Taxol dózisát 2 mg/m²-ben határozták meg, mely 10 nmol/l körüli becsült plazma csúcskoncentrációt hoz létre (10, 21, 30, 42, 43). A folyamatos sugárérzékenyítés érdekében a betegek a Taxolt heti három alkalommal kapták. A tanulmány protokollját az Országos Onkológiai Intézet Etikai Bizottsága, az Országos Gyógyszerészeti Intézet és a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem (ma Semmelweis Egyetem) Tudományetikai Bizottsága hagyta jóvá.

Beteganyag és módszer

Betegek

A tanulmányba bevásztandó betegeket fejnyak-sebészekből és sugárterápiás orvosokból álló team vizsgálta meg. Azokat a szájüregi-, illetve mesopharynx-laphámkarcinómában szenvedő betegeket, akik nem voltak alkalmasak műtétre, intenzív kombinált kemo- és sugárterápiás kezelésre, vagy visszautasították azt, korábban más kezelésben nem részesültek és nem volt kimutatható távoli áttétük, a tanulmányban résztvevő orvoscsoport felvilágosította és a beteg beleegyezése esetén besorolta a tanulmányba.

A betegek kivizsgálása részletes fizikális kivizsgálást, szövettani mintavételt, rutin laboratóriumi vizsgálatokat, mellkasröntgent, metszetképalkotó vizsgálatot (általában mágneses rezonancia (MR) vizsgálatot) és amennyiben szükséges volt, endoszkópiát, csontizotóp-, vagy csont-röntgen-vizsgálatot foglalt magában.

1998. április és 1999. október között 26 beteg kezelésére került sor. A betegek medián életkora 50 (37-65) év volt. Az 1. táblázat a betegek fontosabb adatait tartalmazza.

Kezelés

A Taxolt (Bristol-Myers Squibb) a betegek a sugárkezelés előtt 1 órával kapták hetente háromszor, jellemzően hétfőn, szerdán és pénteken, 2 mg/m² dózisban, 1 órás infúzió formájában. A Taxol adása előtt 30 perccel premedikációként a

betegek 10 mg dexamethasont, 6,25 mg tiethylperazint és 300 mg cimetidint kaptak intravénásan.

A perkután sugárkezelést a betegek két opponáló laterális mezőből kapták, mely elegendő nagyságú volt, hogy a makroszkopikus és mikroszkopikus tumortömeget magába foglalja. A dózis 66-70 Gy volt a középvonalra dozírozva, konvencionális frakcionálással. A gerincvelő 46 Gy után kikerült a besugárzási mezőből. Amennyiben a hátsó nyaki nyirokcsomólánc sugárkezelése is szükséges volt, elektron boost kezelést alkalmaztunk. A sugárkezelés alatt a betegeket a sugárterapeuta és fej-nyaksebész rendszeresen ellenőrizte. A mellékhatásokat gondosan rögzítették. A mellékhatások besorolásához az amerikai Nemzeti Onkológiai Intézet Közös Mellékhatás (NCI-CTC) skáláját használták. A terápiás választ az ENSZ Egészségügyi Világszervezet (WHO) kritériumai alapján osztályozták. Teljes remisszióknak (CR) véleményezték azt az esetet, amikor minden kimutatható tumor eltűnt minden területen, fizikális vizsgálattal és metszetképalkotó eljárással, és ez az állapot legalább 3 hónapig fennmaradt. Részleges remissziót (PR) állapítottak meg, ha a daganat legalább 50%-kal megkisebbedett, a daganatos területek két dimenzióban mért átmérője alapján. Változatlan betegség esetében a daganat kevesebb, mint 50%-kal kisebbedett meg, vagy kevesebb, mint 25%-kal nőtt. A progresszív betegség (PD) esetén pedig a daganat vagy 25%-nál nagyobb mértékben nőtt, vagy bármely lokalizációban új manifesztáció jelent meg.

A kezelés utáni követést és a tumorregresszió mértéknek megállapítását két egymástól független orvos végezte. Minden esetben kontroll metasztetképalkotó vizsgálat történt és amennyiben a kezelésre adott válasz pontos megítéléséhez szükséges volt, egyéb vizsgálatok, endoszkópia, aspirációs citológia, vagy biopszia történt.

Statistikai módszerek

A szerzők az összes és progressziómentes túlélést a sugárkezelés első napjától számítva Kaplan-Meier-módszerrel becsülték. A betegek cenzorálása halál, illetve az utolsó kontroll esetén történt. A különböző tényezők hatását az összes, illetve a progressziómentes túlélésre egyváltozós, illetve Cox-regresszió segítségével vizsgálták (33).

Eredmények

Az előírt kezelést minden betegnél sikerült végigvinni, idő előtt egyetlen kezelést sem kellett abahagyni. A sugárkezelés medián dózisa 66 Gy (64-70), a Taxol medián dózisa 40 mg/m² (36-42) és a kezelés medián időtartama 54 (46-71) nap volt.

A kezelésre adott válasz

Nyolc héttel a sugárkezelés befejezése után 8/26 (30,8%, CI: 11,8-41,8%) betegnél tapasztaltunk teljes remissziót, 9/26 (34,6%, CI: 15-54%) részleges remissziót, 3/26 (11,5%, CI: 1,6-24%) változatlan betegséget, illetve 6/26 (23,1%, CI: 5,7-

40%) progresszív betegséget. Azokat a betegeket, akiknél a fizikális vizsgálat során teljes remissziót állapítottunk meg, de a metszetképalkotás reziduális betegséget mutatott ki, a részleges remisszió csoportjába osztályoztuk.

Daganatkiújulás és túlélés

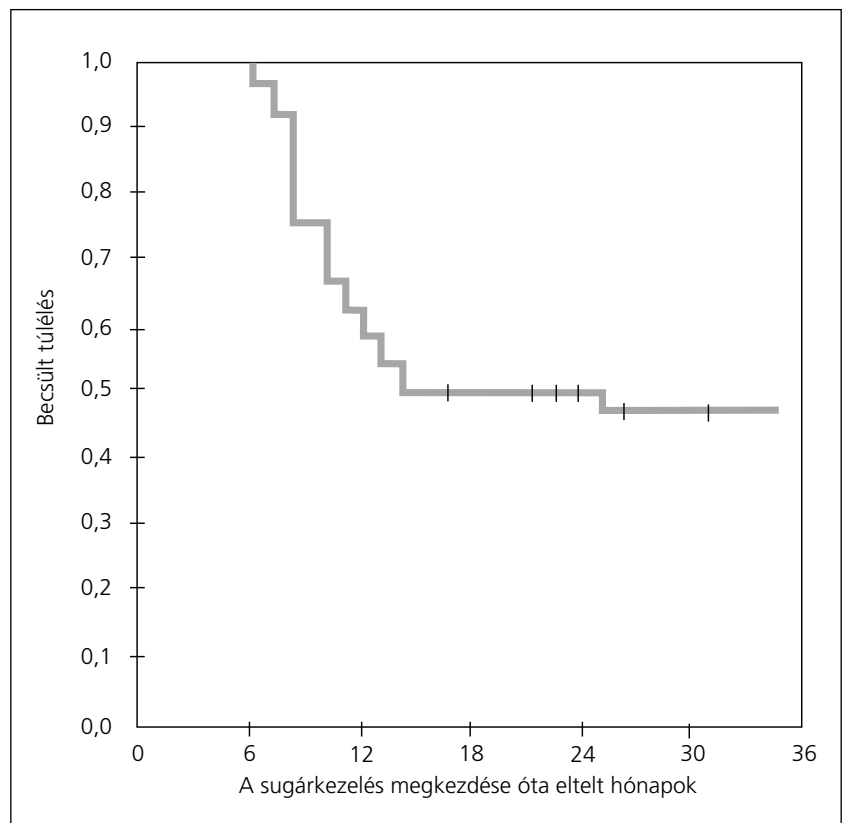
A medián követés a sugárkezelés megkezdésétől az adatok feldolgozásának lezárásáig 25 hónap volt (17-36). Az adatok feldolgozásának idején a 26-ból 12 beteg (46,1%) élt, 9 (34,6%) tumormentesen, közülük 1 beteg a kezelés befejezése után 20 hónappal kialakult nyelőcsőrakkal, 3 beteg pedig reziduális, illetve recidív daganattal. 14 (53,8%) beteg halt meg, közülük 11 (42,3%) lokoregionális tumor, 3 (11,5%) távoli áttét miatt (két tüdő és egy mediasztinális áttét).

A becsült medián összes túlélés 22 hónap (CI 14,2-34,6). A becsült két éves túlélés 48,4% (CI 21-70%) A becsült medián progressziómentes túlélés 12 hónap (CI 5,2-18,8), a becsült két éves betegségmentes túlélés 38,4% (CI 18-55%) (1. ábra).

Prognosztikai tényezők

A vizsgált prognosztikus tényezők a kor, a nem, a UICC T és N stádium, az AJCC stádium, a kezelésre adott válasz, kezdeti hemoglobinszint, a szövettani altípus, a mitózisindex és a grade voltak. Egyváltozós analízissel a kezelésre adott válasz, az N stádium és az AJCC stádium volt statisztikailag szignifikáns. Cox-regressziót alkalmazva csak a kezelésre adott válasz maradt szignifikáns prognosztikai tényező, míg az N stádium szignifikancia szempontjából határértéket mutatott (2 táblázat).

1. ábra. A becsült összes túlélés a Kaplan-Meier-módszer szerint



Mellékhatások

Nyolc betegnél (30,8%) jelentkezett grade 3, 14 betegnél (53,8%) grade 2, és 4 betegnél (15,4%) grade 2 mukozitisz. Az összes grade 3 mukozitisz 3 hónapon belül, konzervatív kezelésre gyógyult. Két betegnél (7,7%) észleltünk grade 3, 20 betegnél (76,9%) grade 2 és 4 betegnél grade 1 bőrreakciót. 21 betegnél volt szükséges táplálékkiegészítést alkalmazni, de egy betegnél sem kellett gasztrosztómát, vagy perkután endoszkópos gasztrosztómát felhelyezni a kezelés és az azt követő 6 hét során. A medián súlyvesztés 5% (0-10%) volt. A kezelés végére egy betegnél (3,8%) jelentkezett grade 4 és 10 betegnél (30,8%) grade 3 limfopénia, mely egyik betegnél sem okozott tüneteket. Az átlagos szérum hemoglobinszint a kezelés kezdetén 14,1 g/dl (11,8-17,2), a kezelés végén pedig 13,9 g/dl (11,6-17,3) volt. A kezelés során egy betegnél fejlődött ki pneumónia. Mivel a Taxol gyakori adása rendszeres szteroidadással járt, a kezelés során külön figyelmet fordítottunk a szteroidadagolás esetleges mellékhatásaira. A kezelés során és az azt követő 6 héten nem észleltünk szteroid mellékhatásra utaló tüneteket: csökkent glükóztoleranciát, gasztrointesztinális tüneteket, gyakori gombás, vagy egyéb fertőzéseket. A sugárkezelést követően két betegnél (7,6%) alakult ki mandibula-osteonekrózis. A primer tumor mindkét betegnél érintette a mandibulát. Egy betegnél alakult ki súlyos xerosztómia, akinél jelenleg is folyamatos pilocarpin-kezelés szükséges.

Megbeszélés

A helyileg előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelése nagy kihívást jelent az onkológusok számára. A túlélési esélyek meglehetősen rosszak és a kezelés eredményességét gyakran hátráltatja a betegek rossz általános állapota és korlátozott együttműködési készsége. Számos olyan, a daganattal kapcsolatos egyéb tényező is ismert, mely rontja a terápiás eredményeket. A daganatsejtek repopulációja, a hypoxia, és az intrinzik rezisztencia hatását nehéz kiküszöbölni. Az előrehaladott, III. és IV. stádiumban széles körben elfogadott, hogy a kombinált kezelés előnyösebb az egyedüli modalitással történő kezelésnél (1, 18). Sebészi és sugárkezelés kombinációjával akár 70%-os lokoregionális kontroll is elérhető, habár a funkcióvesztés és a kozmetikai következmények alapvetően befolyásolják a beteg életminőségét, és mindenképpen van olyan betegcsoport

is, ahol a radikális műtéti megoldás nem jön szóba (39, 40, 41). Az alternatív és gyakran az egyetlen kezelési módszer ezeknél a betegeknél a kemoterápia és a sugárterápia kombinálása (22). A bleomycint, cisplatin, 5-fluorouracilt, hydroxyureát, methotrexatot, mitomycin C-t és utóbbi időben Taxolt tartalmazó kemo-radiációs kezelési sémák alkalmazásával magasabb válaszarányt és egyes tanulmányokban hosszabb túlélési időt figyeltek meg, mint egyedüli sugárkezelés esetén (3, 5, 9, 12, 27, 29). A sugárterápia hatását egyéb módon is fokozni lehet. A daganatsejtek repopulációját alternatív frakcionálási sémákkal, akcelerált, folyamatos hiperfrakcionált-akcelerált (CHART) sugárkezeléssel lehet kivédeni (4, 7, 13, 14, 32). A terápiás válaszarány jobb, a mellékhatások a legtöbb esetben elfogadhatóak, bár a válaszarány javulásához képest a túlélési idő nem mindig növekszik. A tumor hypoxiáját ugyancsak változatos módon igyekeznek leküzdeni, mint például a carbogen lélegeztetés, vagy hypoxiás sugárérzékenyítők alkalmazása. Sajnos eddig csak egyetlen sugárérzékenyítő szer, nevezetesen a nimorazol bizonyult kontrollált, prospektív randomizált tanulmányban is hatásosnak (26). A daganatok genetikai manipulálása nagyon ígéretes új területe a sugárérzékenység befolyásolásának, de a módszerek klinikai alkalmazása még nem kiforrott és az eljárások nagyon költségesek. Alternatív lehetőségként merült fel citosztatikus szerek sugárérzékenyítőként való alkalmazása alacsony dózisban. Vannak olyan kemoterápiás szerek, melyek több különböző hatásmechanizmus révén hatnak, és a különböző hatásmechanizmusok súlya függ az alkalmazott dózistól. Egyes szerek potenciális sugárérzékenyítő hatással bírhatnak alacsony dózisban. A cisplatin és carboplatin alacsony dózisu sugárérzékenyítő hatását korábban már vizsgálták (17).

A Taxol egy igen hatásos kemoterápiás szer, mely a fej-nyaki daganatok esetén akár monoterápiában is megállja a helyét (7, 8). In vitro kísérletek azt mutatták, hogy a Taxolnak kifejezett sugárérzékenyítő hatása van különféle sejtvonalakon, mint például az astrocytoma, méhnyak-, emlő- és mindenekelőtt fej-nyaki daganatokban (19, 20, 23, 25, 28, 37). A Taxol sugárérzékenyítő hatását a sejteknek a sugárérzékeny G_2/M fázisban való akkumulációjával magyarázzák (38). Más hatásmechanizmusokat is vizsgáltak, mint például a Taxol hatása a reoxigenációra (24). Újabban kimutatták, hogy a Taxol aktiválja a c-jun-terminálkinázt (JNK), mely az antiapoptotikus Bcl-2 fehérje foszforilációjához vezet, mely csökkenti a Bcl-2 kötődését a proapoptotikus Bax fehérjéhez. A megemelkedett szabad Bax-szint pedig apoptózishoz vezet (11). Ez az apoptózist okozó hatás független a p53-tól és már alacsony, 10 nmol/l koncentrációban kimutatható (34, 35). A jelen tanulmány során ezt az alacsony dózisu apoptózisindukciós hatást igyekeztünk kihasználni klinikai körülmények közt. A kezelésre adott válaszarány rosszabb, mint más, intenzív kemo-radiációs kezeléseket alkalmazó tanulmányokban. Ez részben a szigorú kritériumoknak is köszönhető, nevezete-

2. táblázat. A statisztikailag szignifikáns prognosztikus tényezők p értékei 95%-os konfidencia-intervallummal számolva

Prognosztikai tényező	p érték Egyváltozós analízis	p érték té-Cox-regresszió
Kezelésre adott válasz	$p=0,001$	$p=0,046$
UICC N stádium	$p=0,047$	$p=0,058$
AJCC stádium	$p=0,05$	n.s.

sen, hogy 3 hónap tünetmentes időszak és teljesen negatív metszetképzés volt szükséges a teljes remisszió megállapításához. A kemo-radiációs kezelések emellett kézenfekvően agresszívabbak is. A kevésbé agresszív kezelési séma mellett az alacsony dóziszú Taxol-sugárérzékenyítés során becsült két éves túlélés összevethető más tanulmányok eredményével. Előnye, hogy olyan betegeknek is alkalmazható, akik nem alkalmasak kombinált kemoterápiás és sugárterápiás kezelésre. A kezelést követően szükség esetén a betegek alkalmasak további kezelésre, legyen az műtét, vagy kemoterápiás kezelés, mivel a betegek általános állapotát a kezelés lényegesen nem rontja, a kritikus szervek (pl. csontvelő) toleranciája még gyakorlatilag teljesen ép. Végül ezt a kezelési sémát könnyű ambulanter kivitelezni, nem terheli még lényegesen a kórházi ellátást és elfogadható alternatívát jelent a betegek számára is.

A szerzők a kezdeti igen biztató eredmények alapján úgy gondolják, hogy az ismertetett kezelési sémát érdemes tovább vizsgálni, fázis III. jellegű összehasonlító vizsgálat keretében, az alacsony dóziszú Taxol-sugárérzékenyítéssel végzett sugárterápiát az egyedüli sugárterápiás kezeléssel összehasonlítva.

A tanulmány az OMFB 0164/98 számú pályázatának támogatásával készült.

Irodalom

- Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:25-36, 1989
- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al, eds: *Manual for Staging of Cancer*, 4th ed. Philadelphia JB Lippincott, 1992
- Bourhis J, Eschwege F. Radiotherapy-chemotherapy combinations in head and neck squamous cell carcinoma: overview of randomized trials. *Anticancer Res* 16:2397-2402, 1996
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancers. *N Engl J Med* 338:1798-1804, 1998
- Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al. Placebo controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12:2648-2653, 1994
- Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 44:123-136, 1997
- Forastiere AA. Paclitaxel (Taxol) for the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 21:49-52, 1994
- Forastiere AA. Use of paclitaxel (Taxol) in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Semin Oncol* 20:56-60, 1993
- Glicksman AS, Slotman G, Doolittle C III, et al. Concurrent cis-platinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:811-814, 1994
- Grem JL, Tutsch KD, Simon KJ, et al. Phase I study of taxol administration as a short i.v. infusion daily for 5 days. *Cancer Treat Rep* 71:1179-1184, 1987
- Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 15:229-233, 1997
- Hoffman W, Belkas C, Schmidberger H, et al. Radiotherapy and concomitant weekly 1-hour infusion of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer - results from a Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:691-696, 1997
- Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 44:111-121, 1997
- Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25:231-241, 1992
- Ingram ML, Redpath JL. Subadditive interaction of radiation and taxol in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1139-1144, 1997
- International Union Against Cancer (UICC). *TNM classification of malignant tumours*, Geneva. 5th ed. 1997
- 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
- Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 10:19-30, 1987
- Leonard CE, Chan DC, Chou T-C, et al. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 56:5198-5204, 1996
- Liebmann JE, Cook JA, Fisher J, et al. In vitro studies of Taxol as a radiation sensitizer. *J Natl Cancer Inst* 86:441-446, 1994
- Longnecker SM, Donehower RC, Cates AE, et al. High-performance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep* 71:53-59, 1986
- Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 327:1115-1121, 1992
- Milas L, Hunter NR, Mason KA, et al. Enhancement of tumor radioresponse of a murine mammary carcinoma by Taxol. *Cancer Res* 54:3506-3510, 1994
- Milas L, Hunter NR, Mason KA, et al. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor response by paclitaxel. *Cancer Res* 55:3564-3568, 1995
- Milross CG, Mason KA, Hunter NR, et al. Enhanced radioresponse of paclitaxel-sensitive and resistant tumours in vivo. *Eur J Cancer* 33:1299-1308, 1997
- Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 46:135-146, 1998
- Plasswilm L, Kisschner M, Sauer R. Concurrent Taxol and split-course accelerated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 172:573-579, 1996
- Pradier O, Rave-Frank M, Schmidberger H, et al. Effects of paclitaxel in combination with radiation on human head and neck cancer cells (ZMK-1), cervical squamous cell carcinoma (CaSki), and breast adenocarcinoma cells (MCF-7). *J Cancer Res Clin Oncol* 125:20-27, 1999
- Rosenthal DI, Sinar DJ, Ofubuki O, et al. Seven-week continuous-infusion paclitaxel with concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell cancer: a phase I study. *Semin Oncol* 24:67-71, 1997
- Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, et al. Phase I and pharmacodynamic study of taxol in refractory acute leukemias. *Cancer Res* 49:4640-4647, 1989
- Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst* 82:1247-1259, 1990
- Sanchiz F, Millá A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1347-1350, 1990

33. SPSS for Windows, Release 9.0.0., SPSS Inc. Chicago, Ill. USA 1989-1999
34. Srivastava RK, Mi QS, Hardwick JM, Longo DL. Deletion of the loop region of Bcl-2 completely blocks paclitaxel-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:3775-3780, 1999
35. Srivastava RK, Srivastava AR, Korsmeyer SJ, et al. Involvement of microtubules in the regulation of Bcl-2 phosphorylation and apoptosis through cyclic AMP-dependent protein kinase. *Mol Cell Biol* 18:3509-3517, 1998
36. Steinberg L, Hassan M, Olmsted L, et al. A Phase I trial of radiotherapy and simultaneous 24-hour paclitaxel in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol* 24:51-56, 1997
37. Tishler RB, Geard CR, Hall EJ, et al. Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 52:3495-3497, 1992
38. Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, et al. Taxol: A novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:613-617, 1992
39. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH. Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 140:580-584, 1980
40. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 6:730-733, 1984
41. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH. Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 6:720-723, 1984
42. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, et al. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 5:1232-1239, 1987
43. Wiernik PH, Schwartz EL, Straumann JJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Taxol. *Cancer Res* 47:2486-2493, 1987