

# Előrehaladott fej-nyaki tumorok radio-kemoterápiája szöveti-szervi védelem mellett Korai eredmények

Patyánik Mihály, Mayer Árpád, Póti Zsuzsa

Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

A vizsgálat célja: Vizsgáltuk, hogy az Amifostine mennyire képes redukálni az előrehaladott fej-nyaki tumorok radio-kemoterápiás kezelése során jelentkező akut mucositist és xerostomiát és a késői szájszárazságot. Módszer: 1999. februártól 7 betegnél végeztünk radio-kemoterápiás kezelést Amifostine védelemben, vagy anélkül. A betegek 60 Gy (2 Gy/nap, heti 5 frakció) lokoregionális irradiációban részesültek. Az 1-5 és a 21-25. napokon a besugárzást megelőzően 70 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin i.v. monoterápiát végeztünk. Az aktív ágon a betegek az 1-5. és a 21-25. napokon 300 mg/m<sup>2</sup>, a 6-20. és a 26-30. napokon 200 mg/m<sup>2</sup> Amifostine terápiában részesültek az irradiáció illetve a kemoterápia előtt. Eredmény: A vizsgálat során a terápia felfüggesztését igénylő hematológiai vagy terápiát igénylő, Amifostine-ra visszavezethető mellékhatást nem észleltünk. Az aktív ágon a mucositis 1-2 héttel később jelentkezett, mint a kontroll ágon, és csak Grade 1-2-es súlyosságú volt, szemben a kontroll ágon jelentkező Grade 2-3-as mucositissal. Az akut xerostomiára visszavezethető globális szájüregi diszkomfort a lineáris 10-es skála alapján a kontroll ágon kedvezőtlen 4-6-os fokozatú volt, míg az aktív ágon 7-8-as szintet regisztráltunk. Hasonló jelenséget észleltünk a késői szájszárazságra visszavezethető tünetek felmérésekor is. Amifostine adása után a nyugalmi és a stimulált nyáelválasztás mennyisége is kétszerese volt a kontroll ághoz képest. Következtetés: A kicsi beteganyag ellenére is az a benyomásunk, hogy az Amifostine effektíven csökkenti a radio-kemoterápia hatására jelentkező akut mucositis és xerostomia, valamint a késői xerostomia súlyosságát. *Magyar Onkológia* 45: 327 – 330, 2001

Purpose: the study of the effect of Amifostine in reducing acute mucositis, xerostomia and late xerostomia emerging in the course of locally advanced head and neck cancer radio-chemotherapy. Methods: Starting in 1999 we have conducted radio-chemotherapy treatment on 7 patients with or without Amifostine protection, each receiving 60 Gy (2 Gy a day/5 fractions a week) loco-regional irradiation. From the first to the fifth day and from the twenty-first to the twenty-fifth day prior to irradiation they were given a 70 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin treatment. In the Amifostine group, on days 1-5 and 21-25 300 mg/m<sup>2</sup> and on days 6-20 and 26-30 200 mg/m<sup>2</sup> Amifostine therapy was given prior to the radio- and chemotherapy. Results: In the course of the trial we did not find any haematologic side effects, or side effects directly connected to the Amifostine, which would have required suspension of the therapy. In the active phase, mucositis of Grade 1-2 was detected 1-2 weeks later than in the control group, in contrast to the mucositis of Grade 2-3 in the other arm. Global oral discomfort associated with acute xerostomia was of Grade 4-6 on a linear scale of ten, compared with Grade 7-8 on the active line. We had similar results when testing the symptoms directly connected with late xerostomia. Unstimulated and stimulated saliva production doubled following the Amifostine treatment. Conclusion: Despite the small pool of patients we have the impression that Amifostine can effectively reduce the severity of acute mucositis, xerostomia and late xerostomia. *Patyánik M, Mayer Á, Póti Zs. Radio-chemotherapy of locally advanced head and neck cancer, providing tissue and organ protection. Hungarian Oncology* 45: 327 – 330, 2001



Közlésre érkezett: 2001. június 13.

Ezt a közleményt a Schering - Plough Central East AG, Luzern Switzerland támogatta

Elfogadva: 2001. augusztus 29.

Levelezési cím: Dr. Patyánik Mihály, Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórháza Fővárosi Onkoradiológiai Központ, 1145 Budapest, Uzsoki utca 29. Tel./fax: 251-1478, E-mail: mayera@elender.hu

## Bevezetés

Régóta ismert tény, hogy az előrehaladott fejnyaki tumorok ellátásakor jobb terápiás eredményre számíthatunk, ha az irradiáció dózisa magasabb, vagy ha a sugárterápiát kemoterápiával kombináljuk. A kombinált kezelés alkalmazásakor azonban hatványozottabban számítanunk kell a korai és késői mellékhatások, szövődmények megjelenésére (2, 6, 13, 14, 26).

A korai mellékhatások közé tartozik a bőr, a mucosa, a nyálmirigyek károsodására visszavezethető dermatitis, mucositis, xerostomia, melyek olyan fokot is elérhetnek, hogy lehetetlenné teszik a további kezelést. Szintén ismert tény, hogy amennyiben a kezelés közben beiktatott szünet 5 napnál hosszabb, jelentősen romolhatnak a betegek gyógyulási esélyei (1).

A késői mellékhatások közé tartozó xerostomia miatt nyelési nehezítettség, caries, ízérvés elvesztése, szájüregi fertőzések, fissurák, csontnekrozis, táplálkozási problémák jelentkezhetnek, és a betegek életminősége jelentősen romolhat, a jó terápiás effektus mellett (21). Jogosan merült fel az igény a xerostomia és a mucositis súlyosságának csökkentésére.

A pilocarpin alkalmazásának hátránya, hogy protektív hatása nem lévén csak a megmaradt nyálmirigyfunkciót tudja fokozni, és nem elhanyagolhatóak az esetleges mellékhatások sem, pl. fejfájás, rhinitis, stb. (16, 18).

Az első igazi radioprotektív szer az Amifostine (AMI). Az Amifostine (WR-2721, Ethyol) nevű szert 4000 vegyület közül választották ki az amerikai hadsereg megrendelésére. Atomtámadás esetén akarták alkalmazni sugárvédelmi céllal. A politikai enyhülésnek köszönhetően vált hozzáférhetővé a civil szféra számára. Klinikai kísérletek igazolták, hogy az AMI szelektíven védi az ép szöveteket az ionizáló sugárzások, az alkilálószerek és a platinaszármazékok okozta toxicitástól anélkül, hogy antineoplasztikus aktivitásukat befolyásolná (7, 8, 12, 22). Az AMI önmagában egy hatástalan, szerves tiofoszfát észter, mely az alkalikus foszfátáz hatására aktív vegyületté, szabad tiol metabolittá alakul át a szervezetben (10). Az egészséges szövetekben - a magasabb alkalikus foszfátáz-koncentrációnak, jobb erezettségüknek és a normális pH-nak köszönhetően - az Amifostine-koncentráció akár 100-szor magasabb is lehet a daganatos szövetekéhez képest (27). A daganatos sejtek gyakorlatilag nem képesek olyan mennyiségű hatóanyagot felvenni, mely biztosítaná hatékony védelmüket. A védelmi funkció több mechanizmuson keresztül is érvényesül: elősegíti a DNS repair mechanizmust, semlegesíti a sejtekben keletkezett szabad gyököket, reakcióba lép az alkilálószerek és a platinaszármazékok reaktív csoportjaival (15, 23, 24).

Az a tény, hogy a vizsgálatok során igen magas AMI-aktivitást észleltek a nyálmirigyekben, magától értetődővé tette, hogy alkalmazásával csökkentjük az előrehaladott fejnyaki tumorok radiokemoterápiás kezelésének mellékhatásait, elsősorban a xerostomiát és a mucositist (20, 25).

## Anyag és módszer

A vizsgálatba 18-70 év közötti, planocelluláris szövettanú, III-IV stádiumba sorolt meso-hypopharynx tumoros betegeket választottunk be, akiknél a Karnofsky index 60%-nál magasabb, a várható élettartam pedig 12 hónapnál hosszabb volt, illetve a kemoterápia nem volt kontraindikált. Szintén a beválasztási kritériumok közé tartozott, hogy a nagy nyálmirigyek legalább 75%-ának az irradiált mezőben kellett lennie. A betegek 60 Gy irradiációban részesültek 2 Gy frakcióban heti 5 alkalommal. A célvolumen magába foglalta a primer tumort, és a nyaki nyirokrégiókat. A tervezést 2000 májusáig CadPlan Ver.3.1.5, majd ezt követően CadPlan Ver.6.1.5. tervezőrendszer segítségével végeztük CT alapján. A kezelés fejrögzőtővel Clinac 2100 C típusú lineáris gyorsítón történt. A betegek az 1-5. és a 21-25. napokon 30 perc időtartamú 70 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin citosztázisban részesültek, amelyet 30 percen belül követett a sugárterápia. Az aktív ágon a citosztatikus kezelést megelőzően az 1-5. és a 21-25. napokon 300 mg/m<sup>2</sup>, a 6-20. és a 26-30. napokon 200 mg/m<sup>2</sup> Amifostine adását végeztük, a protokoll által előírt antiemetikus terápiával kombinálva. A betegeket szorosán obszerváltuk az esetleges Amifostinre-ra visszavezethető mellékhatások észlelése céljából.

A vizsgálat célja az Amifostine radio-kemoprotektív hatásának lemerése volt. A radioterápia mellékhatásainak osztályozását RTOG Acute and Late Radiation Morbidity Scoring Criteria alapján végeztük. Heti kérdőív kitöltésével detektáltuk a globális szájüregi diszkomfort alakulását a kezelés ideje alatt és az utánkövetés során, valamint mértük a nyugalmi és a stimulált nyáleválasztás mennyiségét is. Tíz fokozatú lineáris skálát alkalmaztunk a diszkomfort jellemzésére, amely az 1-es legkedvezőtlenebb szinttől a 10-es, legkedvezőbbig tartott. Ezen kívül obszerváltuk az Amifostin mellékhatásait (nausea, hypotonia), és a kemoterápia okozta hematológiai mellékhatásokat. Szintén a vizsgálat tárgyát képezte a terápiás effektus meghatározása.

## Eredmények

A Fővárosi Onkoradiológiai Központban a Schering-Plough Central East AG támogatásával a „CARBOPLATIN AND RADIATION THERAPY +/- AMIFOSTINE IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER” protokoll alapján 1999-től kezelünk betegeket.

Ez idő alatt 7 betegnél végeztünk radio-kemoterápiás kezelést napi Amifostine védelemben vagy anélkül. A randomizációs lista alapján 3 beteg került a kontroll, 4 pedig az aktív ágra. A férfi:nő arány 6:1, az átlagéletkor 46 év (40-58) volt. A betegek szövettanilag igazolt (cc. planocellulare) meso-hypopharynx tumor miatt jelentkeztek ellátásra.

A terápiát 6 betegnél tudtuk komplettálni, 1 beteget a kontroll ágról a protokoll előírásai alapján, a túl korán, alkolhol abusat követően jelentkező súlyos mucositis miatt kizártunk a vizsgálatból. A terápia ideje alatt a vizsgálat megszakitását

igénylő hematológiai szövődményt nem észleltünk. A kontroll ágon a nyálkahártya gyulladására visszavezethető tünetek a terápia kezdetétől számított 3. héten jelentkeztek, és a kezelés végén szupportációt és fájdalomcsillapítást igényeltek (G 2-3), szemben az aktív ággal, ahol a kialakulás ideje a 4-5. hétre tolodott el, és súlyosságuk is mérsékelt (G 1-2) volt. Hasonló tendencia volt megfigyelhető a szájszárazság megjelenésével kapcsolatban is. A kontroll csoportban a tünetek a 3. héten kezdődtek, és súlyosságuk a kezelés végén a 10-es skála szerint 4-6 volt. Az aktív ágon a tünetek megjelenését a 4-5. héten észleltük, és a kezelés végén súlyosságuk 7-8-as volt. A vizsgálat alatt az Amifostine-ra visszavezethető, beavatkozást igénylő hypotoniát, illetve más mellékhatást nem észleltünk.

A medián követési idő 7 hónap (11-17) volt. A kontroll ágon 1 beteget az otthonában kialakult pneumonia miatt a kezelést követően 4 héten belül elvesztettünk. Az aktív ágon 1 betegünk 4 hónappal a kezelés komplettálása után exitált tumorprogresszió miatt (lokális tumormentesség mellett az extrém méretű nyaki metasztatikus progresszióját észleltük). A követés során a szájszárazságra visszavezethető tünetek a kontroll csoportban a 10-es skála szerint 3-5, az aktív csoportban 5-6-os fokozatúak voltak. A nyugalmi nyáleválasztás a kontroll csoportban tizedére, az aktív csoportban ötödére csökkent. Ez az arány a stimulált nyáleválasztás esetén 12:6 volt az aktív csoport javára. Egyéb, kezelést nem igénylő, késői szövődmények (bőr, bőrálatti kötőszövetek károsodása stb.) tekintetében a két csoport között nem volt különbség. Tumorprogresszió miatt az aktív ágon egy beteget veszítettünk el, 1 betegnél pedig 11 hónap múlva operábilis recidíva jelentkezett, 4 hónapja tünetmentes. Három betegünk átlagosan 9 hónap (5-17) követési idő után tumormentes.

## Megbeszélés

A fej-nyaki daganatok 75%-a a diagnózis felállításakor St-III-IV stádiumba tartozik (7). A betegek számára a legjobb terápiás eredményt a radio-kemoterápia biztosíthatja (2, 13, 14, 26). Egyértelmű azonban, hogy az effektív dózis alkalmazásakor súlyos, a kezeléssel összefüggő mellékhatásokra kell számítanunk (1). Logikus lépésnek tűnik az Amifostine-nak, mint radio-kemoprotektív szernek a beépítése a fej-nyaki daganatok kombinált terápiájába.

Az Amifostine veszélytelenül adagolható szer. A napi hányáscsillapítás mellett Amifostine-ra visszavezethető toxicitást nem észleltünk. Brizel közleményében nagy beteganyagban a mellékhatások közül nausea (G 3) 3%-ban, vomitus (G 3) 5%-ban és hypotonia (G 3) 3%-ban fordult elő (7).

Az Amifostine alkalmazásával kétségtelenül a korai és késői xerostomia területén lehet elérni a legnagyobb sikereket. Számos szerző közleménye igazolja, hogy alkalmazásával szignifikánsan csökkenthetjük a G 2-nél súlyosabb xerostomia kialakulását (3-5, 7-9, 22).

Saját tapasztalat alapján nem tudunk véleményt alkotni arról, hogy az Amifostine szelektíven valóban csak az ép szöveteket védi-e, de az irodalmi adatok ezt egyértelműen megerősítik. Itt kell megemlíteni, hogy több közlemény is beszámol arról, hogy a túlélési eredmények jobbak az Amifostine ágon a kontroll ághoz képest. Ennek a kedvező jelenségnek a magyarázata valószínűleg abban rejlik, hogy a kontroll ágon a súlyos mellékhatások miatt a kezelést gyakran meg kell szakítani és ez egyértelműen kedvezőtlen irányba befolyásolja a terápiás eredményt (1, 2, 7, 8, 22).

A saját anyagunkon megfigyelt mucositist csökkentő hatással kapcsolatban a vélemények megoszlanak. Nagy valószínűséggel két tényező befolyásolja lényegesen ezt az eredményt: a mezőben besugárzott mucosa nagysága, és az Amifostine dózisa. Egyértelműen igazolódott, hogy a mucositis csökkentésére gyakorolt kedvező hatás akkor jelentkezett, amikor a besugárzási mező kicsi volt. Szintén fontos volt az Amifostine dózisa. A szignifikáns protektív hatás eléréséhez az általunk is a sugárterápiás napokon használt 200 mg/m<sup>2</sup> dózis tekinthető minimális szintnek. Nagy valószínűséggel az egyértelmű hatás eléréséhez 300 mg/m<sup>2</sup> alkalmazására lenne szükség (4-6, 22).

A legújabb experimentális adatok szerint az Amifostine hatására csökken a sugárterápia okozta neurotoxicitás, melynek következményeként nő a gerincvelő sugárterápiás toleranciadózisa. Ez a sugárterápia kivitelezése szempontjából nem elhanyagolható tényező (19).

Az Amifostine napi intravénás adagolása számos technikai problémát vet fel, és a beteg számára is nehezen tolerálható. A könnyebb kivitelezés érdekében a vizsgálat idejére Port-a-Cat rendszer beültetését végeztük. Cassatt és Koukourakis klinikai és experimentális adatai alapján a subcutan adagolás azonos értékű az iv. adagolással vagy talán még hatásosabb. Ez az adagolási mód jelentősen leegyszerűsítene a kezelés kivitelezését és a betegek számára is jobban tolerálható (11, 17).

A protokoll által megcélzott betegcsoport anamnézisében rendszeres, nagymértékű alkoholfogyasztás és dohányzás szerepel, mely befolyásolja a betegek életvitelét és szociális helyzetét. Ez számos problémát vet fel a protokoll sikeres végrehajtása szempontjából. Az anamnézisben szereplő okok miatt már a kezelés előtt a betegek nyálkahártyája atrófiás, nyáleválasztási funkciója sérült, regenerációs képességük korlátozott. A betegek többsége a terápia ideje alatt is, ha mérsékelt mennyiségben, de továbbra is fogyaszt alkoholt és dohányzik. Az előbbi okok az Amifostine hatásának eredményeit negatív irányba módosíthatják. Például az eleve atrófiás nyálkahártya, sérült nyáleválasztási funkció, illetve a csökkent regenerációs képesség miatt potenciálisan kisebb a lehetőség az Amifostine protektív hatásának a kifejtésére. Hasonló megítélés alá esik a kezelés ideje alatt fogyasztott alkoholt és a dohányzás is, mely fokozza a mucositist, így negatív irányba befolyásolja az Amifostine protektív hatását, összemoshatja a kontroll és az aktív csoport közötti különbséget.

Az életvitelből adódóan a betegek rendszeres kontrollvizsgálaton való megjelenése sem mindig zökkenőmentesen valósul meg.

### Véleményünk

Nemzetközi tapasztalatok és a saját, még kisszámú beteg kezelése alapján levonható következtetésekből kiindulva kijelenthetjük, hogy az előrehaladott fej-nyaki daganatok kombinált radio-kemoterápiás kezelésekor jelentkező késői és korai mellékhatások számát és súlyosságát jelentősen csökkenthetjük az Amifostine alkalmazásával. Ez főleg a korai és a késői xerostomiára vonatkozik. A xerostomia súlyosságának csökkentésével a betegek számára elviselhetőbbé válik a kezelés folyamata, és az életminőségük jelentősen javul. Szintén nem elhanyagolható tény, hogy Amifostine alkalmazásakor a terápiás eredmények jobbabbak. A fentiek alapján a vizsgálat további folytatását tervezzük, de az egyértelmű és korrekt eredmények elérése érdekében nagy hangsúlyt kell fektetni a betegek beválasztásánál az alkoholos anamnézisre és a kooperációs készségre.

### Irodalom

1. Alden ME, O'Reilly RC, Topham A, et al. Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 201:675-680, 1996
2. Al-Sarraf M, Cosmaton D, Ajmaad K, et al. Significant loco-regional control and survival in patients with stage IV and or positive margin head and neck cancer treated with postoperative concurrent cisplatin and radiotherapy. A Radiation Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:242. Abstract 777, 1992
3. Antonadou D. The prophylactic use of amifostine in the prevention of chemoradiation induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. *Proc Am Soc Ther Radiol Oncol (ASTRO)* 1998
4. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, et al. Salivary gland protection by amifostine in high-dose radioiodine treatment: results of a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 16:3542-3549, 1998
5. Bourhis J, Fortin A, Dupuis O, et al. Very accelerated radiation therapy: preliminary results in locally resectable head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:747-751, 1995
6. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with and without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338:1798-1804, 1998
7. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of Amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 19:3339-3345, 2000
8. Büntzel J, Küttner K, Frohlich D, et al. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 9:505-509, 1998
9. Büntzel J, Schuth J, Küttner K, et al. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Support Care Cancer* 6:155-160, 1998
10. Capizzi RL, Scheffler BJ, Schein PS. Amifostine-mediated protection of normal bone marrow from cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 72:3495-3501, 1993
11. Cassatt DR. Extended window of mucosal radioprotection with intravenous or subcutaneous Amifostine in rats. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20. Abstract 1114, 2001
12. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group Studies of head and neck cancer. *Cancer* 77:1905-1911, 1996
13. Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. Dose response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:515-521, 1990
14. Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:95-111, 1993
15. Grdina DJ, Nagy B. The effect of 2-((aminopropyl)amino)ethanethiol (WR1065) on radiation-induced DNA damage and repair and cell progression in V79 cells. *Br J Cancer* 54:933-941, 1986
16. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 329:390-395, 1993
17. Koukourakis MI, Kyras G, Kakolyris S, et al. Subcutaneous administration of Amifostine during fractionated radiotherapy: A randomized phase II study. *J Clin Oncol* 11:2226-2233, 2000
18. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 11:1124-1131, 1993
19. Nieder C, Price RE, Rivera B, et al. Combination of IGF-1 and Amifostine increases the tolerance of the spinal cord to re-irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20. Abstract 1110, 2001
20. Rasey JS, Grunbaum Z, Krohn KA, et al. Biodistribution of the radioprotective drug 35S-labeled 3-amino-2-hydroxypropyl phosphorothioate (WR77913). *Radiat Res* 102:130-137, 1985
21. Rudat V, Dietz A, Nollert J, et al. Acute and late toxicity, tumour control and intrinsic radiosensitivity of primary fibroblasts in vitro of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 53:233-245, 1999
22. Sauer R, Wannenmacher M, Wasserman T, et al. Randomized phase III trial of radiation +/- amifostine in patients with head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18. Abstract 1516, 1999
23. Shigematsu N, Schwartz JL, Grdina DJ. Protection against radiation-induced mutagenesis at the HPRT locus by spermine and N,N''-(dithiodi-2, 1-ethanedilyl) bis-1, 3-propanediamine (WR-33278). *Mutagen* 9:355-360, 1994
24. Smoluk GD, Fahey RC, Calabro-Jones PM, et al. Radioprotection of cells in culture by WR-2721 and derivatives: form of the drug responsible for protection. *Cancer Res* 48:3641-3647, 1988
25. Utley JF, Marlowe C, Waddell WJ. Distribution of 35S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse 1, 2. *Radiat Res* 68:284-291, 1976
26. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16:1318-1324, 1998
27. Yuhas JM. Active versus passive absorption kinetics as the basis for selective protection of normal tissues by S-2(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid. *Cancer Res* 40:1519-24, 1980