

## *Morfološke spremembe na skupni vratni arteriji po kombiniranem zdravljenju raka glave in vratu*

**M. Kadivec, B. Zakotnik, K. Hertl, M. Podkrajšek, M. Marolt Mušič in H. Lešničar**

Rak glave in vratu predstavlja skupino malignomov, ki zajemajo nos, obnosne votline, ustnice, ustno votlino, žrelo, grlo in žleze slinavke.

Incidenca raka glave in vratu (3,2 % malignomov pri moških) v zadnjih dvajsetih letih zelo hitro narašča. Število novih bolnikov s tem rakom se je v zadnjih dvajsetih letih v Sloveniji podvojilo in je po pogostosti rakavih obolenj pri moških na petem mestu. Obolevajo predvsem moški med 45. in 59. letom starosti (1).

Sodobno zdravljenje karcinoma glave in vratu temelji na multidisciplinarnosti, kar pomeni čim bolj sočasne kirurške, radioterapevtske in kemoterapevtske postopke zdravljenja.

Za izboljšanje rezultatov zdravljenja je na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani potekala prospektivna randomizirana klinična raziskava kombiniranega pooperativnega zdravljenja karcinoma glave in vratu (2, 3). Bolniki so bili po operativnem zdravljenju randomizirani v skupino, ki je bila zdravljena samo z obsevanjem (skupina A), in skupino, ki je bila po operaciji zdravljena z enakim obsevanjem ter sočasno kemoterapijo z mitomycinom C in bleomycinom (skupina B).

Razlogi za tako kombinacijo pooperativnega zdravljenja so v tem, da so po operaciji nekateri deli operiranega območja zaradi motenega ožiljanja hipoksični. V takih predelih obstaja možnost, da so tudi zaostale tumorske celice hipoksične in zato odporne proti obsevanju. **Mitomycin C** je selektivno toksičen za radiorezistentne hipoksične celice, kar potrjujejo tudi nekatere klinične študije. **Bleomycin**, naravni antibiotik, pa je toksičen za celice v fazi delitve, učinkuje pretežno na oksigenirane celice in ima radiosenzibilizirajoč učinek.

Uspešnost takšnega zdravljenja potrjuje tudi prospektivna raziskava, ki je potekala na Onkološkem inštitutu v Ljubljani ter na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani (3). Uspeh zdravljenja kaže, da v triletnem preživetju obstajajo statistično pomembne razlike. V skupini B je bilo triletno preživetje 70 %, v skupini A pa 45 %.

Znano je, da radioterapija povzroča spremembe na žilah obsevanega območja, ni pa znano, kakšne spremembe lahko povzročijo po operativnem zdravljenju še kombinirano sočasno zdravljenje z radioterapijo ter kemoterapijo z mitomycinom C in bleomycinom.

Izsledki prospektivnih randomiziranih raziskav kombiniranega zdravljenja tumorjev glave in vratu so dokazali znatno več nenadnih epitelijskih poškodb (vnetje sluznice in vnetje kože) pri bolnikih, ki so prejeli hkratno kemoradioterapijo, v primerjavi z radioterapijo samo (3, 4). Sprememb na žilju te

študije niso ocenjevale. V literaturi je dovolj podatkov, ki kažejo, da radioterapija povzroča spremembe na obsevanih žilah (5), obstaja več raziskav o vplivu radioterapije na žile glave in vratu (6), ni pa dovolj podatkov o tem, kakšne so spremembe na žilah po obsevanju in sočasni kemoterapiji.

### PREISKOVANCI

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani je potekala prospektivna randomizirana klinična raziskava kombiniranega zdravljenja karcinoma glave in vratu, v katero je bilo vključenih 114 bolnikov – 55 bolnikov v skupino A in 59 bolnikov v skupino B. Od aprila 2000 do septembra 2002 smo naredili ultrazvočni pregled vratnih žil pri 62 bolnikih – od skupine A smo pregledali 28 bolnikov (27 moških in 1 žensko), od skupine B pa 34 bolnikov (31 moških in 3 ženske). Z ultrazvokom smo merili skupno debelino tunike intime in medije na skupnih vratnih arterijah (arterija carotis communis – ACC).

Vsem bolnikom smo z ultrazvokom pregledali karotidne arterije, ne da bi vedeli, kako so bili zdravljeni – v katero randomizirano skupino so bili torej dodeljeni.

### TEHNIKA ULTRAZVOČNE PREISKAVE

Ultrazvočni pregledi so bili narejeni z aparatom Eccoce (Toshiba) z linearno sondo frekvence 7,5 MHz in z aparatom Power Vision 8000 (Toshiba) in linearno sondo frekvence 14 MHz ter s programom, prirejenim za UZ-preglede karotidnega žilja.

Narejen je bil ultrazvočni pregled obeh skupnih karotidnih arterij (ACC) v vzdolžnem in prečnem preseku, na treh mestih skupne karotidne arterije, obojestransko. Iz šestih meritev na vsaki skupni karotidni arteriji (tri v vzdolžnem preseku in tri v prečnem preseku) je bila izračunana povprečna skupna debelina tunike intime in medije (DIM = distance intima media) za merjeno žilo.

Skupna debelina tunike intime in medije (DIM) je razdalja med prvo ehogeno črto, ki predstavlja stik krvi in tunike intime žilne stene, in drugo ehogeno črto, ki predstavlja stik med tuniko medijo in tuniko adventicijo žilne stene. Pri moških srednjih let je povprečna skupna debelina tunike intime in medije na skupni vratni arteriji med 0,7 mm in 1,2 mm (7). (Sliki 1 in 2)

DIM smo vedno merili na zadnji steni pregledovane žile. Merili smo velikost in površino morebitnih plakov na žilah v prečnem preseku ter velikost preseka žile v območju



**Slika 1.** Vzдолžni ultrazvočni prikaz stene skupne vratne arterije (ACC) pri zdravem prostovoljcu. Skupna debelina tunike intime in medije je označena z elektronskimi označevalci (*intima* – ehogena črta, *medija* – hipoehogena črta, *adventicija* – ehogena črta).



**Slika 2.** Ultrazvočni prečni prikaz skupne debeline tunike intime in medije (DIM) pri zdravem prostovoljcu. DIM je označena z elektronskimi označevalci (*intima* – ehogena črta, *medija* – hipoehogena črta, *adventicija* – ehogena črta).

najmanjše preostale svetline – velikost zožitve smo merili s stopnjo redukcije v premeru svetline žile na prečnem posnetku žile. Merili smo hitrost pretokov skozi zožitev.

### Klasifikacija sprememb v žilni steni

Spremembe v tuniki intimi in mediji smo razvrstili na podlagi meril (ultrazvočna arterijska biopsija), ki jih je postavil Belcaro s sodelavci (8) in dopolnil King s sodelavci (9). (Tabela 1)

**Tabela 1.** Ultrazvočna klasifikacija sprememb na žilni steni – UZ-arterijska biopsija.

TIP	UZ-arterijska biopsija
I	tri plasti jasno ločene
II	zadebelitev intime, nepravilnost in prekinitve intime – medije, nejasne meje med plastmi
III	mikrokalcinacije, granulacije v intimi, začetni plaki, tanjši od 2 mm
IV	plak, debelejši od 2 mm
V	plaki, ki povzročajo zožitev, večjo od 50 %
VI	plaki in zožitve, ki povzročajo znake in simptome

Glede na spremembe na žilah ni bilo opaznih nobenih statistično značilnih razlik med obema skupinama glede na starost, spol, kajenje, krvni pritisk in boleznj srca in ožilja, glede na lokalizacijo tumorjev in stadij boleznj.

**Tabela 2.** Značilnosti bolnikov v skupini A in skupini B.

Značilnosti	Skupina	
	A (n = 28)	B (n = 34)
<b>Spol (n)</b>		
Moški	27	31
Ženski	1	3
<b>Starost ob diagnozi (leta)</b>		
Povprečje	51	52
Razpon	36–72	43–69
<b>Trajanje kajenja (leta)</b>		
Povprečje	21	20
Razpon	0–40	0–40
<b>Krvni tlak (mm Hg)</b>		
Sistola (povprečje, razpon)	123 (100–155)	125 (105–165)
Diastola (povprečje, razpon)	80 (70–110)	81 (60–105)
Normalen tlak (n = 56)	26 (46,4 %)	30 (53,6 %)
Povišan tlak (n = 6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)
<b>Bolezni srca in ožilja</b>	1	0
<b>Mesto tumorja</b>		
Hipofarinks	6	8
Larinks	8	8
Orofarkns	9	14
Ustna votlina	5	4

Opazili nismo nobene statistično pomembne razlike v številu nenormalnih tipov UZ-arterijskih biopsij med bolniki, ki so bili le operirani in obsevani (skupina A), in med bolniki, ki so bili operirani, obsevani in so dobili kemoterapijo (skupina B) na levi in na desni strani vratu. Prav tako nismo našli nobene statistično pomembne razlike v skupni debelini tunike intime in medije (DIM) na skupni vratni arteriji (arterija carotis communis – ACC), na obeh straneh vratu. (Tabela 3)

**Tabela 3.** Skupna debelina tunike intime in medije (DIM) pri skupini A (OP, RT) in skupini B (OP, RT, KT) na skupni vratni arteriji, obojestransko.

DIM (ACC) mm	A n = 28	B n = 34	p vrednost
Povprečje <b>desno</b> Območje	<b>0,83</b> 0,5–2,0	<b>0,86</b> 0,4–2,5	0,78
Povprečje <b>levo</b> Območje	<b>1,20</b> 0,5–2,5	<b>0,92</b> 0,6–1,8	0,28

### SKLEP

Rezultati študije so pokazali, da v primerjavi z bolniki, ki so po operaciji zdravljeni samo z obsevanjem, ni statistično pomembnih razlik v skupni debelini tunike intime in medije na skupnih vratnih arterijah, če so bolniki po operaciji karcinoma glave in vratu hkrati

zdravljeni s kemoterapijo (mitomycin C in bleomycin) in obsevanjem.

#### Viri:

1. Šmid L, Lešničar H. Rak glave in vratu. *Onkološki vikend* 1995; **7**: 7–11.
2. Šmid L, Lešničar H, Zakotnik B, Šoba E, Budihna M, Furlan L, Žargi M, Rudolf Z. Radiotherapy, combined with simultaneous chemotherapy with Mitomycin C and Bleomycin for inoperable head and neck cancer – preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**: 769–75.
3. Šmid L, Budihna M, Zakotnik B, Lešničar H. Postoperative Concomitant Irradiation and Chemotherapy with Mitomycin C and Bleomycin for Advanced Head and Neck Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **56**: 1055–1062.
4. Zakotnik B, Šmid L, Budihna M, Lešničar H, Šoba E, Furlan L, Žargi M. Concomitant Radiotherapy with Mitomycin C and Bleomycin Compared with Radiotherapy alone in Inoperable Head and Neck Cancer: Final Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **41**: 1121–27.
5. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol. Annu* 1988; **23**: 297–330.
6. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JM, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid Artery Disease Following External Cervical Radiation. *Ann Surg.* 1981; **194**: 609–15.
7. Videčnik V. Vloga dvojnega ultrazvočnega prikaza vratnih arterij pri odkrivanju zgodnjih oblik ateroskleroze. *Med razgl* 1998; **37**: Suppl 3: 91–4.
8. Belcaro G, Fisher C, Velller M et al. Screening asymptomatic subjects with subclinical arteriosclerotic lesions with arterial ultrasonic biopsy: the PAP study. *Vasa* 1993; **22**: 232–240.
9. King LJ, Hasnain SN, Webb JAW, Kingston JE, Shafford EA, Lister TA, Shamash J, Reznik RH. Asymptomatic Carotid Arterial Disease in Young Patients following Neck Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 1999; **213**: 167–72.

