

# *Tridesetletne izkušnje skupine za obravnavanje bolnikov z rakom glave in vratu v Ljubljani*

M. Budihna, L. Šmid

## UVOD

Prof. Ravniharjeva in prof. Kambič, pionirja zdravljenja in preučevanja raka glave in vratu v Sloveniji, sta zaradi preobremenjenosti z dolžnostmi, povezanimi z vodenjem svojih ustanov, spomladi 1974 predlagala oblikovanje skupine strokovnjakov Onkološkega inštituta in Otorinolaringološke klinike, usmerjenih v obravnavanje bolnikov z rakom glave in vratu, da bi skupaj načrtovali zdravljenje teh bolnikov. Skupaj naj bi vrednotili tudi rezultate zdravljenja ter načrtovali in izvajali raziskovalno delo. To je ves čas potekalo v tesnem sodelovanju s patologi z Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, v poznejših letih pa smo v skupino pritegnili tudi internista onkologa.

Čeprav so se razmere v začetnem obdobju v marsičem razlikovale od današnjih, smo se pri načrtovanju zdravljenja že takrat opirali predvsem na pristop, po katerem smo se pri bolnikih z operabilnim karcinomom glave in vratu ne glede na razširjenost boleznih praviloma odločali za primarno kirurško zdravljenje. Po operaciji smo bolnike, ne oziraje se na to, ali je bilo po njej kaj ostanka tumorja ali ne, obsevali z dozo, s kakršno bi sicer zdravili tumor, če bolnik ne bi bil operiran. Elektivno obsevanje tumorskega ležišča in področja bezgavk na vratu z nižjo dozo, kot bi bila sicer potrebna za zdravljenje klinično manifestnega tumorja, takrat še ni bilo v navadi. Tako je bilo z današnjega stališča veliko bolnikov zdravljenih preveč agresivno.

Razumljivo je, da so se glede na nova spoznanja tumorske biologije in tehnološki razvoj v naslednjih desetletjih pogledi na obravnavo teh bolnikov spreminjali. Zdravljenje je postajalo učinkovitejše, njegove posledice pa za bolnika sprejemljivejše.

Namen tega prispevka je orisati razvoj naših pogledov in pristopov k zdravljenju raka v področju glave in vratu ter prikazati nekatere rezultate tridesetletnega skupnega dela.

## POMEMBNEJŠE RETROSPEKTIVNE RAZISKAVE ZDRAVLJENJA

Zlasti v začetku našega skupnega delovanja nismo dovolj dobro poznali dotedanjih rezultatov zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu in Otorinolaringološki kliniki. Zato smo se odločili, da za začetek ovrednotimo izide zdravljenja tumorjev posameznih lokalizacij v področju glave in vratu. Menili smo namreč, da je za spreminjanje veljavnih doktrin poleg upoštevanja izkušenj drugih treba poznati tudi lastne rezultate.

## Obsevanje z vmesnim premorom

Najprej smo se lotili preverjanja rezultatov zdravljenja z obsevanjem pri bolnikih s karcinomom grla in žrela. Od leta 1968 smo skoraj vse bolnike zdravili tako, da smo obsevanje prekinili za dva do štiri tedne. V literaturi je bilo namreč zaslediti, da je s prekinitvijo mogoče omiliti stranske učinke, hkrati pa doseči večji delež ozdravitev kot z neprekinjenim obsevanjem. Med premorom naj bi tumor postal občutljivejši za obsevanje, obsevano zdravo tkivo pa naj bi okrevalo. Tako bi bilo mogoče zvišati celotno dozo obsevanja. Ugotovili smo, da so bolniki prekinjeno obsevanje sicer lažje prenašali, da pa so bili rezultati prekinjenega in neprekinjenega obsevanja enaki le pri začetnih stadijih bolezni. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo so bili rezultati obsevanja z vmesnim premorom celo slabši kot pri obsevanju brez prekinitve. Pokazalo se je, da so bili v vsaki posamezni skupini bolniki z višjo dozo ozdravljeni v večji meri kot tisti z nižjo dozo. Povprečna doza pri neprekinjenem obsevanju je bila 60 Gy, pri prekinjenem obsevanju pa okoli 74 Gy. Višja doza pri prekinjenem obsevanju v nasprotju s pričakovanjem ni dala boljših rezultatov, kot smo jih dosegli z nižjo dozo pri neprekinjenem obsevanju. To je presenečalo, saj naj bi po podatkih iz dotedanje literature tumor raste počasi in naj bi svojo velikost podvojil v dveh do treh mesecih. Tako naj rast tumorja med premorom ne bi ogrozila ozdravitve. V literaturi tudi ni bilo opisanih razlogov, zaradi katerih bi se tumorju med premorom pri deljenem obsevanju zmanjšala občutljivost za obsevanje. Sklepali smo, da je vzrok lahko le v pospešeni rasti tistega dela tumorja, ki je preživel prvi del obsevanja. Zanimalo nas je, kako hitro raste tumor v premoru med obsevanjem. Na podlagi razlike v povprečni dozi smo izračunali, da so se tumorske celice, ki so preživele prvi del obsevanja, med premorom pomnožile za deset- do stokrat. Ob domnevi, da se število celic podvaja v enakih časih in pri znani dolžini premora, smo izračunali njihov podvojitveni čas, ki je v našem primeru znašal tri do štiri dni (1). Torej je tumor med obsevanjem pospešil rast. Zaradi tega smo znova uvedli neprekinjeno obsevanje. Spoznanje, da tumor pospeši rast med obsevanjem, je osem let pozneje potrdila tudi raziskava Withersa in sod., ki je močno vplivala na doktrine zdravljenja po vsem svetu (2). Naš članek je bil citiran v štirih učbenikih (3–6).

## Karcinom nosnega žrela

Rezultati zdravljenja karcinoma nosnega žrela so bili v preučevanem obdobju (1963–1978) primerljivi z rezultati v drugih ustanovah. Podobno kot pri grlu in ustnem žrelu smo tudi pri bolnikih s karcinomom nosnega žrela ugotovili, da

obsevanje z deljeno dozo ni izboljšalo izida zdravljenja. Na preživetje so statistično značilno vplivali stadij bolezni (T1 v primerjavi s T2–4), starost bolnikov (starejši od 50 let so preživeli slabše od mlajših), doza obsevanja (tisti, ki so prejeli > 65Gy, so preživeli bolje), pri bolnikih, starejših od 50 let, pa tudi stopnja diferenciacije tumorja (slabša diferenciacija je pomenila boljše preživetje) (7).

Na podlagi teh izsledkov smo poslej obsevali bolnike z višjo dozo, v zadnjih letih pa smo glede na spoznanja drugih bolnike v napredovalih stadijih obolenja začeli zdraviti s sočasno radiokemoterapijo.

### Maligni tumorji nosu in nosnih votlin

Ob preverjanju rezultatov zdravljenja bolnikov z malignimi tumorji nosu in obnosnih votlin v letih 1990 do 1993 smo ugotovili, da je za ozdravitev pomemben predvsem stadij bolezni ob začetku zdravljenja (8). Primarno operirani in pooperativno obsevani bolniki so preživeli statistično pomembno bolje od bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem. Ker pa skupini glede na stadij bolezni med seboj nista bili povsem primerljivi (sorazmerno veliko število neoperabilnih tumorjev med primarno obsevanimi bolniki), bi bili sklepi o učinkovitosti posameznega načina zdravljenja lahko zavajajoči. Pri načrtovanju zdravljenja teh bolnikov se danes praviloma odločamo za primarno kirurško zdravljenje, ki mu sledi obsevanje. Razlog za to je statistično večja verjetnost ozdravitve s kombiniranim načinom zdravljenja, o čemer poročajo tudi tuji avtorji.

Splošni razvoj endoskopske tehnike je privedel tudi do napredka pri zdravljenju bolezni na področju glave in vratu. Od 1991. leta v izbranih primerih uporabljamo izključno endoskopski pristop, tudi pri kirurškem zdravljenju, da bi ozdravili zamejene maligne tumorje nosnih in obnosnih votlin. Prednosti endoskopske operacije v primerjavi s klasičnimi posegi sta predvsem manjša travma za bolnika in boljši pregled operativnega polja, slabost pa omejena uporabnost pri obsežnejših tumorjih ter pri obvladovanju intraoperativnih zapletov. Endoskopsko je mogoče v celoti odstraniti stransko nosno steno, sitko, steno orbite, sprednjo in del spodnje stene zagozdnične votline ter nosni pretin, deloma tudi dno sprednje lobanjske kotanje s stropom sitke ter zadnjo in stransko steno čeljustne votline, indikacije za pooperativno obsevanje pa se niso spremenile. Naše izkušnje z radikalno endoskopsko resekcijo malignih tumorjev postajajo ob večjem številu in daljšem spremljanju operiranih bolnikov bogatejše. Od petnajstih tako operiranih bolnikov se razen pri enem bolniku z malignim melanomom bolezen ni ponovila (9).

### Karcinom grla

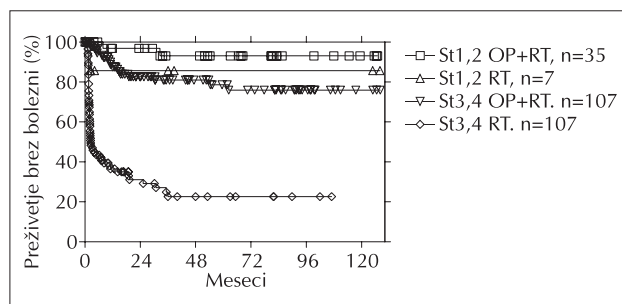
Pri bolnikih z rakom grla je bil pred trideset in več leti v Sloveniji tudi v zgodnjih stadijih bolezni prevladujoči način kurativnega zdravljenja primarna operacija. Tako na mestu primarnega tumorja kot zasevkov na vratu so bile operacije večinoma mutilantne in so pomenile odstranitev vsega grla. Ohranitvene operacije, ki jih je pri začetnem karcinomu grla med prvimi v tedanji državi v izbranih primerih začel uvajati prof. Kambič, so bile takrat še v povojih (10). V začetku redke in previdno zastavljene indikacije za

horizontalno in vertikalno parcialno laringektomijo so se postopoma širile tudi na bolnike z nekoliko obsežnejšimi tumorji ter na izbrane bolnike s ponovitvijo bolezni po obsevanju.

Z novimi spoznanji so se spreminjali tudi pogledi na zdravljenje z obsevanjem. Predvsem pri karcinomu glasilk T1 smo se namesto za operacijo vedno pogosteje odločali za primarno obsevanje. Leta 1995 smo ovrednotili rezultate zdravljenja zgodnjega karcinoma (T1 in T2) glotisa pri 263 bolnikih, ki so bili primarno zdravljeni z obsevanjem ali operacijo. Ugotovili smo, da je bila lokalna ozdravitev tumorja odvisna od trajanja obsevanja: pri bolnikih, ki so prejeli načrtovano tumorsko dozo brez prekinitve obsevanja, je bil tumor ozdravljen statistično značilno pogosteje kot pri tistih, pri katerih je med obsevanjem prihajalo do krajših ali daljših prekinitve. Končni izid zdravljenja je bil za posamični stadij praktično enak ne glede na način primarnega zdravljenja ter primerljiv z rezultati drugih ustanov. Da bi ugotovili, s katerim zdravljenjem je bilo več možnosti za dokončno ohranitev grla, smo primarno obsevane bolnike razdelili na tiste, ki bi jih bilo mogoče ozdraviti z ohranitveno operacijo, in take, kjer bi bila za ozdravitev potrebna odstranitev vsega grla. Ugotovili smo, da je bilo ob primerljivi dokončni ozdravitvi večkrat mogoče ohraniti grlo pri primarno obsevanih bolnikih, vendar le, če je obsevanje potekalo brez prekinitve (11). Na temelju te raziskave se pri bolnikih z zgodnjimi stadiji raka glasilk praviloma odločamo za primarno radioterapijo. Izjema so bolniki z infiltrativno rastočimi tumorji T2, pri katerih je še mogoča ohranitvena operacija.

### Karcinom ustne votline

Bolnike s karcinomom ustne votline smo, kadar je bilo to mogoče, praviloma zdravili z operacijo – resekcijo primarnega tumorja in disekcijo vratnih bezgavk – ter s pooperativnim obsevanjem. Tumorje stadija T1 smo zdravili tudi samo z operacijo ali obsevanjem, neoperabilne tumorje pa smo zdravili samo s perkutanim obsevanjem, včasih kombiniranim z implantacijo žic radioaktivnega iridija. Pregled rezultatov zdravljenja v obdobju 1990–1995 je pokazal, da je bila uspešnost kurativnega obsevanja za vsak posamezni stadij slabša kot pa uspešnost operacije in pooperativnega obsevanja (12). Razlika je bila posebno očitna pri napredovalih stadijih (slika 1).



**Slika 1.** Karcinom ustne votline po načinu zdravljenja. St 1, 2 = stadij 1 in stadij 2; St 3, 4 = stadij 3 in stadij 4; OP = operacija; RT = radioterapija.

### **Karcinom ustnega žrela**

Pred tremi leti smo v retrospektivni analizi preučili rezultate zdravljenja 212 bolnikov, ki so se med letoma 1989 in 1998 zaradi karcinoma ustnega žrela zdravili na obeh inštitucijah. Pri vseh v raziskavo zajetih bolnikih je bil cilj primarnega zdravljenja ozdravitev. Bolniki so bili zdravljeni samo z obsevanjem, z obsevanjem in sočasno kemoterapijo, samo z operacijo, z operacijo in pooperativnim obsevanjem ali pa z operacijo, pooperativnim obsevanjem in kemoterapijo.

V vseh preučevanih stadijih smo s primarno operacijo, ki ji je večinoma sledilo obsevanje, v posameznih primerih pa tudi kemoterapija, dosegli boljše rezultate kot s primarno radioterapijo.

Razlika v preživetju, ki je bila posebno očitna pri bolnikih s četrtem stadijem bolezni ( $p < 0,0001$ ), je tudi posledica večjega odstotka neoperabilnih tumorjev v skupini primarno obsevanih bolnikov. Take bolnike danes praviloma uspešno zdravimo s kombinacijo obsevanja in sočasne kemoterapije.

### **Karcinom spodnjega žrela**

Med vsemi lokalizacijami področja glave in vratu, ki jih prizadene karcinom, ima rak spodnjega žrela najslabšo prognozo. Prva analiza rezultatov zdravljenja teh bolnikov je pokazala, da so rezultati zdravljenja z radikalnim obsevanjem zelo slabi (13). Zato te bolnike, kadar je le mogoče, najprej operiramo in po operaciji obsevamo. Razvoj mikrovaskularne kirurgije je omogočil odstranitev obsežnejših tumorjev ter ob boljši onkološki radikalnosti tudi hkratno primarno rekonstrukcijo. V sodelovanju s specialisti plastične in rekonstruktivne kirurgije ter s torakalnimi kirurgi smo največkrat uporabili jejunalni reženj (14). Ta se je obnesel pri primarno kirurško zdravljenih bolnikih, medtem ko je bil pri tistih, ki so bili pred tem obsevani, odstotek zavrnitve režnja in drugih zapletov nesprijemljivo velik. Preživetje bolnikov brez recidiva je bilo po primarnem kirurškem zdravljenju statistično značilno boljše kot preživetje v primerjalni skupini bolnikov enakega stadija, zdravljenih samo z obsevanjem (15).

V zadnjih letih poskušamo izboljšati zdravljenje bolnikov z neoperabilnim karcinomom hipofarinksa s sočasno kombinacijo obsevanja, mitomicina C in cisplatin (16).

### **Zasevki na vratu**

Napoved izida bolezni pri raku glave in vratu je v veliki meri odvisna od zasevkov v vratnih bezgavkah. Zaradi tega je pomembno, da ugotavljamo tudi skrite zasevke in jih ustrezno zdravimo. Funkcionalno disekcijo vratu kot elektivno operacijo pri tumorjih z večjo verjetnostjo zasevanja smo uvedli že pred več kot tremi desetletji. Glede na histopatološki izvid med operacijo odstranjenih bezgavk se po operaciji individualno odločamo o pooperativnem obsevanju. Elektivni pristop danes praviloma uporabljamo v vseh primerih, ko se odločamo za kirurško zdravljenje primarnega tumorja. Izjema so tumorji, pri katerih je verjetnost zasevanja zanemarljivo majhna. Ta operativni pristop smo v zadnjih dveh desetletjih postopoma začeli uporabljati tudi v primerih klinično nedvomnih regionalnih

zasevkov kot selektivne vratne disekcije. Pokazalo se je, da je metoda v kombinaciji z radioterapijo zanesljiva oziroma glede na odstotek področnih ponovitev sprejemljiva, čeprav še ni povsod v splošni uporabi (17). Selektivno kirurško tehniko (in pred tem klasično funkcionalno disekcijo vratu) smo uvedli zato, da ob odstranitvi zgolj limfatičnega sistema vratu ohranimo vse druge pomembne anatomske strukture. Kadar histopatološka preiskava bezgavk na vratu pokaže, da tumor prerašča ovojnico ali da so v krvnih ali limfnih žilah blastomski trombi, selektivno disekcijo dopolnimo s pooperativnim obsevanjem in sočasno kemoterapijo.

### **Zasevki na vratu neznanega izvora**

Zasevki neznanega izvora na vratu so razmeroma redek problem, s katerim se srečata kirurg in radioterapevt. Poročila o zdravljenju bolnikov z zasevki na vratu neznanega izvora so zasnovana na majhnem številu bolnikov, zato je iz njih težko razbrati trdne smernice za zdravljenje. Zdi pa se, da sta operacija in obsevanje po njej še najuspešnejša. Pri nas smo pregledali rezultate zdravljenja z operacijo in pooperativnim obsevanjem dvajsetletnega obdobja. V raziskavo je bilo vključenih 56 bolnikov z zasevki epidermoidnega karcinoma neznanega izvora na vratu, ki smo jih zdravili v tem obdobju (18). Preživetje je bilo statistično pomembno boljše pri bolnikih brez preraščanja kapsule bezgavke (100 % vs. 55 %,  $p = 0,01$ ) ter pri tistih, pri katerih smo obsevali vrat hkrati s predelom potencialnega izvora primarnega tumorja (71 % vs. 37 %,  $p = 0,04$ ). Preživetje je bilo tudi mejno statistično boljše pri operiranih brez ostanka tumorja kot pri tistih z ostankom (71 % vs. 41 %,  $p = 0,09$ ). Rezultati naše raziskave govorijo v prid kombiniranemu zdravljenju zasevkov karcinoma neznanega izvora.

### **Verukozni karcinom in radiokemoterapija**

Radikalna operacija je standardni pristop k zdravljenju verukoznih karcinomov. Zaradi tehnično ali klinično neoperabilne bolezni smo na Onkološkem inštitutu v zadnjih 23 letih zdravili 13 bolnikov samo z obsevanjem ali z obsevanjem in citostatiki. Vsi samo obsevani bolniki so imeli tumor v drugem stadiju. Ozdravljen je bil samo eden. Od devetih bolnikov, ki smo jih zdravili z obsevanjem in sočasno aplikacijo vinblastina, metotreksata in bleomicina, je bil tumor pri sedmih v napredovalnem, pri dveh pa v zgodnjem stadiju. Ozdravljeni so bili vsi, razen bolnika z napredovalim karcinomom maksilarnega sinusa, kjer ni bilo mogoče, zaradi interkurentnega gnojnega meningitisa, izpeljati zdravljenja do konca. Kaže, da je navedeni način radiokemoterapije verukoznih karcinomov smiselni, kadar ohranitvena kirurgija ni mogoča.

## **PROSPEKTIVNE RAZISKAVE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV**

### **Poskus omilitve pomanjkanja sline zaradi obsevanja**

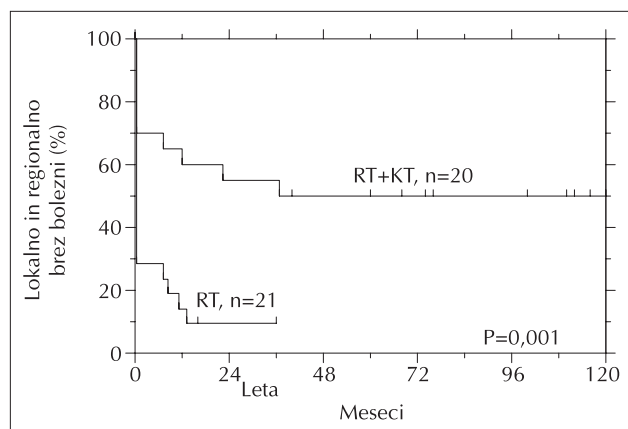
Pri obsevanju malignih tumorjev glave in vratu so v obsevalno polje največkrat zajete tudi žleze slinavke, kar vodi do pomanjkanja sline in posledične okvare zob. V prospektivni klinični raziskavi smo pri 69 bolnikih

preučevali vpliv parasimpatikomimetika pilokarpina in antiholinergika biperidena na količino in kakovost izločene sline pri bolnikih, obsevanih zaradi raka glave in vratu (19, 20). Bolnikom, ki smo jim z biperidenom med obsevanjem zavirali slinjenje, smo po obsevanju še 6 mesecev vzpodbujali izločanje sline s pilokarpinom. Primerjali smo izločanje sline pred obsevanjem, med njim in do enega leta po obsevanju. Ugotovili smo, da je bilo izločanje sline najmanj prizadeto pri bolnikih, pri katerih smo med obsevanjem ves čas zavirali izločanje sline z biperidenom. Ti bolniki so imeli med obsevanjem in po njem več sline kot bolniki, ki so med obsevanjem prejeli pilokarpin, oziroma bolniki, ki med obsevanjem niso prejeli ničesar.

### Kemoterapija in obsevanje

Pri večini bolnikov z rakom ustne votline, žrela in grla je ob diagnozi bolezen v napredovalem, pogosto neoperabilnem stadiju, zato rezultati zdravljenja z obsevanjem niso zadovoljivi. Z iskanjem boljših načinov zdravljenja teh bolnikov je že pred mnogimi leti na Onkološkem inštitutu začela prof. Auerspergova. Napredovale, neoperabilne tumorje glave in vratu je zdravila s kombinacijo vinblastina, metotreksata in bleomicina, čemur je sledilo običajno obsevanje. Shema kemoterapije je zasnovala tako, da bi vinblastin, ki so ga bolniki prejeli prvega, povzročil kopičenje celic v občutljivi fazi celičnega cikla G2/M. Temu sta sledili aplikaciji metotreksata in bleomicina, katerih delovanje naj bi bilo zaradi povečanega deleža celic v občutljivi fazi celičnega cikla učinkovitejše (21). Ta shema se je izkazala kot zelo učinkovita pri zdravljenju napredovelega verukoznega karcinoma, pri drugih tipih planocelularnega karcinoma pa ni dala pričakovanih rezultatov.

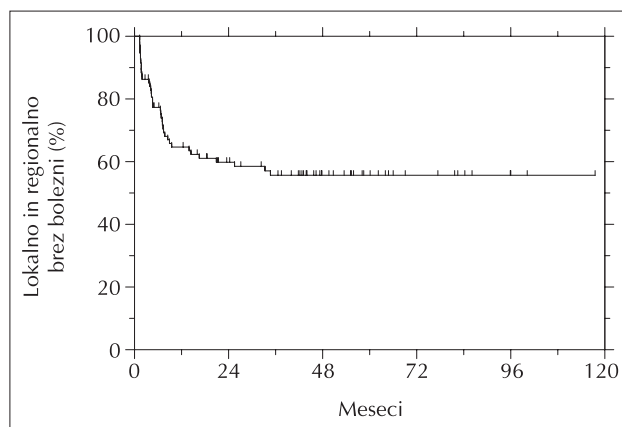
Da bi izboljšali dolžino in kakovost preživetja bolnikov z neoperabilnim karcinomom glave in vratu, smo v prospektivni randomizirani klinični raziskavi, začeti leta 1990, preizkusili učinkovitost kombinacije obsevanja in sočasne kemoterapije z bleomicinom in mitomicinom C (22). Ker je bilo po kombiniranem zdravljenju preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih z neoperabilnim karcinomom orofarinksa lokalno in regionalno statistično značilno boljše kot pri tistih, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem (slika 2), smo raziskavo prekinili in od



**Slika 2.** Preživetje bolnikov brez ponovitve lokalno ali regionalno po načinu zdravljenja.  
RT = radioterapija; KT = kemoterapija; n = število bolnikov.

decembra 1993 te bolnike zdravimo s sočasno kombinacijo mitomicina C, bleomicina in obsevanja.

Visoka stopnja lokalne in področne ozdravitve bolezni je bila potrjena tudi pri bolnikih, ki so bili zaradi neoperabilnega karcinoma orofarinksa enako zdravljeni po letu 1993 (slika 3) (23).



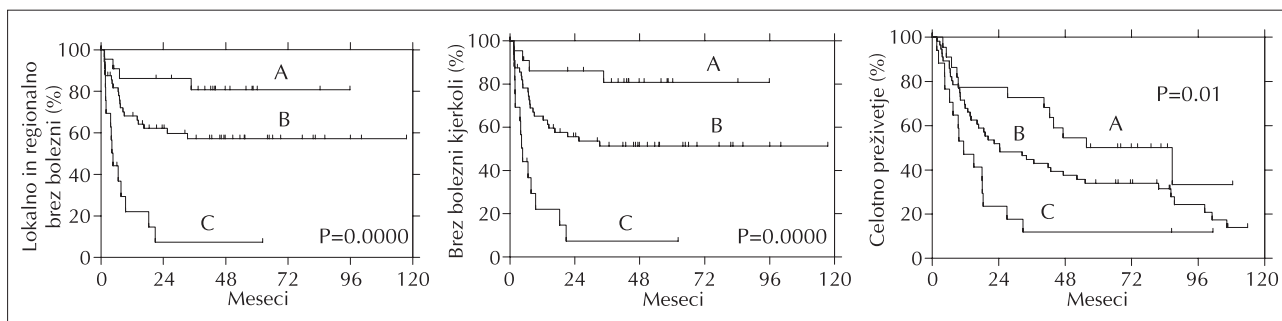
**Slika 3.** Lokalna in regionalna ozdravitev 95 bolnikov z neoperabilnim karcinomom orofarinksa.

To zdravljenje je bilo statistično pomembno učinkovitejše pri bolnikih v dobrem splošnem stanju, pri bolnikih, pri katerih je bilo obsevanje in/ali kemoterapija intenzivnejša (slika 4), ter pri bolnikih v stadiju III ali IVa. S tem zdravljenjem je uspelo ozdraviti 80 % zasevkov na vratu in stadiju N1-2c, a le 10 % v stadiju N3 (24).

Rezultati naše raziskave so bili odmevni tudi v tujini; med drugim so navedeni v priporočilih za zdravljenje raka glave in vratu ameriške NCCN (National comprehensive cancer network), NCI, v temeljnem učbeniku klinične onkologije in v temeljnem učbeniku radioterapije (25–27).

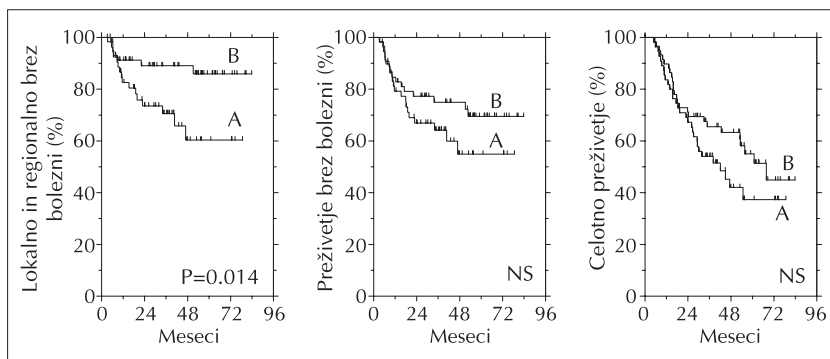
### Postoperativna radiokemoterapija

Tudi z rezultati zdravljenja bolnikov z napredovalim, a še operabilnim karcinomom zgornjih dihalnih in prebavnih poti nismo bili zadovoljni. Tako kot drugod, smo tudi v Sloveniji te bolnike po operaciji zdravili le z obsevanjem. Na podlagi predhodnih izkušenj s konkomitantno radiokemoterapijo pri neoperabilnih karcinomih ustnega žrela smo se odločili preizkusiti isto kombinacijo tudi kot pooperativno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih se je bilo zaradi napredovale bolezni bati ponovitve. S predlagano kombinacijo pooperativnega zdravljenja smo želeli zmanjšati število lokoregionalnih ponovitev bolezni in podaljšati preživetje. V randomizirano prospektivno raziskavo, ki je potekala od 1997 do 2001, je bilo vključenih 114 bolnikov, ki so bili po operaciji zdravljeni samo z obsevanjem (skupina A) ali s sočasno radiokemoterapijo (skupina B). Po štirih letih opazovanja je bilo v skupini B preživetje bolnikov brez lokoregionalne ponovitve bolezni (89 %) statistično značilno boljše kot pri pooperativno samo obsevanih bolnikih (60 %) ( $p = 0,014$ ). Brez bolezni je bilo v skupini B 74 % bolnikov, v skupini A pa 55 %. Tudi celotno preživetje je bilo pri bolnikih, zdravljenih z radiokemoterapijo (63 %), boljše kot pri



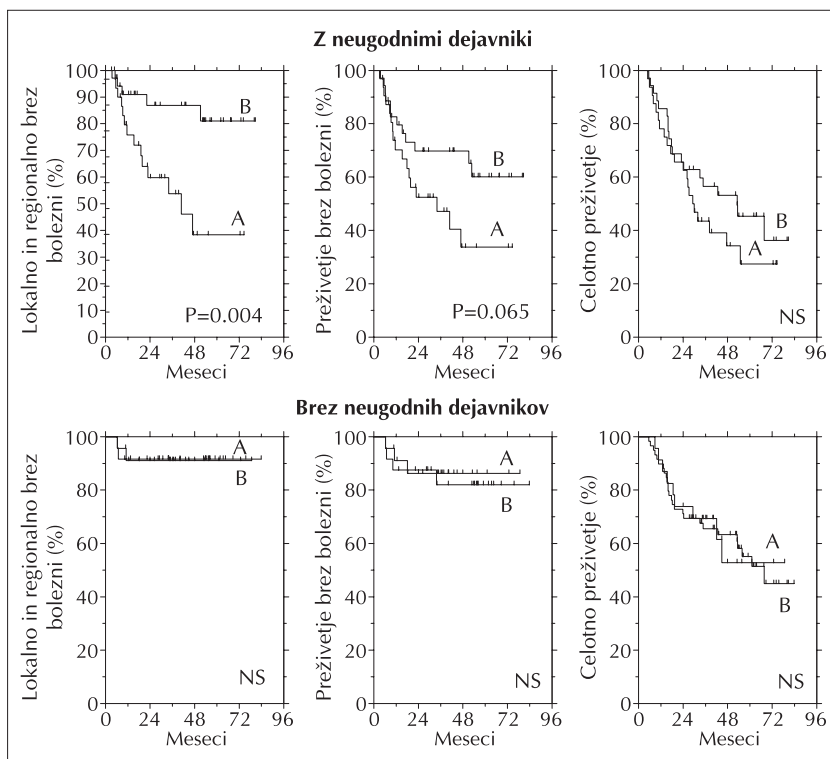
**Slika 4.** Preživetje bolnikov glede na intenzivnost zdravljenja.

A = intenzivno obsevanje in intenzivna kemoterapija; B = intenzivno obsevanje ali kemoterapija; C = nobeno od zdravljenj ni bilo intenzivno.



**Slika 5.** Preživetje bolnikov.

A = pooperativna radioterapija; B = pooperativna radiokemoterapija; NS = ni statistično značilno.



**Slika 6.** Vpliv neugodnih dejavnikov na preživetje.

A = pooperativna radioterapija; B = pooperativna radiokemoterapija; NS = ni statistično značilno.

pooperativno le obsevanih bolnikov (42 %) (slika 2) (28, 29).

Podrobnejša analiza rezultatov je pokazala, da je pooperativno obsevanje s sočasno kemoterapijo povečalo verjetnost ozdravitve le pri bolnikih z neugodnimi dejavniki: kjer je zasevek predril kapsulo bezgavke, kjer je patolog ugotovil karcinozo limfnih oziroma krvnih žil ali perinevralno infiltracijo ter v primerih, ko tumor ni bil odstranjen v celoti. Pri bolnikih brez neugodnih dejavnikov pa sta bila oba načina zdravljenja v vseh pogledih enakovredna (slika 3).

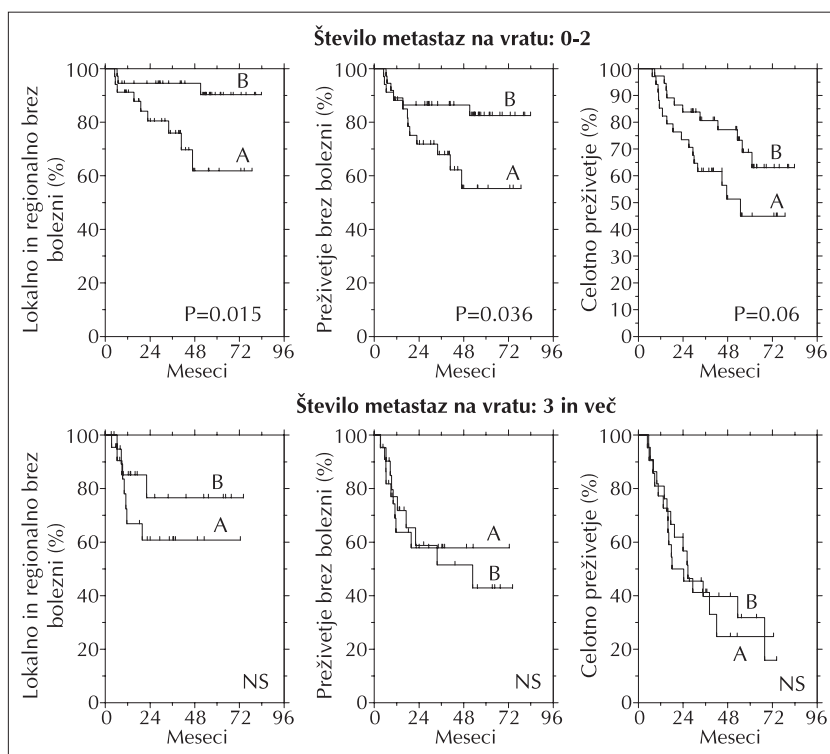
Kemoterapija je statistično pomembno koristila le tistim z manj kot tremi zasevki v bezgavkah na vratu: bolniki z več metastatično spremenjenimi bezgavkami na vratu so namreč pogosteje umirali zaradi oddaljenih zasevkov, na katere naša terapija ni učinkovala (slika 4).

Z multivariatno analizo smo hoteli ugotoviti, kateri so tisti samostojni napovedni dejavniki, na podlagi katerih lahko izberemo način zdravljenja po operaciji. Pokazalo se je, da sta za prognozo statistično pomembni le sočasna radiokemoterapija in prisotnost neugodnih dejavnikov.

Na temelju rezultatov obeh raziskav v Sloveniji bolnikov z napredovalim, a še operabilnim karcinomom glave in vratu, pri katerih je bila ugotovljena prisotnost napovedno neugodnih dejavnikov, od leta 2002 po operaciji ne zdravimo več le z obsevanjem, temveč s sočasno kombinacijo obsevanja, mitomicina C in bleomicina.

## BIOLOŠKI OZNAČEVALCI IN IZID ZDRAVLJENJA

Ker se potek bolezni kljub enakemu stadiju in histološkemu tipu razlikuje od bolnika do bolnika, bi morale biti tudi



**Slika 7.** Vpliv števila zasevkov v bezgavkah na vratu na preživetje. A = pooperativna radioterapija; B = pooperativna radiokemoterapija; NS = ni statistično značilno.

zdravljenje prilagojeno posameznemu bolniku. Boljše poznavanje biologije tumorjev naj bi omogočilo selektivnejši pristop k zdravljenju. Zaradi tega smo se poleg kliničnih odločili preučiti tudi nekatere biološke napovedne dejavnike, posamično ali v kombinaciji, da bi v prihodnje omogočili izbiro bolnikov, primernih za posamezne načine zdravljenja.

### Katepsini in njihovi inhibitorji

Vpletenost katepsinov, akterjev v proteolitičnih procesih, ki vodijo v invazijo in zasevanje tumorskih celic, ter njihovih inhibitorjev stefinov in cistationov, so potrdile številne raziskave *in vitro* ter *in vivo*. Pretežna večina kliničnih raziskav, v katerih so preučevali napovedni pomen posameznih katepsinov in stefinov pri raku, je bila izpeljana pri bolnicah s karcinomom dojke, cilj meritev pa je bila najpogosteje ekspresija katepsina D. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani je bila leta 1992 zastavljena obsežna raziskava, da bi ocenili napovedno vrednost citosolnih koncentracij katepsinov B, H, L in D, inhibitorjev stefinov A in B ter cistatina C pri bolnikih z rakom glave in vratu. Medtem ko pri katepsinih B, H, L in D nismo ugotovili pomembne napovedne vrednosti, je bilo daljše preživetje bolnikov statistično značilno soodvisno z visokimi citosolnimi koncentracijami obeh stefinov, kar je potrdila tudi multivariatna analiza in ponovna analiza z mnogo daljšim srednjim časom opazovanja bolnikov. V slednji sta se steffina A in B pri bolnikih s klinično ugotovljenimi prizadetimi bezgavkami ob diagnozi izkazala

kot dejavnika, zmožna razlikovati med patološkim stadijem boleznih N0 in N+, kar bi utegnilo imeti terapevtske implikacije oziroma bi lahko vplivalo na odločitev o obsegu operacije na vratu. Med obema je bil steffin A močnejši napovedni dejavnik.

Poleg omenjenih se je kot pomemben kazalec za izid boleznih pokazal tudi cistatin C. Bolniki, ki so imeli v tumorjih višjo koncentracijo cistatina C, so bili statistično pomembno pogosteje ozdravljeni ( $p = 0,013$ ) kot tisti z nižjo koncentracijo. Še bolj je izstopala pomembnost visoke koncentracije inhibitorjev katepsinov, če smo bolnike razdelili glede na vsebnost steffina A in cistatina C: največ bolnikov je bilo ozdravljenih v skupini z visoko koncentracijo obeh inhibitorjev, manj jih je bilo v skupini bolnikov, kjer je bil v tumorju v visoki koncentraciji le eden od obeh stefinov, najslabše pa so preživel v skupini, kjer sta bila oba inhibitorja katepsinov v tumorju v nizki koncentraciji (slika 5).

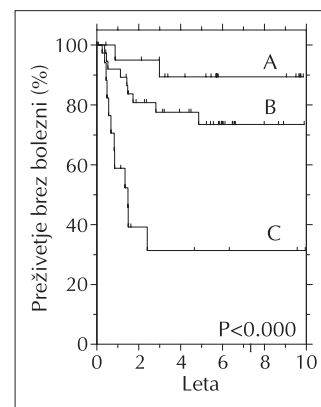
Sočasno z analizo citosolnih koncentracij zgoraj navedenih katepsinov in njihovih inhibitorjev je potekala tudi analiza

njihovih serumskih koncentracij. Višja raven katepsina L ali H v serumu je pomenila boljšo prognozo, medtem ko serumske vrednosti katepsinov B in D ter inhibitorjev niso imele napovedne vrednosti. Rezultati analize preživetja bolnikov so bili v tem primeru mnogo manj prepričljivi.

Objavljeni rezultati raziskovalnega dela pri preučevanju katepsinov in njihovih inhibitorjev uvrščajo našo skupino med vodilne na tem področju (30–36).

### EGFR, P21, p27, P53, ciklin D1, CD31, Ki67

Pri skupini bolnikov, ki smo jih zaradi inoperabilnega karcinoma orofarinksa zdravili s sočasno kombinacijo obsevanja, mitomicina C in bleomicina, smo ugotovili, da je bilo zdravljenje uspešno le pri nekaterih bolnikih, drugim pa kljub sorazmerno hudim stranskim učinkom ni pomagalo. Zato smo skušali poiskati biološke označevalce, ki bi poleg kliničnih v prihodnje pomagali pri boljši izbiri



**Slika 8.** Vpliv koncentracije statinov, steffina A in cistatina C, v tumorju na ozdravitev. A = visoka koncentracija steffina A in Cistatina C; B = visoka koncentracija samo enega od obeh statinov; C = oba statina v nizki koncentraciji.

bolnikov, primernih za tovrstno zdravljenje, pri čemer smo se omejili na preučevanje povezav med EGFR, P21, p27, p53, ciklinom D1, CD31, Ki67 ter izidom zdravljenja.

**EGFR** (epidermalni rastni faktor) pospešuje rast tumorja.

Preliminarni rezultati v naši raziskavi kažejo, da so bolniki, pri katerih EGFR v tumorju ni bil izražen, ozdraveli v večji meri od drugih (72 % vs. 52 %,  $p = 0,2$ ).

**Ciklin D1** pospešuje rast tumorja. Bolniki, pri katerih je bila imunohistokemična reakcija na ciklin D1 negativna, so preživeli bolje od tistih, pri katerih so se tumorske celice v tkivnih rezinah obarvale na ciklin D1 (66 % vs. 45 %,  $p = 0,1$ ).

**P21 in p27** so geni, ki s številnimi mehanizmi negativno uravnavajo celično rast in razvoj ter zato zavirajo rast tumorja. Ozdravitev je bila pri bolnikih z večjo vsebnostjo p21 boljša kot pri bolnikih z manj p21 v tumorju (63 % vs. 40 %,  $p = 0,1$ ). Tudi pri bolnikih z večjo vsebnostjo p27 je bila ozdravitev dosežena v višjem odstotku kot pri tistih z nižjo vsebnostjo p27 (79 % vs. 50 %,  $p = 0,09$ ).

**P53** imenujejo »čuvar genoma«, ker ima vlogo pri popravljanju poškodovane DNK, pri staranju celice in njenem odmrtnju (apoptozi). Okvarjeni (mutirani) p53 pa poškodbe na DNK ne more popraviti niti ne more sprožiti odmrtnja okvarjene celice. Celica preživi, se deli in tumor raste. Pričakovati je torej, da bo tumor z več mutiranega p53 rasel hitreje in ga bo težje uničiti. Pri bolnikih iz naše raziskave, pri katerih so tumorji vsebovali več okvarjenega (mutiranega), tj. neaktivnega p53, je bil uspeh zdravljenja v napredovalih stadijih bolezni slabši (48 % vs. 64 %,  $p = 0,15$ ), pri podskupini z napredovalimi področnimi zasevki (N2b-3) pa celo statistično pomembno slabši kot v primerih, kjer mutiranega p53 nismo dokazali ( $p = 0,019$ ).

**Ki67** je pokazatelj proliferacije tumorja. Ob večji vsebnosti Ki67 je proliferacija tumorja intenzivnejša. Bolniki iz naše študije z visoko vsebnostjo Ki67 so bili ozdravljeni v 70 %, bolniki z nizko pa v 50 %, kar je sicer v nasprotju z našimi pričakovanji in z dognanji nekaterih avtorjev (Sittel in dr., Pietruszewska in dr.). Mogoče pa je, da so bili hitreje proliferirajoči tumorji občutljivejši za naš način zdravljenja. Podobne rezultate je dobil tudi Ataman in dr. (37).

**CD31** označuje endotelijske celice žil. Mogoče ga je obarvati in s tem oceniti mikroožiljenost tumorja: čim večja obarvanost, tem več je žilic na  $\text{mm}^2$ , kar pomeni boljše oskrbo s kisikom in s tem večjo občutljivost tumorja za obsevanje. Tako se je izkazalo tudi pri nas. Bolniki v dobrem splošnem stanju, s 130 ali več žil na  $\text{mm}^2$ , so ozdraveli v 88 %, bolniki z manj kot 130 mikrožilic na  $\text{mm}^2$  pa v 56 % ( $p = 0,02$ ).

Dosedanja opažanja na tem področju nakazujejo, da bo tudi molekularne biološke označevalce v prihodnje mogoče izkoristiti pri individualnem načrtovanju zdravljenja

## SKLEP

Temeljno vodilo naše skupine je bilo in je tudi še danes odkrito medsebojno sodelovanje pri načrtovanju zdravljenja, ki ga na vsakotedenskih konzilijih ob aktivnem sodelovanju bolnika določita radioterapevt in otorinolaringolog. Ob poznejšem spremljanju bolnikov, ob retrospektivnem vrednotenju rezultatov zdravljenja ter s prospektivnimi kliničnimi raziskavami so se postopoma oblikovali naši sedanji skupni pogledi na pristop k zdravljenju bolnikov z rakom glave in vratu.

Na nekaterih področjih je bilo naše delo uspešno, na drugih nekoliko manj. Z novimi operativnimi pristopi, z izboljšanjem obsevanja in uvajanjem sočasne radiokemoterapije smo poleg podaljšanja preživetja pogosteje uspeli ohraniti funkcijo organov in s tem izboljšati kakovost preživetja pri večini lokalizacij raka glave in vratu. Manj uspešni smo bili pri iskanju izboljšav zdravljenja napredovalega karcinoma hipofarinksa.

Upamo, da bo v prihodnje na temelju raziskav o bioloških napovednih dejavnikih lažje izbrati bolnike, primerne za posamezne načine zdravljenja. Novejše raziskave o vlogi konkomitantne radiokemoterapije pri zdravljenju karcinoma grla tudi obetajo, da bo v prihodnje v večji meri mogoče ohraniti grlo tudi v napredovalem stadiju bolezni.

## REFERENCE

- Budihna M, Skrk J, Smid L, et al. Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie*. 1980; 156 (6): 402–8.
- Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*. 1988; 27 (2): 131–46.
- Peters LJ, Ang AK, Thames HD. Altered fractionation schedules. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 97–113.
- Ang KA, Thames HD, Peters LJ. Altered fractionation schedules. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 119–42. *Textbook of Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. pp. 26–41.
- Ang KK. Fractionation effects in clinical practice. In: Leibel SA, Phillips TL (eds). *Textbook of Radiation Oncology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. pp. 26–41
- Ang KK. Fractionation effects in clinical practice. In: Leibel SA, Phillips TL (eds). *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004. pp. 31–43.
- Budihna M, Furlan L, Smid L. Carcinoma of the nasopharynx: Results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radiother Oncol* 1987; 8 (1): 25–32.
- Budihna M, Šmid L. Carcinoma of the paranasal sinuses. Results of treatment and some prognostic factors. *Strahlentherapie* 1992; 6: 322–7.
- Podboj J, Šmid L, Boršoš I, et al. Vloga endoskopske kirurgije pri zdravljenju malignih tumorjev nosu in obnosnih votlin. *Med Razgl* 2004; 43 S 3: 207–10.
- Kambic V, Radsel Z, Smid L. Laryngeal reconstruction with epiglottis after vertical hemilaryngectomy. *J Laryngol Otol*. 1976; 90 (5): 467–73.

11. Lesnicar H, Smid L, Zakotnik B. Early glottic cancer: The influence of primary treatment on voice preservation. *Int J Radiat Oncol* 1996; 36 (5): 1025–32.
12. Petrič P, Budihna M, Šmid L. Rezultati zdravljenja karcinoma ustne votline z radikalnim ali pooperacijskim obsevanjem na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. *Med Razgl* 2004; 43 S3: 283–7.
13. Furlan L, Budihna M, Šmid L. Tumorji ustnega žrela, zdravljeni na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od 1964 do 1971. *Radiol lugosl* 1974; 477–81.
14. Zupcvc A, Zargi M, Arnez Z, et al. Le transplant libre jejunal revascularise pour la reconstruction du pharynx et de l'oesophage cervical. *Rev Soc Fr ORL* 1999; 56 (4): 53–6.
15. Žargi M, Fajdiga, Župcvc A, et al. Dileme pri zdravljenju napredovalega raka spodnjega dela žrela. *Med Razgl* 2004; 43 S3: 125–8.
16. Strojjan P, Zakotnik B, Šmid L et al. Konkomitantna radiokemoterapija z mitomicinom C in cisplatinom pri neoperabilnem karcinomu glave in vratu: Raziskava faze II-III. *Med Razgl* 2004; 43 S3: 119–23.
17. Aničin A, Žargi M. Management of cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma – patterns of failure. *Zdrav. Vestn* 2002; 71: III-77–80.
18. Strojjan P, Aničin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol*, 1998; 49: 33–40.
19. Rode M, Smid L, Budihna M, et al. The effect of pilocarpine and biperiden on salivary secretion during and after radiotherapy in head and neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol* 1999; 45 (2): 373–8.
20. Rode M, Smid L, Budihna M, et al. The influence of pilocarpine and biperiden on pH value and calcium, phosphate, and bicarbonate concentrations in saliva during and after radiotherapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med* 2001; 92 (5): 509–14.
21. Auersperg M, Soba E, Vraspir-Porenta O. Intravenous chemotherapy with synchronization in advanced cancer of oral cavity and oropharynx. *Z Krebsforsch Klin* 1977; 90 (2): 149–59.
22. Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, et al. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin-C and bleomycin for inoperable head and neck-cancer - preliminary-report. *Int J Radiat Oncol* 1995; 32 (3): 769–75.
23. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: Final report. *Int J Radiat Oncol* 1995; 41 (5): 1121–7.
24. Budihna M, Šoba E, Šmid L et al. Inoperable oropharyngeal carcinoma treated with concomitant irradiation, mitomycin C and bleomycin – long term results. *Neoplasma* 2005 (v tisku).
25. Simpson P, Schantz, Luis B, Harrison, Arlene A, Forestiere: Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Vincent T DeVita, Jr., Samuel Hellman, MD, Steven A Rosenberg eds. *Cancer. Principles and practice in Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2001: 797–860.
- 25a. Perez CA, Clifford KSC, Simpson JR, Schmidt-Ulrich RK: Oropharynx (tonsillar fossa, faucial arch and base of the tongue). In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004 8: 1122–70.
26. NCCN practice guidelines for head and neck cancers 2000. *NCCN proceedings Oncology*, 2000: 183–93.
27. National Cancer Institute, www.cancer.gov., Oropharyngeal cancer (PDQ®): Treatment, Health professional Version: Stage IV oropharyngeal cancer. 2004
28. Smid L, Budihna M, Zakotnik B et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and. *Int J Radiat Oncol* 2003; 56 (4): 1055–62.
29. Šmid L, Budihna M, Zakotnik B et al. Vloga konkomitantne radiokemoterapije pri pooperacijskem zdravljenju napredovalega karcinoma glave in vratu. *Med Razgl* 2004; 43 S3: 113–7.
30. Kos J, Smid A, Krasovec M, et al. Lysosomal proteases cathepsin-D, cathepsin-B, cathepsin H, cathepsin L and their inhibitors stefin A and stefin B in head and neck-cancer. *Biol Chem H* 1995; 376 (7): 401–5.
31. Strojjan P, Oblak I, Svetic B, Smid L, Kos J. Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis. *Br J Cancer*. 2004; 90 (10): 1961–8
32. Smid L, Strojjan P, Budihna M, et al. Prognostic value of cathepsins B, D and stefins A and B in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 1997; 254: S150–S153.
33. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Cathepsin D in tissue and serum of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Lett* 1998; 130 (1–2): 49–56.
34. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in tissue and serum of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Eur J Cancer* 1998; 34 (8): 1193–7.
35. Strojjan P, Budihna M, Smid L, et al. Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2000; 6 (3): 1052–62.
36. Strojjan P, Svetic B, Smid L, et al. Serum cystatin C in patients with head and neck carcinoma. *Clin Chim Acta* 2004; 344 (1–2): 155–61.
37. Ataman Ö U, Bentzen S M, Wilson G D, et al. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer. *European Journal of Cancer*, (v tisku).