

Domen Vozel<sup>1</sup>, Peter Pukl<sup>2</sup>, Aleš Grošelj<sup>3</sup>, Aleksandar Aničin<sup>4</sup>, Primož Strojan<sup>5</sup>, Saba Battelino<sup>6</sup>

## Rak lateralne lobanjske baze: retrospektivna analiza devetih let izkušenj kirurškega zdravljenja

### *Lateral Skull Base Cancer: a Retrospective Analysis of Nine Years of Surgical Treatment Experience*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrokirurgija, parotidno področje, temporalna kost, prosti režnji, klasifikacija novotvorb, uho

IZHODIŠČA. Rak lateralne lobanjske baze (RLLB) je redka bolezen z zelo slabo prognozo, ki najpogosteje zajema temporalno kost. Napredek kirurških in nekirurških načinov zdravljenja omogoča izboljšanje preživetja pri tej bolezni. METODE. Retrospektivna analiza bolnikov z RLLB, zdravljenih kirurško s kurativnim namenom med letoma 2011 in 2019 na Onkološkem inštitutu Ljubljana in/ali na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana. REZULTATI. Sedemnajst (10 %) bolnikov z RLLB je bilo zdravljenih kirurško s kurativnim namenom: pri dvanajstih (71 %) je bil tumor lokoregionalno razširjen (stadij III in IV po Pittsburški klasifikaciji) in pri petih (29 %) lokalno razširjen (stadij I in II). Pri lokoregionalno razširjenem RLLB je bila lateralna resekcija temporalne kosti izvedena pri devetih (75 %), delna parotidektomija pri šestih (50 %), totalna parotidektomija pri enem (8,3 %), ipsilateralna selektivna disekcija vratu pri osmih (66,7 %) in ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu pri enem bolniku (8,3 %). Tkivna vrzel je bila rekonstruirana s prostim sprednje-stranskim stegenkim režnjem, prostim radialnim podlahtnim režnjem ali vezanim mišično-kožnim režnjem velike prsne mišice pri dveh bolnikih (17 %) za vsak reženj. Povprečno skupno preživetje je znašalo 3,1 leta (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 2,5), stopnja preživetja brez raka pa 100 %.

<sup>1</sup> Asist. dr. Domen Vozel, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Peter Pukl, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Prof. dr. Primož Strojan, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Ob prekinitvi zbiranja podatkov je bilo živih 83 % vseh bolnikov in 100 % bolnikov po rekonstrukciji z režnjem. RAZPRAVA. Pravilna izbira bolnikov in multidisciplinarni tim sta ključna za izboljšano preživetje bolnikov z lokoregionalno razširjenim RLLB. Ugoden lokalni nadzor se lahko doseže z obsežno resekcijo, ki ji sledi rekonstrukcija s prostim ali vezanim regionalnim režnjem. Posledično RLLB ni več bolezen z zelo slabo prognozo.

## ABSTRACT

KEY WORDS: microsurgery, temporal bone, parotid region, free tissue flaps, neoplasm staging, ear

BACKGROUND. Lateral skull base cancer (LSBC) is known as a rare disease with a very poor prognosis, most commonly involving the temporal bone. Advances in surgical and non-surgical treatments have made it possible to improve survival in this disease. METHODS. Retrospective analysis of patients with LSBC treated surgically with curative intent between 2011 and 2019 at the Institute of Oncology and/or at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery Ljubljana. RESULTS. Seventeen (10%) patients with LSBC were treated surgically with curative intent: in twelve (71%) the tumor was locoregionally advanced (stage III and IV according to the Pittsburgh classification) and in five (29%) locally advanced (stage I and II). In locoregionally advanced LSBC, lateral temporal bone resection was performed in nine (75%), partial parotidectomy in six (50%), total parotidectomy in one (8.3%), ipsilateral selective neck dissection in eight (66.7%), and ipsilateral modified radical neck dissection in one patient (8.3%). The tissue gap was reconstructed with an anterior-lateral thigh free flap, a radial forearm free flap, or a *pectoralis major* muscle flap in two patients (17%) for each flap. The mean overall survival was 3.1 years (standard deviation = 2.5) and the cancer-free survival rate was 100%. 83% of all patients and 100% of patients after flap reconstruction were alive after data collection was concluded. DISCUSSION. Proper patient selection and a multidisciplinary team are key to the improved survival of patients with locoregionally advanced LSBC. Favorable local control can be achieved by extensive resection followed by free or pedicled regional flap reconstruction. As a result, LSBC is no longer a disease with a very poor prognosis.

## UVOD

Lateralna lobanjska baza je anatomsko področje, ki se nahaja na dnu lobanje in lateralno od navidezne linije, ki povezuje medialno ploščo pterigoidnega odrastka in okcipitalni kondil. Sestavljajo jo temporalna kost, infratemporalna kotanja in parafaringealni prostor. Lateralna lobanjska baza je kompleksna anatomsko regija, v kateri se lahko srečamo z različnimi patološkimi spremembami (prirojene, vnetne, travmatske, žilne lezije ter benigne in maligne novotvorbe) (1). Rak lateralne lobanjske

baze (RLLB), ki v glavnem zajema temporalno kost, je redka patologija z ocenjeno letno incidenco približno 0,8–6/1.000.000 prebivalcev (2, 3). Predstavlja približno 0,2 % raka glave in vratu. Na lateralni lobanjski bazi se lahko pojavijo tudi sistemske metastaze, ki so manj pogoste kot primarni tumorji in najpogosteje izvirajo iz raka pljuč, dojke in ledvice (4).

Možni dejavniki tveganja za razvoj RLLB so predhodna radioterapija lobanjske baze (npr. zaradi raka nosnega dela žrela), kronično vnetje srednjega ušesa, okužba

s humanim papiloma virusom in klorirana razkužila, a trdnih znanstvenih dokazov do sedaj ni (3, 5). RLLB lahko nastane *de novo* ali je posledica maligne transformacije že obstoječih benignih tumorjev, kot je na primer hondrom v hondrosarkom (6).

Kljub napredku kirurških in nekirurških načinov zdravljenja je za RLLB značilna slaba prognoza, saj povprečno celokupno preživetje ne presega pet let (7).

### Klasifikacija raka lateralne lobanjske baze

RLLB lahko glede na anatomsko mesto razvrstimo v pet kategorij (prilagoditev razvrstitve Homerja in sodelavcev iz leta 2016) (4):

- napredovali kožni rak zunanjskega ušesa (vključno s kožo uhlja, konhe ali periaurikularne kože),
- napredovali rak parotidne žleze slinavke,
- rak infratemporalne kotanje in temporomandibularnega sklepa,
- primarni rak zunanjskega sluhovoda in
- primarni rak srednjega ušesa.

Pogostost histoloških tipov raka je odvisna od kategorije RLLB (4). Ne glede na lokacijo je najpogostejši histološki tip ploščatocelični karcinom, ki predstavlja več kot 40 % vseh primarnih RLLB, sledi bazalocelični karcinom v 10 %, adenoidni cistični karcinom v 8–10 % in maligni melanom v manj kot 5 % (8).

### Klinična slika raka lateralne lobanjske baze

Klinična slika RLLB lahko posnema kronične vnetne bolezni, kot so kronično vnetje srednjega ušesa, kronično vnetje zunanjskega sluhovoda, nekrotizirajoče vnetje zunanjskega sluhovoda ali vaskulitis (npr. granulomatoza s poliangiitisom). Krvavkast izcedek iz sluhovoda, naglušnost, krvavitev, kronično otalgijo, otekanje obraza, paraliza obraza in zatrdlino je treba pripisati RLLB, dokler ne dokažemo drugače. S histopatološkim pregledom je treba razjasniti

vsako granulacijsko tkivo, nezaceljeno razjedo ali erozijo. V primeru progresivne bolečine v predelu temporomandibularnega sklepa, trizmusa, bolečine obraza in polnosti ali subtilne tvorbe neposredno nad ličnim lokom, je treba postaviti sum na rak infratemporalne kotanje (4).

### Diagnosticiranje raka lateralne lobanjske baze

Poleg kliničnega pregleda diagnosticiranje RLLB večinoma obsega (4):

- citopatološke in/ali histopatološke preiskave sumljive spremembe,
- računalniško tomografijo visoke ločljivosti (angl. *high-resolution computed tomography*, HRCT) in MRI lobanjske baze in sosednjih struktur (tj. parotidna regija, vrat),
- CT ali UZ vratu
- preiskave za določitev systemskega razsoja raka – npr. CT/UZ trebuha, CT/RTG, PET-CT.

Diagnostiki RLLB sledi določitev stadija raka po TNM-klasifikaciji. Primarni tumor (T), metastaze v regionalnih bezgavkah (angl. *node*, N) in oddaljene metastaze (M) lahko ocenimo, upoštevajoč že znano TNM-klasifikacijo za kožni karcinom glave in vratu, karcinom velikih žlez slinavk, maligni melanom kože, maligne tumorje kosti in mehkih tkiv (9).

Primarni rak zunanjskega sluhovoda in primarni rak srednjega ušesa si zaslužita poseben poudarek pri določanju TNM-ocene, saj sistemi določanja Ameriškega skupnega odbora za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC) in Unije za mednarodni nadzor nad rakom (Union for International Cancer Control, UICC) ne vključujejo teh vrst raka. Primarni rak zunanjskega sluhovoda je treba razvrstiti s prilagojeno Pittsburško klasifikacijo (prikazana v tabeli 1), ki ima najvišjo prognostično natančnost (10). To klasifikacijo je treba uporabiti tudi pri določanju stadija (11). Primarni rak srednjega

ušesa se razvršča s številnimi klasifikacijami, vključno s prilagojeno Pittsburško klasifikacijo (12–14).

## Zdravljenje raka lateralne lobanjske baze

Po postavitvi diagnoze se bolnika predstavi multidisciplinarnemu konziliju za tumorje (tj. otorinolaringološko-onkološki konzilij), kjer se določi način in cilje zdravljenja (4). V našem terciarnem referenčnem centru v odboru običajno sodelujejo otorinolaringolog, subspecializiran za kirurgijo lobanjske baze, otorinolaringolog, subspecializiran za kirurgijo glave in vratu ter mikrovaskularno rekonstrukcijo, onkolog radioterapevt in internistični onkolog.

Najboljša prognoza RLLB je dosežena z radikalnim kirurškim zdravljenjem, ki je odvisno od obsega tumorja in prisotnosti metastaz v regionalnih bezgavkah (8). Poseg lahko obsega na primer široko lokalno ekscizijo tumorja, resekcijo temporalne kosti (lateralna, subtotalna ali totalna), parotidektomijo (suprafacialno ali totalno), disekcijo vratu (selektivno, prilagojeno radikalno, radikalno) in resekcijo temporomandibularnega sklepa. Kadar histopatološka preiskava reseciranih tkiv kaže na povečano tveganje za lokalno/regionalno ponovitev bolezni, je treba razmisliti o adjuvantnem zdravljenju. Če so drugi nekirurški načini zdravljenja (tj. radioterapija, sistemska terapija) indicirani, lahko znatno izboljša-

**Tabela 1.** Prilagojena Pittsburška klasifikacija (12, 13). Ta klasifikacija se uporablja za oceno primarnega raka zunanjega sluhovoda in primarnega raka srednjega ušesa (2). Primarni rak srednjega ušesa je vedno ocenjen kot vsaj T3, torej vedno lokoregionalno napredoval. T – tumor, N – metastaze v regionalnih bezgavkah (angl. *node*), M – oddaljene metastaze.

Ocena T	
T1	tumor, omejen na zunanji sluhovod brez erozije kosti ali znakov prizadetosti mehkih tkiv
T2	tumor z omejeno erozijo kosti zunanjega sluhovoda (ne polne debeline) ali omejeno prizadetostjo mehkih tkiv (< 0,5 cm)
T3	tumor, ki erodira kostni zunanji sluhovod (celotna debelina) z omejeno (< 0,5 cm) prizadetostjo mehkega tkiva, ali tumor, ki vključuje srednje uho in/ali mastoid
T4	tumor, ki erodira kohleo, apeks piramide, medialno steno srednjega ušesa, karotidni kanal, jugularni foramen ali duro, ali tumor z obsežno prizadetostjo mehkega tkiva (> 0,5 cm), kot je prizadetost temporomandibularnega sklepa ali stiloidnega procesa, ali tumor z znaki pareze obraznega živca
Ocena N	
N0	brez metastaz v regionalnih bezgavkah
N1	metastaze v regionalnih bezgavkah
Ocena M	
M0	brez oddaljenih metastaz
M1	oddaljene metastaze
Stadij	
I	T1N0M0 <sup>a</sup>
II	T2N0M0 <sup>a</sup>
III	T3N0M0 <sup>b</sup> , T1N1M0 <sup>b</sup>
IV	T4N0M0 <sup>b</sup> , T2–4N1M0 <sup>b</sup> , T1–4N0–1M1 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> lokaliziran rak, <sup>b</sup> lokoregionalno napredoval rak, <sup>c</sup> sistemsko napredoval rak

jo stopnjo lokalnega in/ali regionalnega nadzora (8).

Ker obsežna resekcija lokoregionalno napredovalega RLLB povzroči nastanek večje tkivne vrzeli, je treba rekonstrukcijo načrtovati takoj. Za rekonstrukcijo se lahko uporabi na primer prosti sprednje-stranski stegenski reženj (angl. *anterior lateral thigh flap*, ALT), prosti radialni podlahtni reženj (angl. *radial forearm free flap*, RFFF), globoki spodnji epigastrični perforatorni reženj (angl. *deep inferior epigastric perforator flap*, DIEP), reženj mišice *latissimus dorsi* ali otočni reženj supraklavikularne arterije (15). ALT velja za najboljšo izbiro v rekonstrukciji lateralne lobanjske baze, saj zagotavlja zadosten volumen tkiva za zapolnitev vrzeli. Poleg tega se lahko to donorsko mesto (tj. rana na stegnu) uporabi za odvzem *fascie late* za rekonstrukcijo vrzeli *dure mater* ali za statično suspenzijo ustnega kota. Poleg tega lahko ALT dvignemo kot himerni reženj, to je z vključitvijo *n. cutaneus femoris lateralis*, ki se lahko uporabi kot interpozicijski živčni presadek pri reanimaciji obraznega živca. Pri tem je priporočljivo, da se rekonstrukcija obraznega živca opravi že pri primarni operaciji. Kljub omenjenim prednostim prostih režnjev jih v določenih okoliščinah (tj. okluzivna bolezen perifernih arterij, brazgotine področja glave in vratu po predhodni radioterapiji) ni mogoče uporabiti ali pa njihova uporaba spodleti. V teh primerih se odločimo za rekonstrukcijo z vezanim regionalnim režnjem velike prsne mišice (4, 16, 17).

Zdravljenje RLLB bi moralo biti rezervirano za visoko specializirane centre. Namen tega prispevka je prikazati izkušnje terciarnega otorinolaringološkega referenčnega centra v kirurškem zdravljenju te bolezni, s poudarkom na lokoregionalno napredovali obliki.

## METODE

Protokol je potrdila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana, Slovenija (št.

soglasja: ERIDNPVO-0012/2020, 29. 7. 2020). Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi standardi za raziskave, ki vključujejo poskuse na ljudeh, in v skladu s Helsinško deklaracijo. Vsi bolniki so pisno privolili v sodelovanje v raziskavi.

## Pridobivanje podatkov o bolnikih

Opravljen je bil retrospektivni pregled bolnikov, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana, in/ali na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana. Podatki so bili zbrani iz Registra raka Republike Slovenije in podatkovnih baz obeh zdravstvenih ustanov.

Merila za vključitev so bila:

- čas diagnoze raka med 1. 1. 2011 in 31. 12. 2019,
- vrsta diagnoze po Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. revizija (MKB-10):
  - C07 (lat. *neoplasma malignum glandulae parotidea*),
  - C30.1 (lat. *neoplasma malignum auris mediae*),
  - C41.0 (lat. *neoplasma malignum ossium cranii et faciei*),
  - C43.2 (lat. *melanoma malignum auris et meatus acustici externi*),
  - C44.2 (lat. *neoplasma malignum cutis auris et meatus acustici externi*) oz.
  - C49.0 (lat. *neoplasma malignum textus connexivi et mollis capitis, faciei et colli*),
- kirurško zdravljenje s kurativnim namenom.

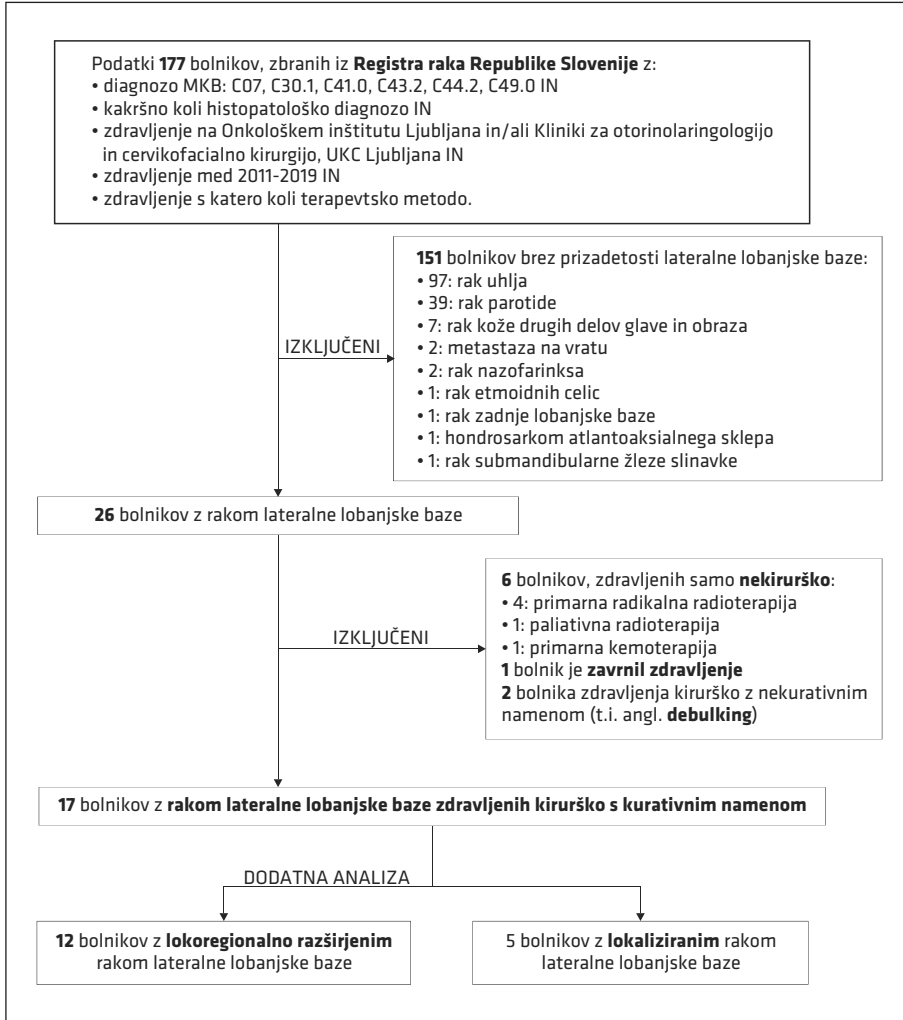
Potek pridobivanja podatkov pri bolnikih z rakom lateralne lobanjske baze je prikazan na sliki 1.

## Analiza podatkov o bolnikih

Vključeni bolniki so bili analizirani glede na spol, starost, simptome ob predstavitvi, datum diagnoze raka, diagnozo MKB-10, histološko sliko, klinični in patološki TNM-stadij (določen z uporabo sistema prilagojene

Pittsburške TNM-klasifikacije, ki je prikazana v tabeli 1, ali z uporabo osme izdaje klasifikacije UICC za napredovali kožni rak ušesa in napredovali rak parotidne slinavke), lokalizacijo tumorja po prej navedeni klasifikaciji, predoperativne načine diagnostike glave in vratu ter predoperativne

pražno-tonske avdiometrije. Povprečje čiste ga tona je bilo izračunano za prizadeto uho (za kostno in zračno prevodnost) kot povprečje ravni sluha pražno-tonske avdiometrije pri govornih frekvencah (tj. 500 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz in 4000 Hz). Povprečni razmik zračne in kostne



**Slika 1.** Diagram poteka pridobivanja podatkov pri bolnikih z rakom lateralne lobanjske baze. Podatke 177 bolnikov smo temeljito analizirali z uporabo Registra raka Republike Slovenija in podatkovnih baz Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, in Onkološkega inštituta Ljubljana. Večina izključenih bolnikov je zbolela za rakom uhlja ali parotidne žleze slinavke brez prizadetosti lateralne lobanjske baze. Nadaljnja analiza je bila opravljena na podatkih lokoregionalno napredovelega raka. MKB – Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih težav, 10. revizija.

krivulje je bil izračunan iz povprečja čistega tona za kostno in zračno prevodnost.

Analizirali smo datume operacij, uporabljene metode zdravljenja (tj. kirurgija, radioterapija, sistemska terapija), razvrstitev rezidualnega tumorja v skladu s klasifikacijo UICC (tj. R0 – brez rezidualnega tumorja, R1 – mikroskopski rezidualni tumor in R2 – makroskopski rezidualni tumor) in datum zadnjega zabeleženega pregleda ali datuma in vzroka smrti. Ponovitev raka je bila opredeljena kot ponovni pojav raka v njegovem ležišču po končanem zdravljenju, ko je rak že veljal za ozdravljenega.

Našteti podatki so bili uporabljeni za analizo starosti ob diagnozi raka, starosti ob smrti, obdobja pooperativnega spremljanja in preživetja. Določene so bile stopnje lokalne kontrole in splošne stopnje preživetja ter ocene po Kaplan-Meierjevi metodi. Bolniki so veljali za bolnike brez raka, če pet let po operaciji ni bilo zabeleženega raka.

Statistična analiza je bila izvedena z uporabo Microsoft Excel za Mac (različica 16 in novejša, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) in SPSS (različica 23, IBM Corporation, Armonk, New York). V opisni statistiki smo podatke prikazali s povprečjem, mediano in standardnim odklonom. Vrednost  $p < 0,05$  je pomenila statistično značilno razliko.

## REZULTATI

### Diagram poteka raziskave, demografske in klinične značilnosti

Zbiranje podatkov je bilo prekinjeno 14. septembra 2020. Sprva je bilo v raziskavi vključenih 177 bolnikov. Med letoma 2011 in 2019 je bilo 17 (10%) bolnikov z lateralnim rakom lobanje zdravljenih s kurativnim namenom, pri 12 od njih pa je bil tumor lokalno napredoval, ti podatki so prikazani v tabeli 2.

Ob prvem pregledu je 12 (71%) bolnikov navajalo izcedek iz ušesa, deset (59%) nastanek kraste ali nezaceljene spremembe, deset (59%) bolečine, šest (35%) krvava

vitve, pet (29%) poslabšanje sluha in dva (12%) srbečico. Bolnik (6%) z napredovalim rakom parotidne žleze slinavke, ki je segal na lateralno lobanjsko bazo, je poročal o enostranski ohromelosti obraza. Nobeden ni poročal o vrtoglavici ali drugih simptomih, povezanih s prizadetostjo drugih možganskih živcev.

### Značilnosti in lokalizacija tumorja

Glede lokalizacije tumorja ni bilo prevlade leve nad desno. Na levi je bil tumor prisoten pri 53% in na desni pri 47% bolnikov.

Sedem bolnikov (41%) je imelo napredovali rak zunanjšega ušesa. Bazalnocelični karcinom je bil prisoten pri štirih (57%), ploščatocelični karcinom pa pri treh (43%) bolnikih. Šest bolnikov (35%) je zbolelo za primarnim rakom zunanjšega sluhovoda. Slednji je bil v 100% razvrščen kot C44.2. Rak je bil ploščatocelični karcinom pri treh (50%), bazalnocelični karcinom pri dveh (33%) in adenoidni cistični karcinom pri enem bolniku (17%). Oba (12%) primera primarnega raka srednjega ušesa sta bila ploščatocelična karcinoma, dva (12%) napredovala raka parotidne žleze sta bila mukoepidermoidni karcinom (50%) in adenokarcinom (50%). Vsi podatki so prikazani v tabeli 2.

Ne glede na lokalizacijo tumorja je bil najpogostejši histološki tip RLLB ploščatocelični karcinom (osem bolnikov, 47%), sledili so mu bazalnocelični karcinom (šest bolnikov, 35%) in drugi (adenoidni cistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom in adenokarcinom v po 6%).

### Lokoregionalno razširjen rak lateralne lobanjske baze

Pri dvanajstih bolnikih (71%) je bil tumor lokoregionalno razširjen (tj. stadija III in IV). Pri vseh je bilo opravljeno predoperativno slikanje lobanjske baze (tj. CT ali MRI). Povprečje pražno-tonske avdiometrije za zračno in kostno prevodnost ter zračno-kostno vrzel je bilo mogoče izračunati pri osmih bolnikih (67%). Povprečna vrednost

**Tabela 2.** Podatki bolnikov z rakom lateralne lobanjske baze, zdravljenih med letoma 2011 in 2019. St – starost ob postavitvi diagnoze raka, Leto – leto postavitve diagnoze raka, sivo obarvane celice – lokoregionalno lokoregionalno razširjen rak, nKRZU – napredovali kožni rak zunanjšega ušesa (vključno s kožo uhlja, konhe ali periaurikularne kože), RZS – primarni rak zunanjšega sluhovoda, RSU – primarni rak srednjega ušesa, nRP – napredovali rak parotidne žleze slinavke, MKB-10 – Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija, HP – histopatološka diagnoza, SCC – ploščatocelični karcinom, BCC – bazalnocelični karcinom, ACC – adenoidno cistični karcinom, MEC – mukoeptidermoidni karcinom, AC – adenokarcinom, UZV – ultrazvok vratu, CT<sub>LB</sub> – računalniška tomografija lobanjske baze, MR<sub>LB</sub> – magnetnoresonančno slikanje lobanjske baze, MR<sub>IV</sub> – MRI vratu, ADG – pražno-tonska avdiometrija pred kirurškim zdravljenjem, KRG – kirurško zdravljenje, RT – radioterapija, EKT – elektrokemoterapija, KRG→RT – kirurgija in pooperativna radioterapija, EKT→KRG – elektrokemoterapija je bila opravljena kot prva modaliteta z namenom ozdravitve in kirurško zdravljenje kot rešilna modaliteta, ŠLE – široka lokalna ekscizija, LRTK – lateralna resekcija temporalne kosti, LRTK+ – lateralna resekcija temporalne kosti s široko lokalno ekscizijo, M – mastoidektomija s široko lokalno ekscizijo, iSND – ipsilateralna selektivna disekcija vratu, iMRND – ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu, TMS – temporomandibularni sklep, PM – pectoralis major reženj, RFFF – radialni podlahtni reženj (angl. *radial forearm free flap*), ALT – sprednje-stranski stegenski reženj (angl. *anterior lateral thigh flap*), R – klasifikacija rezidualnega tumorja po klasifikaciji UICC. R0 – brez rezidualnega tumorja, R1 – mikroskopski rezidualni tumor.

St	Leto	Mesto	MKB-10	HP	Klinična TNM-klasifikacija				Predoperativna slikovna diagnostika
					cT	cN	cM	Stadij	
80 <sup>M</sup>	2012	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	SCC	cT4*	cN1*	cM0*	IV <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
79 <sup>M</sup>	2014	RZS <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT1 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	I <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub>
52 <sup>M</sup>	2014	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT4 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	IV <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
90 <sup>Z</sup>	2015	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	T3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
59 <sup>M</sup>	2017	RZS <sup>L</sup>	C44.2	ACC	cT4 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	IV <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
50 <sup>M</sup>	2017	RZS <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	I <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub>
85 <sup>Z</sup>	2017	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT2*	cN0*	cM0*	II*	UZ <sub>V</sub>
75 <sup>M</sup>	2018	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT1*	cN0*	cM0*	I*	none
79 <sup>M</sup>	2018	RSU <sup>R</sup>	C30.1	SCC	cT3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , MR <sub>IV</sub>
67 <sup>M</sup>	2018	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	BCC	cT4a*	cN0*	cM0*	IVa*	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
66 <sup>Z</sup>	2019	RZS <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT1 <sup>P</sup>	cN1 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
76 <sup>M</sup>	2019	nKRZU <sup>D</sup>	C44.2	SCC	cT3*	cN0*	cM0*	III*	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
85 <sup>M</sup>	2012	RSU <sup>R</sup>	C30.1	SCC	cT3 <sup>P</sup>	cN0 <sup>P</sup>	cM0 <sup>P</sup>	III <sup>P</sup>	CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
73 <sup>Z</sup>	2014	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	BCC	cT4a*	cN0*	cM0*	IVa*	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub> , UZ <sub>V</sub>
58 <sup>Z</sup>	2014	nRP <sup>R</sup>	C07	MEC	cT4a**	cN0**	cM0**	IVa**	MR <sub>LB</sub> , CT <sub>LB</sub>
85 <sup>Z</sup>	2015	nRP <sup>R</sup>	C07	AC	cT4a*	cN2b*	cM0*	IVa*	CT <sub>LB</sub>
84 <sup>M</sup>	2017	nKRZU <sup>L</sup>	C44.2	SCC	cT2*	cN0*	cM0*	II*	UZ <sub>V</sub>

<sup>M</sup> – moški, <sup>F</sup> – ženski, <sup>D</sup> – desno, <sup>L</sup> – levo, \* – klasifikacija UICC (Union for International Cancer Control) za karcinome kože glave in vratu, \*\* – klasifikacijski sistem UICC za karcinome velikih žlez slinavk, <sup>P</sup> – prilagojena Pittsburška klasifikacija, † s številko – starost v letih ob smrti. Starost in preživetje sta prikazana v letih.



povprečja čistega tona je bila 69 dB (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) = 39 dB) za zračno prevodnost, 43 dB (SD = 19 dB) za kostno prevodnost in povprečna zračno-kostna vrzel je bila 26 dB (SD = 20 dB).

Pri petih bolnikih (42 %) je bila primarna operacija edina metoda zdravljenja. Drugi uporabljeni načini zdravljenja so bili rešilna operacija pri treh (25 %) bolnikih (tj. eden po radioterapiji, eden po radioterapiji in elektrokemoterapiji, eden po operaciji in radioterapiji) in pooperativna radioterapija pri štirih bolnikih (33 %) (tabela 2). Nobeden ni prejel pooperativne kemoterapije.

Samo široka lokalna ekscizija je bila izvedena pri dveh (16,7 %), mastoidektomija pri enem (8,3 %) in lateralna resekcija temporalne kosti z obliteracijo pri devetih bolnikih (75 %). Dodatna delna parotidektomija je bila izvedena pri šestih (50 %), totalna parotidektomija pri enem (8,3 %), ipsilateralna selektivna disekcija vratu regij II–IV pri osmih (66,7 %) in ipsilateralna prilagojena radikalna disekcija vratu, vključno z resekcijo sternokleidomastoidne mišice, pri enem bolniku (8,3 %).

Vrzel lateralne lobanjske baze je bila zaprta primarno (*per primam*) pri petih (41,7 %) in rekonstruirana z režnjem pri

ADG	Način zdravljenja	Otokirurška resekcija	Parotid-ektomija	Disekcija vratu	Resekcija TMS	Rekonstrukcija	R	Preživetje
da	KRG→RT	ŠLE	delna	iSND	ne	PM	R1	8,1
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	da	kožni presadek	R0	6,9
da	KRG	LRTK	delna	iSND	ne	primarni šiv	R0	5,7
da	KRG	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	5,5
da	KRG→RT	LRTK	delna	iSND	ne	primarni šiv	R1	5,2
ne	EKT»KRG	ŠLE	delna	ne	ne	primarni šiv	R0	4,5
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	2,9 (†88)
ne	KRG	ŠLE	ne	ne	ne	kožni presadek	R0	2,8 (†78)
da	KRG	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R1	0,4 (†80)
da	KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	RFFF	R0	2,3
da	KRG	ŠLE	ne	iSND	ne	<i>per secundam</i>	R0	2,0
da	RT»KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	PM	R0	2,4
da	KRG→RT	LRTK	ne	ne	ne	primarni šiv	R0	0,5 (†85)
da	RT»EKT» »KRG	LRTK <sup>+</sup>	delna	iSND	ne	RFFF	R0	1,6
da	KRG→RT» »KRG	LRTK	opravljena predhodno	iSND	ne	ALT	R0	0,6
da	KRG→RT	M	totalna	iMRND	ne	ALT	R0	0,3
ne	KRG→RT	ŠLE	delna	iSND	ne	<i>per secundam</i>	R0	0,8

M – moški, F – ženski, D – desno, L – levo, \* – klasifikacija UICC (Union for International Cancer Control) za karcinome kože glave in vratu, \*\* – klasifikacijski sistem UICC za karcinome velikih žlez slinavk, P – prilagojena Pittsburska klasifikacija, † s številko – starost v letih ob smrti. Starost in preživetje sta prikazana v letih.

šestih (50 %) bolnikih z lokoregionalno razširjenim rakom. Pri enem (8,3 %) bolniku s T1N1M0 (stadij III) primarnega raka zunanega sluhovoda se je rana celila sekundarno (*per secundam*).

Rekonstrukcijo z ALT-, RFFF- in PM-režnjem smo izvedli pri po dveh bolnikih. Propada režnjev ni bilo. Pri petih bolnikih (83 %) z rekonstrukcijo z režnjem je bila resekcija R0. Pooperativno fotonsko radioterapijo z odmerkom 60 Gy in 64 Gy v 2 Gy dnevnih frakcijah smo izvedli pri dveh bolnikih, vključno pri tistih z resekcijo R1.

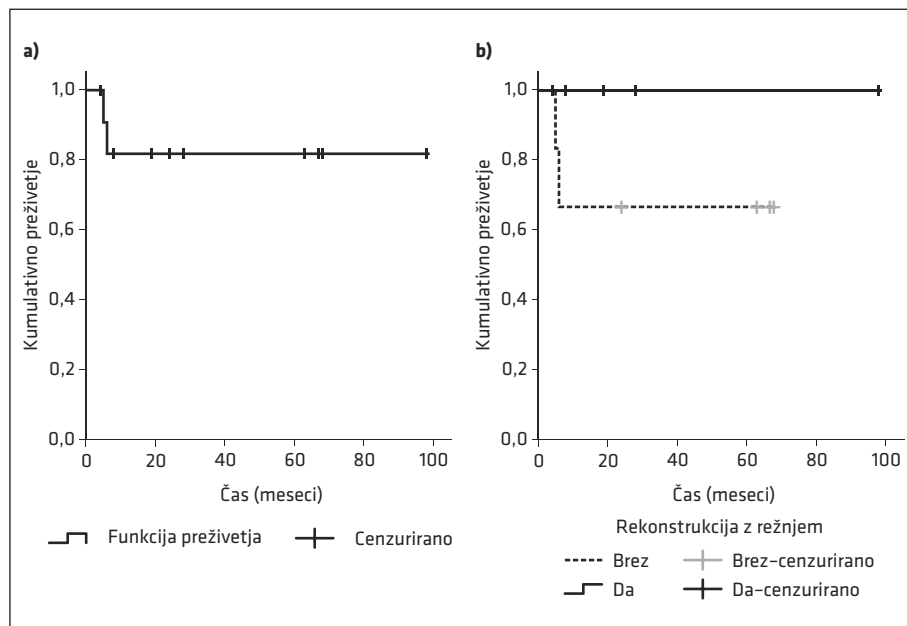
### Lokalni nadzor in preživetje po resekciji lokoregionalno razširjenega raka lateralne lobanjske baze

Povprečni čas spremljanja (tj. povprečni čas celotnega preživetja) dvanajstih bolnikov po resekciji lokoregionalno razširjenega RLLB je bil 2,9 leta (SD = 2,6 leta, Ra: 0,3 leta – 8,1

leta). Na datum konca zbiranja podatkov je bilo deset od teh bolnikov (83 %) živih in niso imeli ponovitve raka (tabela 2 in slika 2A). Dva bolnika (27 %) sta umrla, ponovitve pa niso odkrili. En bolnik je umrl s primarnim rakom srednjega ušesa, ker je bila resekcija R1, bolnik pa zaradi splošne oslabelosti ni prejel načrtovane pooperativne radioterapije. En bolnik po R0 resekciji primarnega raka srednjega ušesa je umrl zaradi komorbidnosti. Preživetje je bilo 100 % pri bolnikih, zdravljenih z rekonstrukcijo z režnjem, in 67 % pri bolnikih, zdravljenih z drugimi načini rekonstrukcije (slika 2B).

### RAZPRAVA

Naša raziskava zajema 17 bolnikov, ki so se v devetih letih kirurško zdravili s kurativnim namenom v dveh terciarnih referenčnih zdravstvenih ustanovah v Sloveniji, ki se ukvarjata s kirurškim in nekirurškim



**Slika 2.** Kaplan-Meierjeva analiza celotnega preživetja 12 bolnikov z lokoregionalno razširjenim rakom lateralne lobanjske baze, ki so bili kirurško zdravljeni s kurativnim namenom. 2A – Kaplan-Meierjeva analiza 12 bolnikov ne glede na način rekonstrukcije. Kumulativno preživetje je po šestih mesecih ostalo pri 83 %. 2B – Kaplan-Meierjeva analiza šestih bolnikov, z rekonstrukcijo z režnjem (da), in šestih bolnikov s primarno ali sekundarno zaporo vrzeli (brez). Kumulativno preživetje je po šestih mesecih ostalo pri 67 %.

zdravljenjem raka glave in vratu. Kar 12 bolnikov (71 %) je imelo v času operacije lokoregionalno napredovalo bolezen.

Odstotek (10 %) bolnikov, vključenih v končno analizo (17 bolnikov), med prvotno zbranimi podatki (177 bolnikov) potrjuje, da je RLLB redka bolezen, pridobivanje podatkov pa je težavno – glavni razlog je, da je ta rak mogoče razvrstiti v različne diagnoze MKB-10. Rak srednjega ušesa je edina vrsta RLLB z univerzalno kodo MKB-10 (C30.1). Ker naša raziskava predstavlja le manjšino RLLB, je bilo treba vključiti druge diagnoze MKB-10. Kljub prizadevanjem so bili nekateri primeri z vpletenostjo lateralne lobanjske baze morda šifrirani pod drugimi diagnozami (tj. C44.3) in jih nevede nismo vključili v seznam diagnoz. Kot že predlagano, bi bilo treba spodbujati vzpostavitev univerzalnega registra raka lobanjske baze, ki bi premagal slabosti retrospektivne analize podatkov, kot je na primer nenamerna izključitev primerov iz analize (2, 4). Primer slednjega je primer lokoregionalno napredovalega RLLB, pri katerem je bila vrzel rekonstruirana z ototčnim režnjem supraklavikularne arterije. Obvezno poročanje o primerih RLLB univerzalnemu registru znotraj posamezne zdravstvene ustanove bi kasneje omogočilo tudi multicentrične raziskave te redke bolezni.

V naši skupini so prevladovali moški (65 %), najpogostejši začetni simptom je bil izcedek (71 %), obe značilnosti sta skladni z literaturo. Povprečna starost ob diagnozi raka (74 +/- 13 let) pa je bila v naši raziskavi višja (7).

Nabor histoloških tipov, ugotovljenih pri naših bolnikih, je skladen z literaturo, ki poroča o prevladi ploščatoceličnega karcinoma, kljub temu pa njegova prevlada nad drugimi vrstami raka ni tako pomembna, kot so poročali v drugih raziskavah (2). To je verjetno posledica visokega deleža (57 %) bazalnoceličnega karcinoma, razvrščenega kot napredovali kožni rak zunanjega ušesa,

ki predstavlja večino (41 %) primerov v naši raziskavi.

Raziskava se je osredotočila na analizo kirurško zdravljenega lokoregionalno razširjenega RLLB (tj. stadijev III in IV), ki je predstavljal veliko večino vseh rakov (71 %). Ti bolniki so imeli po meritvah sluha hudo kombinirano naglušnost. Večinoma je bila izvedena obsežna radikalna operacija, kot je lateralna resekcija temporalne kosti z obliteracijo (66,7 %), ipsilateralna disekcija vratu (66,7 % selektivna in 8,7 % prilagojena radikalna) in parotidektomija (50 % delna in 8,3 % totalna). Pri vseh bolnikih z lokoregionalno razširjenim kožnim rakom zunanjega ušesa (trije bolniki) in rakom parotidne slinavke (dva bolnika) je obsežni radikalni resekciji, vključno s kožo, sledila rekonstrukcija tkivne vrzeli z večjim regionalnim ali prostim režnjem. Kombinacija obsežne radikalne resekcije in rekonstrukcije z režnjem se je izkazala za učinkovito, saj so vsi ti bolniki še živi. Po naših izkušnjah je mogoče ALT-, RFFF- in PM-reženj dvigniti hkrati z izvedbo resekcije lateralne lobanjske baze, kar skrajša čas operacije, vendar zahteva dve kirurški ekipi. Nobeden od ALT-, RFFF- in PM-režnjev ni propadel, kljub pooperativni radioterapiji pri dveh od teh bolnikov, kar je skladno z literaturo (18). Primarno zaprtje (tj. slepo zaprtje zunanjega sluhovoda brez amputacije uhlja) je bila rekonstrukcija izbire po resekciji primarnega raka zunanjega sluhovoda ali srednjega ušesa, saj ni bilo velike kožne vrzeli.

Rezultati kažejo, da sta bila lokalna kontrola in preživetje naših bolnikov z lokoregionalno napredovalim rakom visoka, zlasti pri bolnikih, zdravljenih z rekonstrukcijo z režnjem (slika 2). Stopnja preživetja brez raka v višini 100 % je bila izračunana samo za štiri bolnike, saj drugih še nismo spremljali vsaj pet let. 83 % živih pacientov ob prekinitvi zbiranja podatkov potrjuje ugoden izid zdravljenja. Ta odstotek je višji od podatkov, zbranih v ustrezni literaturi (58,7 %), poleg tega so

bili naši bolniki precej starejši kot v literaturi (2).

Naša raziskava ima tudi druge omejitve, povezane z drugimi retrospektivnimi raziskavami. Izračun letne incidence raka lateralne lobanjske baze pri nas ni bil mogoč, saj imamo podatke le za bolnike, ki se zdravijo v enem samem terciarnem referenčnem centru za otorinolaringologijo. Poleg tega naša raziskava ne predstavlja bolnikov, zdravljenih samo z nekirurškimi metodami, za celovit pregled področja bi bilo nujno upoštevati druge načine zdravljenja, kot sta primarna radio(kemo)terapija in tudi elektrokemoterapija (19). Dodatna pomanjkljivost te raziskave je majhna velikost vzorca.

Pri lokoregionalno razširjenem kožnem raku zunanjega ušesa in lokoregionalno razširjenem raku parotidne žleze je treba načrtovati obsežno radikalno resekcijo tumorja, sosednjih tkiv in struktur lateralne lobanjske baze. Tkivno vrzel, kjer primarna ali sekundarna zapora ne pride ta v poštev, je treba rekonstruirati z režnjem; zato mora otorinolaringolog, ki zdravi tako bolezen, imeti izkušnje z dvigom regionalnih in prostih režnjev, kot so ALT-, RFFF- in PM-reženj. Kirurški pristop obsežne radikalne resekcije tumorja in posledične rekonstrukcije z režnjem bolniku z rakom lateralne lobanjske baze omogoča visoko stopnjo preživetja.

Pri lokoregionalno napredovalem primarnem raku zunanjega sluhovoda je visoka stopnja preživetja omogočena z radikalno odstranitvijo raka, v okviru katere se izvede lateralno resekcijo temporalne kosti, z obliteracijo in slepim zaprtjem zunanjega sluhovoda brez amputacije uhlja, kar ponuja najboljše možnosti za trajno lokalno kontrolo.

Primarni rak srednjega ušesa je vedno lokoregionalno napredoval (tj. vsaj T3 oz. stadij III, če se upošteva prilagojena Pittsburška klasifikacija). Tveganje za ponovni pojav tumorja kljub obsežni operaciji in adjuvantnemu zdravljenju ostaja visoko.

Medsebojno sodelovanje subspecialistov otorinolaringologije in onkologov je ključnega pomena za zdravljenje raka lateralne lobanjske baze. V terciarnih zdravstvenih centrih, ki se ukvarjajo z zdravljenjem te bolezni, je smiselno vzpostaviti univerzalni register raka lobanjske baze.

## **NASPROTJA INTERESOV**

Avtorji izjavljajo, da ni navzkrižja interesov.

## **ZAHVALA**

Tini Žagar in Alešu Matosu za zbiranje in distribucijo podatkov. Raziskavo je finančno podprla Agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (št. programa P3-0307).

## LITERATURA

1. Battelino S, Bošnjak R. Surgical Approaches and Anatomy of the Lateral Skull Base. V: Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. str. 2644–63.
2. Wierzbicka M, Niemczyk K, Bruzgielewicz A, et al. Multicenter experiences in temporal bone cancer surgery based on 89 cases. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0169399.
3. da Silva AP, Breda E, Monteiro E. Malignant tumors of the temporal bone – our experience. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016; 82 (4): 479–83.
4. Homer JJ, Lesser T, Moffat D, et al. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130 (S2): S119–24.
5. Masterson L, Rouhani M, Donnelly NP, et al. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: Clinical outcomes from radical surgery and postoperative radiotherapy. *Otol Neurotol*. 2014; 35 (3): 501–8.
6. Raghu M, Moumoulidis I, De R, et al. Chondrosarcomas of the temporal bone: Presentation and management. *J Laryngol Otol*. 2004; 118 (7): 551–5.
7. Sinha S, Dedmon MM, Naunheim MR, et al. Update on surgical outcomes of lateral temporal bone resection for ear and temporal bone malignancies. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017; 78 (1): 37–42.
8. Mehta GU, Muelleman TJ, Brackmann DE, et al. Temporal bone resection for lateral skull-base malignancies. *J Neurooncol*. 2020; 150 (3): 437–44.
9. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
10. Morita S, Mizumachi T, Nakamaru Y, et al. Comparison of the University of Pittsburgh staging system and the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer TNM classification for the prognostic evaluation of external auditory canal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23 (6):1029–37.
11. Gupta R, Sandison A, Wenig BM, et al. Data set for the reporting of ear and temporal bone tumors: Explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143 (5): 593–602.
12. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: An evaluation of a staging system. *Am J Otol*. 2000; 21 (4): 582–8.
13. Hirsch BE. Staging system revision. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128 (1): 93–4.
14. Stell PM, McCormick MS. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear. Prognostic factors and a suggested staging system. *J Laryngol Otol*. 1985; 99 (9): 847–50.
15. Šifrer R, Fošnarič I, Paučič J, et al. Supraclavicular artery island flap – An additional option for the reconstruction of head and neck defects. *ZdravVestn*. 2019; 88 (7–8): 360–9.
16. Wei W, Qiu Y, Fang Q, et al. Pectoralis major myocutaneous flap in salvage reconstruction following free flap failure in head and neck cancer surgery. *J Int Med Res*. 2019; 47 (1): 76–83.
17. Moncrieff MD, Hamilton SA, Lamberty GH, et al. Reconstructive options after temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60 (6): 607–14.
18. Trojanowski P, Szymański M, Trojanowska A, et al. Anterolateral thigh free flap in reconstruction of lateral skull base defects after oncological resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276 (12): 3487–94.
19. Bonadies A, Bertozzi E, Cristiani R, et al. Electrochemotherapy in skin malignancies of head and neck cancer patients: Clinical efficacy and aesthetic benefits. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99 (13): 1246–52.