

PROGRAM ARRS P3-0307: RAK GLAVE IN VRATU – ANALIZA BIOLOŠKIH ZNAČILNOSTI IN POSKUS IZBOLJŠANJA ZDRAVLJENJA

Primož Strojan

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: pstrojan@onko-i.si

Izveček

Program ARRS P3-0307 je namenjen preučevanju rakov glave in vratu: njihovih bioloških značilnosti kot tudi klinične obravnave. V prispevku so predstavljene osnovne aktivnosti programa v zadnjem obdobju financiranja (2019-2023).

Ključne besede: rak glave in vratu, biološke značilnosti, zdravljenje, raziskovanje

Uvod

Program P3-0307 je bil zasnovan leta 2004 kot platforma za promocijo raziskovalnih aktivnosti na področju obravnave rakov glave in vratu (RGV). Ustanovitev programa predstavlja logično nadaljevanje raziskovalnih prizadevanj med seboj že desetletja tesno sodelujočih skupin z Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) in Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana (UKCL). Sprva pod vodstvom prof. Božene Ravnikar in akad. prof. Vinka Kambiča, kasneje pa prof. Marjana Budihne in prof. Lojzeta Šmida, sta ti dve skupini ključno oblikovali klinično prakso na področju rakov glave in vratu v Sloveniji ter skupaj uspešno izvedli številne projekte Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS). V zadnjem obdobju se aktivnosti programa vse tesneje prepletajo z dejavnostjo Oddelka za eksperimentalno onkologijo OIL, pa tudi Medicinske fakultete in Fakultete za elektrotehniko v Ljubljani.

Od ustanovitve programa P3-0307 pa do danes so bila torišče raziskav tri širša področja, znotraj katerih so se obravnavala različna specifična raziskovalna vprašanja. V nadaljevanju so navedene raziskovalne teme, obravnavane znotraj omenjenih področij v zadnjem obdobju financiranja programa (2019-2023).

Biološke značilnosti RGV

- ***Kvantitativni MR-perfuzijski in difuzijski parametri ter biomarkerji: vloga pri napovedi odgovora tumorjev na zdravljenje***

Zastavljena je prospektivna raziskava, ki v skupini prognostično neugodnih p16/HPV-negativnih ploščatoceličnih karcinomov (PCK) orofarinksa, zdravljenih s sočasno radiokemoterapijo na osnovi platine, ugotavlja:

- ali mutacijsko breme (TMB) ter pojavljanje specifičnih somatskih mutacij v tumorju oz. ctDNA v krvi napovedujejo učinkovitost zdravljenja in dinamiko razvoja bolezni;

- ujemanje med vrednostmi MR perfuzijskih parametrov in stopnjo izraženosti dejavnikov angiogeneze v krvi oz. miRNA v zunajceličnih veziklih.

Raziskava poteka v sodelovanju z Inštitutom za patologijo in Inštitutom za biokemijo Medicinske fakultete Ljubljana (MFL) ter Inštitutom za radiologijo UKCL. Raziskava je v fazi vključevanja bolnikov.

- **Človeški virus papiloma (HPV)**

HPV je eden najpomembnejših povzročiteljev PCK orofarinksa, HPV status tumorja pa je neodvisen dejavnik za napoved preživetja teh bolnikov. Načrtovana je izvedba prospektivne klinične raziskave faze 2. Hipoteza je naslednja: med bolniki s HPV-pozitivnim PCK orofarinksa je s pravilnim izborom mogoče poiskati tiste, pri katerih je mogoče znižati intenzivnost zdravljenja brez škode, da bi s tem poslabšali njegov izid. Temeljni namen intervencije je zmanjšati pogostnost in resnost stranskih učinkov zdravljenja.

Opravili smo pregled pristopov in raziskav, ki potekajo na področju deintezifikacije zdravljenja v tej skupini bolnikov (1); klinična raziskava je v fazi načrtovanja.

Aktivnosti, povezane s preučevanjem mehanizmov občutljivosti HPV-pozitivnega PCK orofarinksa, potekajo tudi na predklinični ravni, v povezavi z Oddelkom za eksperimentalno onkologijo OIL (2; vloga senzorjev DNA: Kristina Levpušček, dr. med., mlada raziskovalka).

- **Dodatna tema**

Ovrednotili smo pomen čakanja na zdravljenje/obsevanje: v sistematičnem pregledu obstoječe literature in z analizo lastnih podatkov (3, 4). Ugotavljamo, da odnos med čakanjem na zdravljenje/obsevanje in preživetjem bolnikov ni premočrten.

Novi pristopi k zdravljenju RGV

- **Elektrokemoterapija (EKT)**

EKT je lokalno ablativno zdravljenje, ki temelji na reverzibilni elektroporaciji in znotrajcelični akumulaciji hidrofilnih molekul citostatika (bleomicina ali cisplatina), kar močno poveča njihovo citotoksičnost. Uveljavljena je v zdravljenju kožnih tumorjev in metastaz, medtem ko je njena učinkovitost in toksičnost pri mukoznih PCK manj dognana. Po sistematičnem pregledu literature smo zaključili, da trenutni dokazi upravičujejo le paliativno uporabo EKT pri bolnikih brez drugih lokalnih ali sistemskih možnosti zdravljenja, medtem ko so za uporabo EKT v kurativne namene potrebne prospektivne primerjave z uveljavljenimi terapevtskimi načini (5).

V fazi načrtovana je raziskava, ki bo analizirala učinkovitost EKT z bleomicinom v različnih starostnih skupinah bolnikov s kožnimi RGV oz. glede na prejeto dozo citostatika. Raziskava bo izvedena na UKCL in OIL.

V sodelovanju z Oddelkom za eksperimentalno onkologijo OIL je načrtovana raziskava, ki bo ugotavljala pod katerimi pogoji EKT in ionizirajoče sevanje izzoveta imunološko pomembne spremembe v tumorskih celicah (Urša Kešar, mag. biotech., mlada

raziskovalka).

Člani raziskovalnega programa sodelujejo v projektu Smartgene in mednarodnem konzorciju InspECT (ang. International Network for Sharing Practices of ECT).

- ***Endoskopija z ozkospektralno osvetlitvijo (NBI, ang. Narrow-Band Imaging)***

NBI je endoskopski diagnostični postopek, ki uporablja ozkopasovne svetlobne filtre za boljši prikaz (pod)sluzničnih mikrovaskularnih struktur. Glavni namen NBI je zgodnja prepoznavna onkološko sumljivih sluzničnih sprememb. Del skupine na UKCL je zasnoval dve prospektivni klinični raziskavi: v prvi, ki je že zaključena, so preverili zanesljivost klasifikacije ELS (ang. European Laryngological Society) NBI žilnih sprememb na glasilkah (6); v drugi, ugotavljajo vlogo intrinzične prežiljenosti sluznice žrela v razvoju faringokutane fistule.

- ***Radiokemoterapija s cisplatinom***

Obsevanje s sočasno aplikacijo kemoterapije s cisplatinom predstavlja standardno zdravljenje bolnikov z lokoregionalno napredovalim PCK glave in vratu. Prirojena odpornost proti cisplatinu je eden od razlog za neučinkovitost zdravljenja; njeni mehanizmi so slabo poznani. Raziskati želimo, kateri geni oz. njihovih polimorfizmi so ključni za popravilo poškodb DNA, nastalih s cisplatinom, in ugotoviti, ali ti polimorfizmi vplivajo na učinkovitost in toksičnost zdravljenja z radiokemoterapijo s cisplatinom. V raziskavo, ki poteka v sodelovanju z Inštitutom za biokemijo in Inštitutom za patologijo MFL, smo vključili 110 bolnikov s PCK glave in vratu stadijev III in IV, zdravljenih z obsevanjem in vsaj 150 mg/m² cisplatina. V teku je genotipizacija in določitev SNP (ang. Single Nucleotide Polymorphisms) genov poti NER (ang. Nucleotide Excision Repair) ERCC1, ERCC4, ERCC5 in gena poti BER (ang. Base Excision Repair) XRCC1. Načrtovana je še imunohistokemična analiza pMK2-kinaze, ki sodeluje v postranskripcijskem izražanju genov, ki so vpleteni v popravilo okvare DNA.

- ***Dodatne teme***

Analizirali smo učinkovitost pulznega obsevanja z nizko hitrostjo doze v izogenih celičnih linijah PCK glave in vratu z različno občutljivostjo na ionizirajoče sevanje. Radiorezistentne celice so se izkazale za bolj občutljive, kot starševske celice: v slednjih nismo zabeležili učinka nizkodozne hiperobčutljivosti (čeprav so te bolj občutljive na konvencionalno obsevanje) (7).

Preučili smo mehanizme in možnosti kombiniranja imunoterapije in radioterapije v zdravljenju primarnih in recidivnih/metastatskih RGV ter analizirali lastne izkušnje (8-10).

S sistematičnim pregledom literature smo ovrednotili značilnosti nevroendokrinih karcinomov grla (11, 12). V sodelovanju z Inštitutom za patologijo MFL in obema UKC poteka analiza diagnostične in prognostične vrednosti nekaterih tradicionalnih in novejših (INSM1, PD-L1) molekularnih in histoloških markerjev, kliničnih značilnosti ter rezultatov zdravljenja nevroendokrinih karcinomov žrela in grla, diagnosticiranih v Sloveniji v obdobju 1995-2020.

Ocenili smo pomen individualnih podlag za glavo za natančnost obsevanja bolnikov z RGV (13). V teku sta tudi:

- analiza uspešnosti zdravljenja prospektivne skupine bolnikov s PCK grla ali hipofarinksa, ki so bili namesto z laringektomijo zdravljeni z indukcijsko kemoterapijo, ki ji je v primeru ugodnega odgovora sledila sočasna kemoradioterapija;
- skupna raziskava s Fakulteto za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani »Računalniško podprta analiza medicinskih slik za načrtovanje zdravljenja s protonsko radioterapijo« (ARRS J2-1732).

Posledice onkološkega zdravljenja

• Ocena funkcije zgornjega aerodigestivnega trakta po zdravljenju

V več prospektivnih kohortnih kliničnih raziskavah načrtujemo oceno najpogostejših motenj organov zgornjega aerodigestivnega trakta oz. njihove funkcije, ki jih povzročajo agresivno onkološko zdravljenje. Analiza poteka z uporabo različnih subjektivnih in objektivnih metod za oceno opazovanih funkcij pred zdravljenjem in v predhodno opredeljenih časovnih intervalih po zdravljenju.

Opravljene so bile analize kakovosti glasu po radioterapiji začetnega karcinoma glasilk (14), požiranja (15), psihičnih motenj (v povezavi s prehranskim stanjem) (16) ter kakovosti življenja bolnikov z napredovalim RGV po koncu zdravljenja z radioterapijo (17).

• Alergična reakcija na cetuksimab

V dveh predhodnih raziskavah faze II pri bolnikih s PCK glave in vratu, ki sta vključevali tudi zdravljenje s cetuksimabom, smo kljub dosledni uporabi protialergijske premedikacije ob prvi aplikaciji cetuksimaba zabeležili nepričakovano visok odstotek infuzijskih/alergičnih reakcij stopnje 3-4 po lestvici NCI-CTCAE v3.0 (16 % oz. 28,2 %). V literaturi se kot najbolj verjeten vzrok omenja tip I anafilaktične reakcije, nastale zaradi predhodne senzibilizacije iz okolja (ugriza klopa).

Da bi ugotovili ali je tudi pri slovenskih bolnikih z RGV posredi predhodna senzibilizacija iz okolja, smo pri 65 bolnikih z napredovalim PCK glave in vratu in v kontrolni skupini bolnikov z rakom debelega črevesa in danke (kandidati za zdravljenje s cetuksimabom) z imunsko encimskim testom določili titre specifičnih protiteles IgE. Analiza rezultatov je v teku.

Zaključek

Raziskovalne aktivnosti, ki potekajo v okviru programa ARRS P3-0307, poskušajo slediti sodobnim izzivom v znanosti, z ambicijo prenesti rezultate in spoznanja v vsakodnevno obravnavo bolnikov z RGV v Sloveniji.

Literatura

1. Plavc G, Strojani P. Možnosti deintenzifikacije zdravljenja HPV pozitivnih ploščatoceličnih karcinomov orofarinksa. *Onkologija* 2019; 23(2): 8-20.

2. Kranjc Brezar S, Prevc A, Niksic Zakelj M, et al. Synergistic effect of cisplatin chemotherapy combined with fractionated radiotherapy regimen in HPV-positive and HPV-negative experimental pharyngeal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2020; 10: 1563.
3. Schoonbeek RC, Zwertbroek J, Plaat BEC, et al. Determinants of delay and association with outcome in head and neck cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2021. (v tisku)
4. Žumer B, Pohar Perme M, Jereb S, et al. Impact of delays in radiotherapy of head and neck cancer on outcome. *Radiat Oncol* 2020; 15: 202.
5. Strojjan P, Grošelj A, Serša G, et al. Electrochemotherapy in mucosal cancer of the head and neck: a systematic review. *Cancers* 2021; 13: 1254.
6. Šifrer R, Šereg-Bahar M, Gale N, et al. The diagnostic value of perpendicular vascular patterns of vocal cords defined by narrow-band imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 1715-23.
7. Todorovic V, Prevc A, Niksic Zakelj M, et al. Pulsed low dose-rate irradiation response in isogenic HNSCC cell lines with different radiosensitivity. *Radiol Oncol* 2020; 54: 168-79.
8. Plavc G, Strojjan P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials. *Radiol Oncol* 2020; 54: 377-93.
9. Plavc G, Jesenko T, Oražem M, et al. Challenges in combining immunotherapy with radiotherapy in recurrent/metastatic head and neck cancer. *Cancers* 2020; 12: 3197.
10. Plavc G, Strojjan P, Azarija J, et al. Imunoterapija pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu: izkušnje iz Slovenije. *Onkologija* 2021. (v tisku)
11. Strojjan P, Hernandez-Prera JC, Beitler JJ, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a comparative analysis. *Cancer Treat Rev* 2019; 78: 42-51.
12. Strosberg C, Ferlito A, Triantafyllou A, et al. Update on neuroendocrine carcinomas of the larynx. *Am J Clin Pathol* 2019; 152: 686-700.
13. Androjna S, Marcius VZ, Peterlin P, et al. Assessment of set-up errors in the radiotherapy of patients with head and neck cancer: standard vs. individual head support. *Radiol Oncol* 2020; 54: 364-70.
14. Mekis J, Strojjan P, Boltezar IH. Factors affecting voice quality in early glottic cancer before and after radiotherapy. *Radiol Oncol* 2019; 53: 459-64.
15. Pezdirec M, Strojjan P, Boltezar IH. Swallowing disorders after treatment for head and neck cancer. *Radiol Oncol* 2019; 53: 225-30.
16. Gosak M, Gradišar K, Rotovnik Kozjek N, et al. Psychological distress and nutritional status in head and neck cancer patients: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 1211-7.
17. Gradišar K, Gosak M, Strojjan P. Kakovost življenja bolnikov z rakom glave in vratu, zdravljenih z radioterapijo: prospektivna samoocena z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 in QLQ-H&N35. *Zdrav Vest* 2021. (v tisku)