



Praca poglądowa/Review paper

## Znaczenie hipoksji w nowotworach głowy i szyi

### *The significance of hypoxia in head and neck cancer*

Julia Ostapowicz<sup>1</sup>, Kamila Romanowska<sup>1,2,3</sup>,  
Agnieszka A. Rawłuszko-Wieczorek<sup>1,2</sup>, Wojciech Golusiński<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Katedra Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

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

<sup>3</sup>Zakład 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](mailto: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].

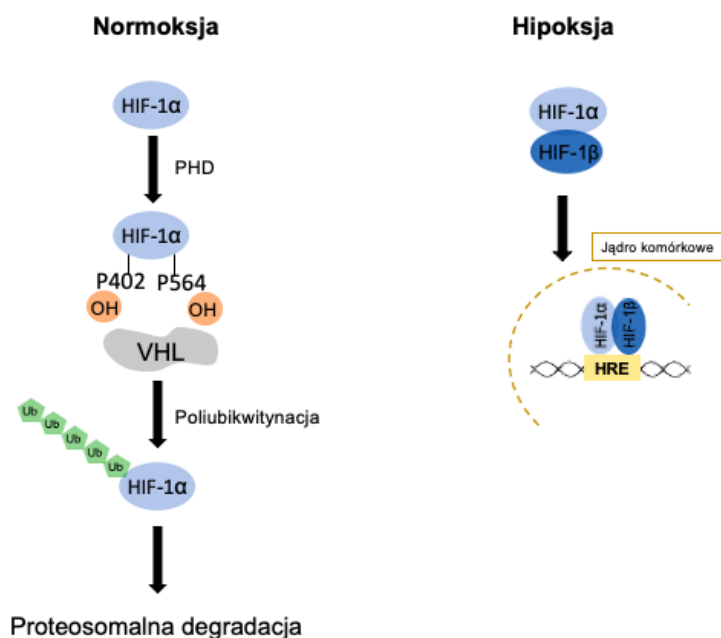
## 2. Genetyczne podłoże powstawania nowotworów głowy i szyi

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- $\alpha$* , *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:  $\alpha$ -niestabilnych, wrażliwych na stężenie tlenu oraz  $\beta$ -stabilnych, niewrażliwych na stężenie tlenu [8]. Do tej pory zidentyfikowano trzy izoformy  $\alpha$  (*HIF-1 $\alpha$* , *HIF-2 $\alpha$* , *HIF-3 $\alpha$* ) [9], [10] oraz ulegające stałej ekspresji trzy izoformy  $\beta$  (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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  i HIF- $\beta$  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 $\alpha$  przez hydroksylazy prolinowe (PHD). W konsekwencji utworzony zostaje kompleks z białkiem VHL (von Hippel-Lindau), co prowadzi do poliubikwitynacji i proteosomalnej degradacji HIF-1 $\alpha$ . W warunkach normoksji PHD są nieaktywne, dzięki czemu dochodzi do dimeryzacji podjednostek HIF-1 $\alpha$  i HIF-1 $\beta$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$ ”, *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 $\beta$ ): 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.