



Praca poglądowa/Review paper

Znaczenie hipoksji w nowotworach głowy i szyi

The significance of hypoxia in head and neck cancer

Julia Ostapowicz¹, Kamila Romanowska^{1,2,3},
Agnieszka A. Rawłuszko-Wieczorek^{1,2}, Wojciech Golusiński^{2,3}

¹Katedra Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Wielkopolskie Centrum Onkologii

³Zakład Fizyki Medycznej, Pracownia Radiobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Wielkopolskie Centrum Onkologii

Streszczenie

Zaburzenia kontroli stężenia parcjalnego tlenu odgrywają kluczową rolę w patogenezie wielu chorób, w tym nowotworów. Komórki nowotworowe guzów litych są w szczególności podatne na niedotlenienie (hipoksję) w wyniku niekontrolowanego wzrostu guza oraz niskiego i chaotycznego unaczynienia w rejonie nowotworowym. Zmniejszone ciśnienie tlenu w komórkach guza wiąże się z bardziej agresywnym fenotypem i zwiększonym potencjałem przerzutowym. W warunkach niedostatecznej ilości tlenu nowotwory adaptują się do panujących warunków aktywując geny odpowiedzialne za przeżycie komórek, neowaskularyzację oraz zahamowanie apoptozy. W przypadku nowotworów głowy i szyi, warunki hipoksji często korelowane są ze zmianami w metabolizmie komórkowym oraz odpowiedzi immunologicznej na radio- i chemioterapię.

Abstract

Disturbances in partial pressure of oxygen control play a key role in the pathogenesis of many diseases, including cancer. Solid tumor cells are particularly susceptible to hypoxia as a result of uncontrolled tumor growth and low, chaotic vascularization in the neoplastic region. Reduced oxygen pressure in cancer cells is associated with a more aggressive phenotype and an increased metastatic potential. In conditions of insufficient oxygen, tumors adapt to the prevailing conditions by activating genes responsible for cell survival,

Adres do korespondencji

Kamila Romanowska

Klinika Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii Laryngologicznej, Pracownia Radiobiologii

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 474

e-mail: kamromanowska@gmail.com

neovascularization and apoptosis inhibition. In head and neck cancers (HNC), conditions of hypoxia are often correlated with alterations in cellular metabolism and immune response to radio- and chemotherapy.

Słowa kluczowe: nowotwory głowy i szyi, hipoksja, czynniki indukowane hipoksją

Key words: head and neck cancer, hypoxia, hypoxia-inducible factors

1. Wprowadzenie

Nowotwory głowy i szyi (HNC, ang. *head and neck cancer*) obejmują nowotwory wywodzące się z komórek nabłonkowych, takich narządów jak: jama ustna, jama nosowa, zatoki przynosowe, gardło czy krtań. Najczęściej występującym nowotworem wśród tej grupy jest rak płaskonabłonkowy (HNSCC, ang. *head and neck squamous cell carcinoma*), który stanowi 90% wszystkich przypadków [1]. W Polsce procentowy udział HNSCC stanowi 5,5-6,2% diagnozowanych nowotworów. Do głównych czynników ryzyka występowania HNC należą: drażnienie błon śluzowych dymem tytoniowym i spożywanie wysokoprocentowego alkoholu [2]. Ponadto, istnieje wiele dowodów na to, że zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *human papilloma virus*) oraz wirusem Epsteina-Barra również przyczynia się do rozwoju choroby [2]. Standardową metodą leczenia nowotworów głowy i szyi oprócz resekcji guza jest radioterapia, często skojarzona ze stosowaniem chemioterapii, w tym leków na bazie platyny [3].

2. Genetyczne podłoże powstawania nowotworów głowy i szyi

Nowotwory głowy i szyi charakteryzują się dużą heterogennością histologiczną i genetyczną. Aby doszło do transformacji nowotworowej, w komórce musi dojść do akumulacji mutacji. Najczęściej skutkują one mutacjami onkogenów np. *KRAS*, *CCND1*, *PIK3CA* i wyciszeniem ekspresji genów supresorowych, takich jak *TP53*, *APC* [4-6]. Często opisywaną mutacją w HNC jest także zwielokrotnienie liczby kopii genu *EGFR* (ang. *epidermal growth factor receptor*), który wpływa na regulację cyklu komórkowego [4]. Wraz z niekontrolowaną proliferacją guza rośnie jego zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze. W związku z tym nowotwór wytwarza własną sieć naczyń krwionośnych w procesie angiogenezy, jednakże często zapotrzebowanie guza na tlen jest większe niż możliwa ilość, która jest w stanie do niego dotrzeć. Skutkuje to obniżeniem poziomu stężenia parcjalnego tlenu w tkance nowotworowej z 2-9% do stanu niedotlenienia (poniżej 2%) [7]. Nowotwory, które są w stanie zaadaptować się do tych specyficznych warunków, nabierają agresywnego charakteru co może skutkować opornością na terapię. Niedotlenienie w tkance nowotworowej wpływa na zmianę ekspresji genów i profilu białkowego. Hipoksja w nowotworach głowy i szyi wiąże się z gorszą odpowiedzią na radio- i chemioterapię. Istotna dla celów terapeutycznych jest możliwość określenia, czy w tkance nowotworowej dochodzi do niedotlenienia. W tym celu stosuje się specjalne markery hipoksji, które można oznaczać w materiale chirurgicznym. Do najczęściej opisywanych genów, których ekspresja ulega zmianie w warunkach hipoksji należą: *HIF* (ang. *hypoxia-inducible factor*), *GLUT-1* (ang. *glucose transporter 1*), *VEGF* (ang. *vascular endothelial growth factor*), *HIF2- α* , *CA-IX* (ang. *Carbonic anhydrase IX*) i *OPN* (ang. *osteopontin*) [3].

3. Czynniki indukowane hipoksją

Głównym mechanizmem adaptacji do warunków hipoksji jest aktywacja czynników transkrypcyjnych HIF (ang. *hypoxia-inducible factor*), które regulują ekspresję wielu genów zaangażowanych w procesy fizjologiczne i międzykomórkowe. HIF jest heterodimerem złożonym z podjednostek: α -niestabilnych, wrażliwych na stężenie tlenu oraz β -stabilnych, niewrażliwych na stężenie tlenu [8]. Do tej pory zidentyfikowano trzy izoformy α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) [9], [10] oraz ulegające stałej ekspresji trzy izoformy β (zwane również ARNT ang. *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*) [11]. W warunkach normoksji (dostatecznym ciśnieniu parcjalnym tlenu) dochodzi do hydroksylacji prolin (P402 i P564) podjednostki HIF- α i utworzenia kompleksu z białkiem VHL (ang. *von Hippel-Lindau tumor suppressor*), które jest częścią kompleksu ligazy ubikwityny E3. Po poliubikwitylacji kompleksu a następnie degradacji podjednostki HIF- α w proteasomach [12]. Za proces hydroksylacji odpowiadają hydroksylazy prolinowe (PDH), do rodziny których zaliczamy: PDH1,

PDH2, PDH3. W warunkach hipoksji hydroksylazy nie wykazują aktywności, co prowadzi do dimeryzacji podjednostek HIF- α i HIF- β i ich translokacji do jądra komórkowego, gdzie wiążą się do regionów HREs (ang. *hypoxia response elements*) genów targetowych oraz regulują ich aktywność transkrypcyjną (Figura 1). Zmiany ekspresji genów pozwalają na przystosowanie się do warunków hipoksji panujących w komórkach nowotworowych. Jedną z takich zmian jest przestawienia metabolizmu komórki z oksydacji tlenowej na glikolizę (związaną z ekspresją transporterów glukozy *GLUT-1*, *GLUT-3*)[13]. Dodatkowo aktywacji ulegają geny odpowiedzialne za angiogenezę (*VEGF*), erytropoezę oraz hamowanie apoptozy (*onkostatyna M*).

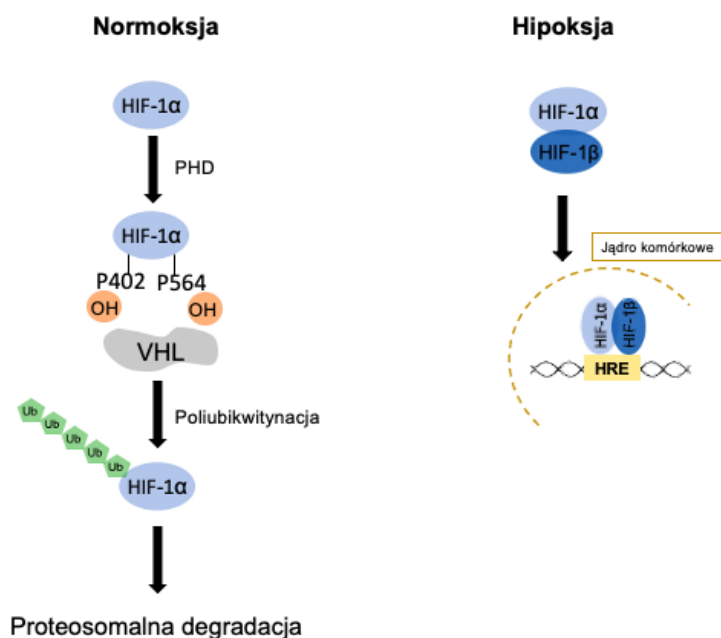


Figura 1. Funkcjonowanie czynników HIF w warunkach normoksji oraz hipoksji.

W warunkach normoksji dochodzi do hydroksylacji reszt prolinowych podjednostki HIF-1 α przez hydroksylazy prolinowe (PHD). W konsekwencji utworzony zostaje kompleks z białkiem VHL (von Hippel-Lindau), co prowadzi do poliubikwitynacji i proteosomalnej degradacji HIF-1 α . W warunkach normoksji PDH są nieaktywne, dzięki czemu dochodzi do dimeryzacji podjednostek HIF-1 α i HIF-1 β i translokacji kompleksu do jądra komórkowego. Kompleks ten łączy się z regionami HRE genów targetowych.

4. Procesy indukowane hipoksją w HNSCC

4.1 Erytropoeza

Fizjologiczną odpowiedzią komórek nowotworowych na warunki hipoksji jest wzrost produkcji czerwonych krwinek. W wyniku niedotlenienia w obrębie guza czynnik transkrypcyjny HIF, a w szczególności HIF-1 α indukuje w komórkach nerek i wątroby produkcję hormonu glikoproteinowego – erytropoetyny (*EPO*) [14]. Hormon ten wydzielany jest endokrynowo i wiąże się z receptorami na powierzchni niedojrzałych erytrocytów wpływając na ich różnicowanie i proliferację[15]. Dodatkowo HIF wpływa na syntezę hemoglobiny poprzez działanie stymulujące na geny związane z metabolizmem żelaza, w tym: transferryny (*Tf*), receptora dla transferryny (*Tfr-1*)[16] oraz na transkrypcję genu receptora EPO (*epo-r*). W skutek tych procesów dochodzi do wytwarzania czerwonych krwinek i tym samym zapobiegania skutkom hipoksji w tkance nowotworowej. Po związaniu erytropoetyny przez EPO-R aktywowane są ścieżki sygnałowe, które wpływają na neoangiogenezę oraz hamują proces apoptozy[17]. Dimeryzacja receptora EPO-R wpływa na aktywację kinazy Janusa 2 (JAK2), która w konsekwencji fosforyluje reszty tyrozynowe w cytoplazmatycznej części receptora[18]. Wykazano, że podanie egzogennej, rekombinowanej rhEPO wpływa na zwiększoną fosforylację JAK2

w liniach komórkowych HNSCC[19]. To prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT5 (*ang. signal transducer and activator of transcription 5*), który wiąże się z promotorami takich genów jak: *c-myc* i *onkostatyna M*. Geny aktywowane zwiększonym poziomem erytropoetyny, wynikającej z warunków hipoksji w nowotworach głowy i szyi zebrano w **Tabeli 1**.

Tabela 1. Geny aktywowane zwiększonym poziomem erytropoetyny w nowotworach głowy i szyi.

Geny aktywowane EPO	Funkcja	Literatura
<i>EPO-R</i>	Receptor dla erytropoetyny	[17]
<i>c-myc</i>	Protoonkogen, kodujący czynnik transkrypcyjny c-Myc	[20]
<i>onkostatyna M</i>	Cytokina należąca do rodziny IL-6	[21]
<i>Tf</i>	Transferyna, białko transportujące żelazo	[16]
<i>Tfr-1</i>	Receptor dla transferyny	[16]

Wykazano, że w materiałach z biopsji nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani stężenie EPO i EPO-R jest znacznie zwiększone w porównaniu do zdrowych tkanek [19]. Inne badanie pokazało, że podawanie rekombinowanej erytropoetyny w celu leczenia anemii, będącej skutkiem radioterapii, może niekorzystnie wpływać na rokowanie pacjentów z nowotworami głowy i szyi, jeżeli komórki rakowe wykazują ekspresję *EPO-R* [22].

4.2 Angiogeneza

W przeciwieństwie do erytropoezy, która jest ogólnoustrojową odpowiedzią na hipoksję, angiogeneza jest procesem lokalnym tkanki w celu adaptacji do warunków niedotlenienia[15]. Wraz ze wzrostem masy guza rośnie jego zapotrzebowanie na tlen i składniki odżywcze. Powyżej pewnego rozmiaru dochodzi do neowaskularyzacji, czyli wytworzenia sieci naczyń krwionośnych zaopatrujących tkankę nowotworową [23]. W komórkach HIF-1 stymuluje ekspresję czynników proangiogennych takich jak VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego). Jego działanie wiąże się z proliferacją komórek śródbłonna i hamowaniem apoptozy. Mimo, że VEGF jest kluczowym czynnikiem w utrzymaniu homeostazy, wykazano również, że odgrywa rolę w chorobach siatkówki oraz progresji nowotworów[24]. Produkowany w komórkach rakowych VEGF w odpowiedzi na hipoksję wiąże się z receptorami VEGFR i prowadzi do aktywacji szlaku kinazy tyrozynowej, tym samym stymulując proliferację i przeżycie komórek śródbłonna. Tworzące się naczynia krwionośne często charakteryzujących się zwiększoną przepuszczalnością oraz nieregularną organizacją[25]. W wyniku tego dystrybucja tlenu i składników odżywczych jest utrudniona. Radioterapia, metoda leczenia często stosowana w nowotworach głowy i szyi po resekcji guza, polega na wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych, w celu zabicia komórek rakowych. W warunkach hipoksji skuteczność tej metody jest znacznie utrudniona [26]. Czynniki angiogenne są obecnie celem terapii przeciwnowotworowych. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem leku bevacizumab w nowotworach głowy i szyi. Jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko VEGF-A z powodzeniem stosowane m.in. w nowotworach jelita grubego [27]. Blokuje wiązanie liganda z receptorem VEGFR i tym samym prowadzi do zahamowania angiogenezy.

4.3 Glikoliza

Większość nowotworów litych, w tym nowotwory głowy i szyi charakteryzuje tzw. efekt Waarburga. W 1927 r. Otto Waarburg zademonstrował, że komórki nowotworowe charakteryzują się dużym poborem glukozy, którą przekształcają w mleczan w obecności tlenu, mimo, że w wyniku oddychania mitochondrialnego komórki są w stanie wytworzyć więcej ATP (adenozynotrifosforanu) niż podczas glikolizy. Proces glikolizy tlenowej prowadzi do nagromadzenia się kwasu mlekowego w mikrośrodowisku guza, co może prowadzić do oporności na radioterapię i zdolność tworzenia przerzutów w HNSSC [28]. W badaniach wykazano, że w warunkach hipoksji czynnik transkrypcyjny HIF-1 aktywuje geny enzymów zaangażowanych w glikolizę, w tym: dehydrogenazy mleczanowej (LDH-A), heksokinazy II (HK-II) oraz transporterów glukozy GLUT-1 i GLUT-3. Badania wykazały, że nadekspresja GLUT-1 w HNSSC wiąże się ze zwiększonym stężeniem glukozy w komórkach i gorszym rokowaniem dla pacjentów [29]. Heksokinaza II to enzym, który katalizuje pierwszy etap glikolizy poprzez fosforylację glukozy do glukozo-6-fosforanu. Wykazano, że wyciszenie genu heksokinazy II wpłynęło na zmniejszenie rozwoju nowotworu ksenogenicznego poprzez zmniejszenie proliferacji i żywotności komórek oraz aktywację apoptozy [30]. Dehydrogenaza mleczanowa katalizuje przekształcenie pirogronianu w mleczan. LHD występuje w formie 5 izoenzymów, z których każdy składa się z dwóch podjednostek A i B. Im więcej łańcuchów A, tym izoenzymy LDH katalizują konwersję pirogronianu do mleczanu bardziej efektywnie [28]. Wykazano, że wysokie stężenie mleczanu w guzach HNSSC korelują z gorszym całkowitym przeżyciem pacjentów [31]. Poznanie czynników warunkujących proces glikolizy może prowadzić do opracowania skutecznych terapii w nowotworach głowy i szyi. Wykazano, że zahamowanie ekspresji GLUT-1 prowadzi do uwrażliwienia komórek nowotworowych na leczenie cisplatyną w warunkach normoksji i hipoksji [32].

Podsumowanie

Hipoksja w obrębie tkanki nowotworowej wpływa na wiele procesów związanych z adaptacją komórek rakowych do panujących warunków zmniejszonej dostępności tlenu. Aktywacji ulegają geny odpowiedzialne za metabolizm glukozy, neoangiogenezę czy erytropoezę. Udowodniono, że w warunkach hipoksji w HNSSC występuje zmniejszenie wrażliwości tkanki nowotworowej na radioterapię i stosowanie chemioterapeutyków. Istotna jest identyfikacja genów zaangażowanych w adaptację do warunków niedotlenienia, tak aby możliwe było zastosowanie terapii celowanych w leczeniu chorób nowotworowych.

Bibliografia

- [1] L. Q. M. Chow, „Head and Neck Cancer”, *N. Engl. J. Med.*, 2020, doi:10.1056/NEJMra1715715
- [2] A. Argiris, M. V. Karamouzis, D. Raben, i R. L. Ferris, „Head and neck cancer”, *Lancet Lond. Engl.*, t. 371, nr 9625, s. 1695–1709, maj 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60728-X.
- [3] E.-L. Göttgens, C. Ostheimer, P. N. Span, J. Bussink, i E. M. Hammond, „HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer”, *Br. J. Radiol.*, t. 92, nr 1093, sty. 2019, doi: 10.1259/bjr.20180047.
- [4] C. R. Leemans, P. J. F. Snijders, i R. H. Brakenhoff, „The molecular landscape of head and neck cancer”, *Nat. Rev. Cancer*, t. 18, nr 5, Art. nr 5, maj 2018, doi: 10.1038/nrc.2018.11.
- [5] M. Prasad, S. Jagadeeshan, M. Scaltriti, I. Allon, i M. Elkabets, „In Vitro Establishment of a Genetically Engineered Murine Head and Neck Cancer Cell Line using an Adeno-Associated Virus-Cas9 System”, *JoVE J. Vis. Exp.*, nr 155, s. e60410, sty. 2020, doi: 10.3791/60410.
- [6] P. K. Ha, S. S. Chang, C. A. Glazer, J. A. Califano, i D. Sidransky, „Molecular techniques and genetic alterations in head and neck cancer”, *Oral Oncol.*, t. 45, nr 4–5, s. 335–339, 2009, doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.015.
- [7] X. Jing i in., „Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment”, *Mol. Cancer*, t. 18, lis. 2019, doi: 10.1186/s12943-019-1089-9.
- [8] G. L. Semenza i G. L. Wang, „A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation.”, *Mol. Cell. Biol.*, t. 12, nr 12, s. 5447–5454, grudz. 1992.

- [9] C.-J. Hu, A. Sataur, L. Wang, H. Chen, i M. C. Simon, „The N-Terminal Transactivation Domain Confers Target Gene Specificity of Hypoxia-inducible Factors HIF-1 α and HIF-2 α ”, *Mol. Biol. Cell*, t. 18, nr 11, s. 4528–4542, lis. 2007, doi: 10.1091/mbc.E06-05-0419.
- [10] H. Tian, S. L. McKnight, i D. W. Russell, „Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells”, *Genes Dev.*, t. 11, nr 1, s. 72–82, sty. 1997, doi: 10.1101/gad.11.1.72.
- [11] M. Mandl i R. Depping, „Hypoxia-Inducible Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT) (HIF-1 β): Is It a Rare Exception?”, *Mol. Med.*, t. 20, nr 1, s. 215–220, maj 2014, doi: 10.2119/molmed.2014.00032.
- [12] T. Jokilehto i P. M. Jaakkola, „The role of HIF prolyl hydroxylases in tumour growth”, *J. Cell. Mol. Med.*, t. 14, nr 4, s. 758–770, kwi. 2010, doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01030.x.
- [13] H. Choudhry i A. L. Harris, „Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology”, *Cell Metab.*, t. 27, nr 2, s. 281–298, luty 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
- [14] V. H. Haase, „Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors”, *Blood Rev.*, t. 27, nr 1, s. 41–53, sty. 2013, doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003.
- [15] G. L. Semenza, „Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1”, *Physiology*, t. 24, nr 2, s. 97–106, kwi. 2009, doi: 10.1152/physiol.00045.2008.
- [16] D. Watts *i in.*, „Hypoxia Pathway Proteins are Master Regulators of Erythropoiesis”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 21, nr 21, paź. 2020, doi: 10.3390/ijms21218131.
- [17] N. D. Seibold, S. E. Schild, M. P. Gebhard, F. Noack, i D. Rades, „Prognosis of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Impact of tumor cell expression of EPO and EPO-R”, *Strahlenther. Onkol.*, t. 189, nr 7, s. 559–565, lip. 2013, doi: 10.1007/s00066-013-0320-7.
- [18] F. Grebien *i in.*, „Stat5 activation enables erythropoiesis in the absence of EpoR and Jak2”, *Blood*, t. 111, nr 9, s. 4511–4522, maj 2008, doi: 10.1182/blood-2007-07-102848.
- [19] A. Mohyeldin *i in.*, „Erythropoietin Signaling Promotes Invasiveness of Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma”, *Neoplasia N. Y. N.*, t. 7, nr 5, s. 537–543, maj 2005.
- [20] A. Wilson *i in.*, „c-Myc controls the balance between hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation”, *Genes Dev.*, t. 18, nr 22, s. 2747–2763, lis. 2004, doi: 10.1101/gad.313104.
- [21] M. Tanaka, Y. Hirabayashi, T. Sekiguchi, T. Inoue, M. Katsuki, i A. Miyajima, „Targeted disruption of oncostatin M receptor results in altered hematopoiesis”, *Blood*, t. 102, nr 9, s. 3154–3162, lis. 2003, doi: 10.1182/blood-2003-02-0367.
- [22] M. Henke *i in.*, „Do Erythropoietin Receptors on Cancer Cells Explain Unexpected Clinical Findings?”, *J. Clin. Oncol.*, t. 24, nr 29, s. 4708–4713, paź. 2006, doi: 10.1200/JCO.2006.06.2737.
- [23] X. Lv *i in.*, „The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism”, *Genes Dis.*, t. 4, nr 1, s. 19–24, grudz. 2016, doi: 10.1016/j.gendis.2016.11.003.
- [24] R. S. Apte, D. S. Chen, i N. Ferrara, „VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development”, *Cell*, t. 176, nr 6, s. 1248–1264, mar. 2019, doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
- [25] R. R. Ramjiawan, A. W. Griffioen, i D. G. Duda, „Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?”, *Angiogenesis*, t. 20, nr 2, s. 185–204, maj 2017, doi: 10.1007/s10456-017-9552-y.
- [26] P. Carmeliet i R. K. Jain, „Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis”, *Nature*, t. 473, nr 7347, s. 298–307, maj 2011, doi: 10.1038/nature10144.
- [27] I. Micaily, J. Johnson, i A. Argiris, „An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma”, *Cancers Head Neck*, t. 5, nr 1, s. 5, kwi. 2020, doi: 10.1186/s41199-020-00051-9.
- [28] D. Kumar, „Regulation of glycolysis in head and neck squamous cell carcinoma”, *Postdoc J. J. Postdr. Res. Postdr. Aff.*, t. 5, nr 1, s. 14–28, sty. 2017.
- [29] S.-J. Li, W. Guo, G.-X. Ren, G. Huang, T. Chen, i S.-L. Song, „Expression of Glut-1 in primary and recurrent head and neck squamous cell carcinomas, and compared with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation in positron emission tomography”, *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, t. 46, nr 3, s. 180–186, kwi. 2008, doi: 10.1016/j.bjoms.2007.11.003.
- [30] J. Chen, S. Zhang, Y. Li, Z. Tang, i W. Kong, „Hexokinase 2 overexpression promotes the proliferation

and survival of laryngeal squamous cell carcinoma”, *Tumor Biol.*, t. 35, nr 4, s. 3743–3753, kwi. 2014, doi: 10.1007/s13277-013-1496-2.

- [31] S. Blatt *i in.*, „Lactate as a predictive marker for tumor recurrence in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) post radiation: a prospective study over 15 years”, *Clin. Oral Investig.*, t. 20, nr 8, s. 2097–2104, lis. 2016, doi: 10.1007/s00784-015-1699-6.
- [32] Y.-D. Wang, S.-J. Li, i J.-X. Liao, „Inhibition of Glucose Transporter 1 (GLUT1) Chemosensitized Head and Neck Cancer Cells to Cisplatin”, *Technol. Cancer Res. Treat.*, t. 12, nr 6, s. 525–535, grudz. 2013, doi: 10.7785/tcrt.2012.500343.