

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1108

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0307
Naslov programa	Rak glave in vratu - analiza bioloških značilnosti in poskus izboljšanja zdravljenja
Vodja programa	14576 Primož Strojjan
Obseg raziskovalnih ur	10.710
Cenovni razred	D
Trajanje programa	07.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

1 ANALIZA BIOLOŠKIH ZNAČILNOSTI

1.1 IMUNOHISTO(CITO)KEMIČNA ANALIZA MOLEKULARNIH MARKERJEV

Z imunohistokemično metodo smo analizirali dve skupini molekularnih markerjev (vsako na drugi skupini bolnikov) v bioptičnih vzorcih primarnih tumorjev:

- Skupina 1 - cisteinski proteazi katepsina B in L ter njuna inhibitorja stefina A in B (75 bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom ustnega dela žrela, ki so bili zdravljeni s sočasno radiokemoterapijo z Mitomycinom C in Bleomycinom)

Za oceno imunohistokemične reakcije smo uporabljali štiristopenjsko semikvantitativno metodo (0 - 3+). Ugotovili smo, da obseg reakcije (delež obarvanih celic) soupada z intenzivnostjo imunohistokemične reakcije; imunoreakcijo na vse štiri preučevane dejavnike smo ugotavljali tako v tumorskih celicah kot tudi v limfocitih strome. Stopnja reakcije na katepsin B in s stefin A je statistično pomembno soupadala z mestom izvora primarnega tumorja znotraj ustnega žrela (P=0.015 oz. P=0.028), ravnotežje v paru katepsin B-stefin B, nagnjeno v smer encimske komponente, pa je soupadalo z napredovalim N-stadijem bolezni (P=0.059) in ostankom bolezni po zdravljenju (P=0.053). Nizka stopnja reakcije na katepsin B je napovedovala ugodnejše preživetje bolnikov kot bolj pudarjena imunoreaktivnost (lokoregionalna kontrola bolezni, P=0.088, za bolezen specifično preživetje, P=0.038). V multivariatnem modelu se katepsin B ni izkazal kot neodvisen dejavnik za napoved preživetja bolnikov.

- Skupina 2 - p21, p27, p53, EGFR, ciklin D1, CD31 in Ki-67 (95 bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom ustnega žrela, ki so bili zdravljeni s sočasno radiokemoterapijo z Mitomycinom C in Bleomycinom)

Za oceno imunohistokemične reakcije smo uporabili štiristopenjsko semikvantitativno lestvico (0 - 3+). Negativna zveza med označevalci in napredovalostjo (stadijem) primarnega tumorja je bila ugotovljena pri beljakovinah p21, p27, ciklin D1, CD31 in Ki-67. Ohranjena vloga zaviralcev celičnega cikla v tumorju (p53, p21 in p27), odsotnost pospeševalcev celičnega cikla

(ciklin D1, EGFR), visoka vrednost proliferacijskega markerja (Ki-67) ter večja mikrovaskularna gostota (CD31) so bili znanilci boljšega izida zdravljenja. Tumorji, v katerih sta bila prisotna dva biološka označevalca, nosilca ugodne napovedi izida bolezni, so imeli boljše prognozo kot tisti z le enim ugodnim označevalcem. Najslabši izid bolezni je bil ugotovljen pri bolnikih, kjer sta bila v tumorju hkrati prisotna dva biološka označevalca, ki sta napovedovala slabo prognozo bolezni. Tudi odsotnost zaviralca celičnega cikla p21 s hkratno prisotnostjo pospeševalca celičnega cikla ciklina D1 ali nizka vrednost dveh zaviralcev (p21, p27) je pomenila slab izid bolezni. Na temelju teh rezultatov bo med bolniki z neoperabilnim karcinomom ustnega žrela možno določiti tiste, katerim intenzivno zdravljenje s sočasno radiokemoterapijo ne bo koristilo.

Z imunocitokemično metodo smo analizirali markerje p53, Ki-67, ciklin D1 in stefin A v tankoigelnih aspiratih področnih zasevkov na vratu 21 bolnikov z neoperabilnimi tumorji glave in vratu, ki so bili zdravljeni s sočasno radiokemoterapijo z Mitomycinom C in Cisplatinom. V ta namen smo morali predhodno pripraviti in testirati laboratorijske protokole za imunocitokemično določanje ciklina D1 in stefina A (protokola za p53 in Ki-67 sta bila že izdelana). Ugotovili smo, da delež obarvanosti celic v preparatu v primeru p53 in ciklina D1 (velja tako za citoplazemsko kot jedrno reakcijo) ni koreliral z nobenim izmed preučevanih parametrov (mesto primarnega tumorja, T-, N- in celokupni TNM stadij, odgovor lokalno in področno 8 tednov po zdravljenju, ponovitev bolezni lokalno in področno, pojav oddaljenih zasevkov, preživetje bolnikov). Manj obsežna reakcija na Ki-67 ($\leq 10\%$) je napovedovala slabši odgovor področnih zasevkov na zdravljenje ($P=0.0451$) in področno ponovitev bolezni ($P=0.0244$). Med deležem obarvanih celic na stefin A in N-stadujem ter celokupnim TNM stadijem bolezni smo ugotavljali pozitivno soodvisnost ($P=0.0211$ in 0.0025); enako je veljalo za intenzivnost reakcije ($P=0.0015$ in $P<0.0001$).

1.2 SLIKOVNO-CITOMETRIČNA ANALIZA

S slikovnim citometrom smo analizirali 21 parnih vzorcev tkiva, pridobljenih iz bioptičnih odščipov primarnega tumorja in iz tankoigelnih aspiratov področnih zasevkov na vratu 21 bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, zdravljenih po enotnem protokolu s sočasno radiokemoterapijo z Mitomycinom C in Cisplatinom. DNA plovidjo primarnega tumorja in zasevkov na vratu smo lahko analizirali pri 15 od 21 bolnikov; pri ostalih 6 bolnikih je bilo dovolj celic za analizo le v zasevkih. Trinajst bolnikov (86.7%) je imelo aneuploidne primarne tumorje in zasevke, pri enem bolniku (6.7%) sta bila oba vzorca diploidna, pri enem bolniku (6.7%) pa je bil primarni tumor diploiden, zasevek pa aneuploiden. Vsi ostali zasevki (6) so bili aneuploidni. Zanesljiva ocena deleža celic v fazi S ni bila mogoča zaradi premajhnega števila celic v vzorcih. S posamičnimi jedrnimi značilkami vezanimi na DNA plovidjo (fotometrične značilke), diskretnimi in fraktalnimi značilkami predvsem v primarnem tumorju, pri nekaterih značilkah pa tudi v zasevkih, smo lahko opredelili stadij bolezni. Področni odgovor na zdravljenje po 8 tednih smo lahko opredelili le s posamičnimi morfometričnimi značilkami in jedrnimi značilkami, ki opredeljuje dolžinsko razporeditev kromatina, v zasevkih, ne pa z analizo celic primarnega tumorja. Področnega recidiva z jedrnimi značilkami nismo uspeli zanesljivo napovedati. Oddaljene zasevke in nov primarni malignom smo lahko napovedali z jedrnimi značilkami vezanimi na DNA plovidjo (diskretnimi jedrnimi značilkami) in nekaterimi Markovljevimimi in Nemarkovljevimimi jedrnimi značilkami ter posamičnimi značilkami, ki opredeljujejo dolžinsko razporeditev kromatina (tako pri analizi celic primarnega tumorja kot zasevkov).

2 POSKUS IZBOLJŠANJA ZDRAVLJENJA

2.1 ZDRAVLJENJE NEOPERABILNIH TUMORJEV Z RADIOKEMOTERAPIJO

S sočasno radiokemoterapijo z Mitomycinom C in Cisplatinom je bilo zdravljeno 36 bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu.

Protokol zdravljenja: radioterapija - 35 x 2 Gy/dan v 7 tednih; Mitomycin C - 15 mg/m² IV, po prejetih 10 Gy; Cisplatin - 10 aplikacij v naraščajočih odmerkih od 10 mg/m²/dan do 14 mg/m²/dan IV, tekom 6. in 7. tedna obsevanja (t.i. »chemoboost«).

Vseh 36 bolnikov je imelo bolezen stadija T4 in/ali N3, pri večini umeščeno v ustnem (59%) ali spodnjem (39%) delu žrela. Dozo-omejujoča toksičnost protokola ni bila dosežena niti pri najvišji načrtovani dozni ravni Cisplatina 14 mg/m²/dan. Delež lokoregionalne kontrole, preživetja brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po štirih letih opazovanja je znašal 30%, 14% oz. 20%. Pri 24 bolnikih, zdravljenih z najvišjimi dnevnimi odmerki Cisplatina 14 mg/m², so bili odgovarjajoči deleži 40%, 20% oz. 22%. Naše izkušnje kažejo, da je sočasna kemoradioterapija z Mitomycinom C in Cisplatinom v dnevnih odmerkih 14 mg/m² izvedljiva, rezultati preživetja pa - v kolikor upštejemo izredno neugoden nabor zdravljenih bolnikov - spodbudni.

2.2 ZDRAVLJENJE ŠE OPERABILNIH TUMORJEV Z RADIOKEMOTERAPIJO IN KARBOGENOM
S sočasno radiokemoterapijo s Cisplatinom in vdihavanjem karbogena je bilo zdravljenih 47 bolnikov z operabilnim ploščatoceličnim karcinomom galve in vratu, pri katerih bi bila sicer izvedljiva operacija pretirano mutilantna.

Protokol zdravljenja: radioterapija - 35 x 2 Gy/dan v 7 tednih; Cisplatin - v naraščajočih odmerkih, na 3 tedne (30, 45, 60, 75 in 100 mg/m²/3 tedne IV); karbogen - vdihavanje preko maske med obsevanjem (po protokolu).

Razporeditev stadijev bolezni: I/II - 11, III/IV - 36; mesto primarnega tumorja: ustno žrelo - 18, grlo - 22, drugo - 7. Število apliciranih krogov kemoterapije je narekovala stopnja izražene toksičnosti med zdravljenjem: radiomukozitis, radiodermatitis, vrednosti laboratorijskih parametrov, sprememba telesne teže. Dva ali vse tri kroge načrtovane kemoterapije je prejela večina (380%) bolnikov prvih štirih doznih ravni; vsi trije bolniki, ki so prejeli Cisplatin v dozi 100 mg/m², so prejeli en sam krog kemoterapije. Tri mesece po zaključku zdravljenja je znašal delež lokalne in področne kontrole bolezni v skupini začetnih (I/II) in napredovalih (III/IV) tumorjev 100% oziroma 75%. Sklepamo, da je mogoče radioterapijo s sočasno hiperoksigenacijo s karbogenom kombinirati z izbrano monokemoterapijo s Cisplatinom v najvišjem odmerku 75 mg/m²/3 tedne.

2.3 OCENA OKVAR VRATNEGA ŽILJA BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH Z RADIOKEMOTERAPIJO
Z ultrazvočnimi preiskavami na skupni vratni arteriji smo ugotavljali, ali je pri bolnikih po operaciji karcinoma glave in vratu z dodatnim zdravljenjem s kombinacijo obsevanja in kemoterapije (Mitomycin C in Bleomycin) (skupina B) okvara žilne stene močnejše izražena kot pri bolnikih, ki so zdravljeni samo z dodatnim obsevanjem (skupina A). Pregledanih je bilo 62 bolnikov: 28 v skupini A in 34 v skupini B. Narejen je bil ultrazvočni pregled skupnih vratnih arterij (ACC) obeh strani v vzdolžnem in prečnem preseku, na treh različnih mestih; merili smo skupno debelino intime in medije (DIM). Povprečna starost ob odkritju diagnoze je bilo v skupni A 51 let, v skupni B pa 52 let. Glede na spremembe na žilah ni bilo ugotovljenih nobenih statistično značilnih razlik med obema skupinama glede na spol, kajenje, krvni pritisk, boleznj srca in ožilja ali prisotno sladkorno bolezen. Tudi glede na lokalizacijo primarnih tumorjev ali prejeto dozo obsevanja ni bilo ugotovljenih statistično značilnih razlik med skupinama A in B. Povprečna DIM na desni strani vratu pri skupini A je bila 0,83 mm (razpon 0,5-2,0 mm) in pri skupini B 0,86 mm (razpon 0,4-2,5) (P=0,78). Povprečna DIM na levi strani vratu pri skupini A je bila 1,20 mm (razpon 0,5-2,5 mm) in pri skupini B 0,92 mm (razpon 0, 6-1,8 mm) (P=0,28). Opazili nismo nobene statistično pomembne razlike v DIM med skupino A in skupino B (desno, P=0,78; levo, P=0,28).

3 DRUGE OBRAVNAVANE TEME

3.1 KATEPSINA B IN L TER STEFINA A IN B V HOMOGENATU TKIV

V vzorcih citosola tumorskega in sosednjega zdravega tkiva 92 bolnikov z operabilnim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, ki so bili zdravljeni z operacijo in pooperativnim obsevanjem, smo z ELISA testom določili koncentracije cisteinskih proteaz katepsinov B in L ter njihovih inhibitorjev stefinov A in B. Koncentracije stefina A so bile višje v tumorskem kot okolnem tkivu pri 53 bolnikih (stefin B - 49) in obratno pri 39 bolnikih (stefin B - 43). V prvi skupini je bilo ugotovljeno statistično pomembno več ponovitev bolezni kot v drugi (P=0.023). V Cox-ovem modelu so se visoke vrednosti stefina A izkazale kot neodvisen napovedni dejavnik za preživetje brez ponovitve bolezni. Verodostojnost teh rezultatov je potrdila tudi ponovna analiza podatkov skupine 182 bolnikov, nastale z združitvijo z dvema historičnima podatkovnima skupinama.

3.2 RADIOKEMOTERAPIJA PRI VERUKOZNEM KARCINOMU GLAVE IN VRATU

Verukozni karcinom je nizko malignen, lokalno agresiven ploščatocelični karcinom. Standardno zdravljenje je kirurško, ki pa je v področju glave in vratu pogosto mutilantno, če je dovolj radikalno. S kombinacijo obsevanja (TD₂=44-70 Gy, mediana 56 Gy) in sočasne kemoterapije v obliki podaljšanih intravenskih infuzij (Vinblatin 2 mg, dan 1; Methotrexate 50 mg, dan 2; Bleomycin 15 mg, dan 2 in 3; na 2-3 tedne) smo zdravili 12 bolnikov (7/12 bolnikov je imelo napredovale tumorje, T-stadij ≥3 ali neoperabilne). Ozdravili smo 11 bolnikov (8 med njimi z napredovalimi tumorji); resnih poznih stranskih učinkov zdravljenja nismo zasledili. Indikacija za uporabo opisanega režima zdravljenja, ki je rezultat izvirnih lastnih raziskav, so neoperabilni tumorji, in predstavlja alternativo kirurškemu zdravljenju pri bolnikih, ki tako zdravljenje odklonijo, zanj zaradi pridruženih bolezni niso sposobni ali pa bi to povzročilo preobsežne kozmetične oziroma funkcionalne okvare (npr. tumor v grlu).

3.3 KARCINOM NOSNEGA ŽRELA: ANALIZA ZVEZE Z VIRUSOM EPSTEIN-BARR

V raziskavi smo se namenili s serološkimi in molekularnimi metodami opredeliti zvezo med virusom Epstein-Barr (VEB) in karcinomom nosnega žrela pri 50 bolnikih (skupno 105 kliničnih vzorcev: serum, bris, tkivo), zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1982-2004. Ugotovili smo, da je najpogostejša kombinacija genotipov VEB v Sloveniji ADF (55.2%). Glede na razlike v nukleotidnem zaporedju genoma VEB v regiji *Bam*HI I smo določili genotipa C in D v 29.3% in 70.5%. Delecijo 30 bp v onkogenu LMP 1, povezano z večjo tumorigenostjo virusa, smo dokazali pri 29.5%. Nukleotidna analiza onkogenega LMP 1 je razkrila devet različnih nukleotidnih sekvenc VEB, izmed katerih tri še niso bile registrirane v svetovni genski banki. Glede na to, da je pri slovenskih bolnikih najpogostejša kombinacija genotipov ADF, na Kitajskem (endemsko področje bolezni) pa ACf, je verjetno, da je razporeditev posameznih genotipov VEB geografsko pogojena.

3.4 RAK USTNE VOTLINE IN BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE

Zaradi sorazmerno velike verjetnosti (okoli 30%) okultnih zasevkov v področnih bezgavkah na vratu že tudi pri začetnih karcinomih ustne votline in ustnega dela žrela, je skupaj s kirurško odstranitvijo primarnega tumorja narejena tudi elektivna disekcija vratu. Mnenja o obsegu disekcije niso poenotena; to bi lahko narekovala identifikacija statusa varovalne bezgavke. Uporabnost koncepta varovalne bezgavke smo preverili v prospektivni kohorti 12 bolnikov s tumorji stadija T1-3 (vsi stadija N0, palpatorno in ultrazvočno). Preoperativno smo z radioizotopom (Tc nanokolid) določili varovalno(e) bezgavko(e). Intraoperativno smo bezgavko(e) identificirali z indikatorjem gama sevanja in z metilenskim modrilom. Varovalno bezgavko smo odstranili in jo poslali na preiskavo z zaledenelim rezom; sledila je selektivna disekcija. Varovalno bezgavko smo uspeli identificirati pri vseh bolnikih; pri 6/12 bolnikih smo ugotovili več kot eno varovalno bezgavko. Če v varovalni(h) bezgavki(ah) ni bilo karcinomskih zasevkov, jih tudi ni bilo v drugih bezgavkah na vratu, kar navaja na sklep, da bi v primerih, ko v varovalni(h) bezgavki(ah) ne ugotovimo zasevkov, utegnili zadoščati zgolj izpraznitev najbližjega bezgavčnega področja.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Realizirani so bili vsi zastavljeni raziskovalni cilji in dodane štiri dodatne tem:

- Katepsina B in L ter stefina A in B v homogenatu tkiv
- Radiokemoterapija pri verukoznem karcinomu glave in vratu
- Karcinom nosnega žrela: analiza zveze z virusom Epstein-Barr
- Rak ustne votline in biopsija varovalne bezgavke.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Spremembe programa so vezane izključno na vključitev štirih dodatnih tem, ki so vsebinsko navezujejo na zastavljeni program (glej točko 3).

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	<i>SLO</i>	Cisteinske proteaze in njihovi inhibitorji (katepsina B in L, stefina A in B)
		<i>ANG</i>	Cysteine proteases and their inhibitors (cathepsins B and L, stefins A and B)
	Opis	<i>SLO</i>	Koncentracija stefina A, določena v citosolu tkiva primarnega tumorja, je izkazala neodvisno napovedno vrednost v treh neodvisnih skupinah bolnikov z operabilnim karcinomom glave in vratu (visoke koncentracije so bile prognostično ugodnejše). Nasprotno je imela imunohistokemično določena ekspresija cisteinskih proteaz v tkivnih rezinah neoperabilnih primarnih tumorjev ustnega dela žrela le omejeno (katepsin B, stefin B) napovedno vrednost oziroma te nismo potrdili (katepsin L, stefin A).
		<i>ANG</i>	Concentration of stefin A as determined in cytosols of primary tumor tissue confirmed its prognostic value in three independent groups of patients with operable carcinoma of the head and neck (high levels were prognostically advantageous). To the contrary, immunohistochemical determination of cysteine cathepsins and stefins expression in tissue sections from inoperable primary tumors of the oropharynx seems to be of limited predictive/prognostic value (cathepsin B, stefin B) or, in this respect, has no

		value at all (cathepsin L, stefin A).
	Objavljeno v	Strojan P, Aniĉin A, Svetic B, Pohar M, ŠMID L, Kos J. Stefin A and stefin B: markers for prognosis in operable squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 68: 1335-41. JCR IF (2007): 4.29 Strojan P, Oblak I, Gale N, ŠMID L, Kos J. Cysteine cathepsins B and L and their inhibitors stefins A and B in carcinoma of the oropharynx: immunohistochemical study. <i>Histopathology</i> 2008; 53: 612-614. JCR IF (2007): 3.791
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni ĉlanek
	COBISS.SI-ID	22998233
2.	Naslov	<i>SLO</i> Virus Epstein-Barr pri karcinomu nosnega žrela <i>ANG</i> Epstein-Barr virus in carcinoma of the nasopharynx
	Opis	<i>SLO</i> Prva celostna analiza zveze med virusom Epstein-Barr (VEB) in karcinomom nosnega žrela (KNŽ) v slovenski, za to bolezen neendemijski populaciji. Najpogostejša kombinacija tipov VEB pri slovenskih bolnikih s KNŽ je ADF (Kitajska, ACf): razporeditev tipov VEB je v prvi vrsti geografsko pogojena. Delecija 30 bp, povezana z večjo tumorigenostjo VEB, je bila ugotovljena v >50% biopsijskih vzorcev primarnih tumorjev (oz. 29.5% vseh vzorcev), kar kaže na njeno možno vlogo v razvoju te maligne bolezni. <i>ANG</i> The first comprehensive analysis of the relationship between Epstein-Barr virus (EBV) and carcinoma of the nasopharynx in nonendemic (regarding this particular disease) Slovenian population. In Slovenia, the predominant combination of EBV genotypes is ADF (in endemic China region: ACf); it seems that distribution of EBV genotypes depends on geographical distribution. With increased tumorigenicity of EBV associated 30 bp deletion was recorded in >50% of biopsy specimens from primary tumors (or in 29.5% of all samples), indicating its possible role in etiology of this particular disease.
	Objavljeno v	Klemenc P, Marin J, Šoba E, et al. Distribution of Epstein-Barr virus genotypes in throat washings, sera, peripheral blood lymphocytes and in EBV positive tumor biopsies from Slovenian patients with nasopharyngeal carcinoma. <i>J Med Virol</i> 2006; 78: 1083-90. JCR IF (2006): 2.779
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni ĉlanek
	COBISS.SI-ID	21476825
3.	Naslov	<i>SLO</i> Verukozni karcinom glave in vratu <i>ANG</i> Verrucous carcinoma of the head and neck
	Opis	<i>SLO</i> Standardno zdravljenje verukoznega karcinoma (VK) je kirurško; radioterapija velja za manj uspešen naĉin zdravljenja, medtem ko je vloga kemoterapij neraziskana. Kombinirano zdravljenje z obevanjem in kemoterapijo (Vinblastine, Methotrexate, Bleomycin), ki smo ga razvili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, se je izkazalo kot izjemno učinkovito; resnih kroničnih učinkov zdravljenja nismo zabeležili. Opisani režim radiokemoterapije lahko uspešno uporabimo pri bolnikih z neoperabilnimi tumorji in kot alternativo kirurškemu zdravljenju. <i>ANG</i> In verrucous carcinoma, surgery is advocated as the treatment of choice; radiotherapy is considered less effective, whereas the role of chemotherapy remains unknown. Combined therapy with irradiation and chemotherapy (Vinblastine, Methotrexate, Bleomycin), originally designed at the Institute of Oncology Ljubljana, proved to be highly effective with no serious late side-effects recorded. The described regimen of radiochemotherapy could be successfully used in the patients with inoperable tumors or as an alternative to surgery.
	Objavljeno v	Strojan P, Šoba E, Budihna B, et al. Concomitant radiochemotherapy with vinblastine, methotrexate, and bleomycin in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. <i>J Surg Oncol</i> 2005; 92: 278-83. JCR IF (2005): 1.779 Strojan P, Šmid L, Čižmareviĉ B, et al. Verrucous carcinoma of the larynx: determining the best treatment option. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2006; 32: 984-8. JCR IF (2006): 1.873
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni ĉlanek

	COBISS.SI-ID	20371161
4.	Naslov	SLO Zdravljenje raka ustne votline in vloga varovalne bezgavke
		ANG Treatment of cancer of the oral cavity and role of sentinel node biopsy
	Opis	SLO Analizirali smo uspešnost zdravljenja bolnikov v obdobju 1990-1995 (pregled stanja) in se v prospektivni raziskavi namenili preveriti uporabnost koncepta varovalne bezgavke pri tej bolezni (in karcinomu ustnega dela žrela). Uspešnost zdravljenja bolnikov s karcinomom ustne votline v navedenem obdobju je bila primerljiva z rezultati podobnih raziskav iz drugih ustanov. Varovalno bezgavko smo uspeli identificirati pri vseh 12 v raziskavo vključenih bolnikih; če v varovalni(h) bezgavki(ah) ni bilo karcinomskih zasevkov, jih tudi ni bilo v drugih bezgavkah na vratu.
		ANG We analyzed the treatment results for the period 1990-1995 and conducted a prospective study to evaluate the applicability of the concept of sentinel lymph node in this particular disease (as well as in the carcinoma of the oropharynx). The treatment results of patients with oral cavity carcinoma in the studied period were comparable with the results of similar studies from other institutions. We could identify the sentinel lymph node in all 12 patients that entered the study. If the sentinels were not affected by tumor cells, there were no metastases in the downstream neck lymph nodes either.
	Objavljeno v	Čižmarevič B, Žargi M. Sentinel lymph node in oral and oropharyngeal epithelial tumors. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 114-9. JCR IF (2006): 0.804,
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	2254655
5.	Naslov	SLO Radiokemoterapija pri napredovalem karcinomu glave in vratu
		ANG Radiochemotheapy in advanced carcinoma of the head and neck
	Opis	SLO Bolniki z operabilnim in neoperabilnim rakom so bili predmet obravnave iz večih različnih vidikov: (1) ocena učinkovitosti dveh različnih radiokemoterapevtskih kombinacij - Mitomycin/ Bleomycin in Mitomycin/Cisplatin; (2) ocena toksičnosti zdravljenja - tj. akutne toksičnosti med zdravljenjem, prehranbenega stanja bolnikov ter toksičnosti na vratno žilje (3) iz biološkega gledišča - imunohistokemična evaluacija primarnih tumorjev z analizo spektra bioloških označevalcev (p21, p27, p53, EGFR, ciklin D1, CD31, Ki-67).
		ANG Patients with resectable and unresectable carcinoma of the head and neck were assessed from several aspects: (1) analysis of efficacy of two different radiochemotherapy combinations - Mitomycin/Bleomycin and Mitomycin/Cisplatin; (2) toxicity analysis - i.e. acute toxicity (during therapy), nutritional status, and of the arterial wall injury; (3) biological viewpoint - immunohistochemical evaluation of primary tumors with the analysis of spectra of biological markers (p21, p27, p53, EGFR, cyclin D1, CD31, Ki-67).
	Objavljeno v	Strojan P, Karner K, Šmid L, et al. Concomitant chemoradiotherapy with mitomycin C and cisplatin in advanced unresectable carcinoma of the head and neck: phase I-II clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72; 365-372. JCR IF (2007): 4.29 Budihna M, Šoba E, Šmid L, et al. Inoperable oropharyngeal carcinoma treated with concomitant irradiation, mitomycin C and bleomycin - long term results. Neoplasma 2005; 52: 166-75. JCR IF (2005): 0.731
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	658555

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat
	Vabljen predavanje na: "Conference on Experimental and Translational Oncology", Kranjska gora

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

1.	Naslov	SLO	2004, 2006, 2008
		ANG	Guest lecture at the: "Conference on Experimental and Translational Oncology", Kranjska gora 2004, 2006, 2008
	Opis	SLO	"Conference on Experimental and Translational Oncology" je mednarodna konferenca, ki jo vsako drugo leto organizira Association of Radiology and Oncology. Namen konference je promocija dosežkov s področja bazičnih in kliničnih raziskav mehanizmov nastanka in napredovanja raka ter predstavitev novih pristopov k ugotavljanju in zdravljenju raka.
		ANG	"Conference on Experimental and Translational Oncology" is international conference organized every second year by the Association of Radiology and Oncology. The aim of the Conference is to promote the achievements of basic and clinical investigator on mechanisms of tumor development and progression and the introduction of new strategies for detection and treatment of cancer.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	Strojan P. Cathepsins and their inhibitors as tumor markers in head and neck cancer. Radiol Oncol 2004; 38: 93-100. Strojan P. Cysteine cathepsins and their inhibitors in head and neck cancer: an overview of research activities at the Institute of Oncology Ljubljana and ENT Department at the Clinical Center Ljubljana. Radiol Oncol 2006; 40: 107-113. Strojan P. Cysteine cathepsins and stefins in head and neck cancer: an update of clinical studies. Radiol Oncol 2008; 42: 69-81.	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	329339		
2.	Naslov	SLO	Organizator znanstvenega srečanja, Predsedovanje programskemu odboru konference
		ANG	Organizer of a scientific meeting, Presiding over the programme board of a conference
	Opis	SLO	(1) 11th Danube Otorhinolaryngological Symposium 2006 (11. podonavski otorinolaringološki kongres), Bled 27.-30.9.2006. Programski odbor: predsednik – M.Žargi (2) 4. kongres otorinolaringologov Slovenije, Otočec, 27.5. - 29.5.2004 Programski odbor: predsednik - M.Žargi (3) 5. kongres otorinolaringologov Slovenije, Radenci, 25.-27.9.2008 Programski odbor: predsednik - M.Žargi
		ANG	(1) 11th Danube Otorhinolaryngological Symposium 2006, Bled 27.-30.9.2006. Scientific program committee: chairperson/president – M.Žargi; (2) 4th Congress of Otorhinolaryngologists of Slovenia, Otočec, 27.5-29.5.2004 [in Slovene] Scientific program committee: chairperson/president – M.Žargi (3) 5th Congress of Otorhinolaryngologists of Slovenia, Radenci, 25-27.9.2008 [in Slovene] Scientific program committee: chairperson/president – M.Žargi
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	(1) Žargi M (ed). 11th Danube Symposium 2006. Bled, 27.-30.9.2006. Proceedings. Bologna: Medimond cop., 2006. (2) Battelino S et al (eds). 4. Kongres otorinolaringologov Slovenije: zbornik predavanj. Otočec, 27.-29.5.2004. Ljubljana: Medicinski razgledi, 2004. (3) Žargi M et al (eds). 5. Kongres otorinolaringologov Slovenije: zbornik predavanj. Radenci, 25.-27.9.2004. Ljubljana: Medicinski razgledi, 2008.	
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	22518489		
3.	Naslov	SLO	Uredništvo mednarodne revije, Članstvo v uredniškem odboru membership
		ANG	Editorial board of an international magazine, Editorial board

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Opis	SLO	(1) Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Revija je mednarodna (tj. poljskega, češkega, madžarskega in slovenskega združenja za radioterapijo) in multidisciplinarna (urednik – H.Lešničar, od 1.1.2005; član uredniškega odbora – P.Strojan, od 1.1.2005) (2) Radiotherapy and Oncology: Mednarodna revija, ki jo štikrat letno izdaja Association of Radiotherapy and Oncology v angleškem jeziku. (član uredniškega odbora – L.Šmid, 2004-2007 in P.Strojan, od 2007)
	ANG	(1) Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: International (i.e. of the Polish, Czech, Hungarian, and Slovenian Society for Radiotherapy. (Editor – H.Lešničar, since 1.1.2005; Editorial board member – P.Strojan, since 1.1.2005) (2) Radiotherapy and Oncology: International scientific journal published quarterly in English by the Association of Radiology and Oncology. (Editorial board members – L.Šmid, 2004-2007 and P.Strojan, since 2007)
Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige	
Objavljeno v	(1) http://www.onko-i.si/sl/raziskovanje_in_izobrazevanje/strokovne_in_znanstvene_publicacije/radiology_and_oncology/ (2) http://www.rpor.pl/index.php?m=2&id=2	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	234363	
4. Naslov	SLO	Pridobitev novih praktičnih znanj in veščin
	ANG	Acquisition of new practical knowledge, information and skills
Opis	SLO	Lastne izvirne raziskave na področju kemoradioterapije napredovalih še operabilnih in neoperabilnih rakov glave in vratu lahko glede na uporabljene citostatike razvrstimo v tri skupine: (1) radiokemoterapija z Mitomycinom C in Bleomycinom; (2) radiokemoterapija z Mitomycinom C in Cisplatinom; (3) radiokemoterapija verukoznega karcinoma z Vinblastinom, Methotrexatom in Bleomycinom. Skupna lastnost vseh treh vrst radiokemoterapije je kombiniranje obsevanja in citostatikov na način, ki temelji na dognanjih sodobne radiobiologije.
	ANG	Our own original research activities on radiochemotherapy advanced still resectable and unresectable cancers of the head and neck could be grouped according to chemotherapeutics used into the following groups: (1) radiochemotherapy with Mitomycin C and Beomycin; (2) radiochemotherapy with Mitomycin C and Cisplatin; (3) radiochemotherapy of verrucous carcinoma with Vinblastine, Methotrexate and Bleomycin. The common characteristic of all three studies is the way we combined radiotherapy and chemotherapy: drug selection was based on the principles of contemporary radiobiology.
Šifra	F.01 Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
Objavljeno v	Strojan P. Cisplatin based chemotherapy: the only alternative in chemoradiation of head and neck cancer? Experience of the Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia. Rep Pract Oncol Radiother 2007; 12: 329-37. Zakotnik B, Budihna M, Šmid L, et al. Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with mitomycin C and bleomycin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 685-90.	
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi	
COBISS.SI-ID	570235	
5. Naslov	SLO	Mentorstvo doktorandom
	ANG	Tutoring for postgraduate students
Opis	SLO	Mentorji doktorandom (4) in magistrandom (8).
	ANG	Supervisors/tutors to Ph.D. (4) and M.Sc. (8) students.
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Šoba E. Doktorsko delo; mentor: Budihna M, Šmid L. Ljubljana: Univerza v	

Objavljeno v	Ljubljani; 2005. Klemenc P. Doktorsko delo; mentor: Marin J, Strojjan P. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2005. Čižmarevič B. Doktorsko delo; mentor: Žargi M. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006. Oblak I. Doktorsko delo; mentor: Strojjan P, Šmid L. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2007.
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
COBISS.SI-ID	3042324

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

V okviru programa izvedene raziskave so:

1. pripomogle k boljšemu razumevanju biologije raka glave in vratu, ki je eden ključnih dejavnikov pri kreiranju novih, bolj učinkovitih pristopov k zdravljenju te bolezni;
2. dodatno razširile vedenje o terapevtskih (z)možnostih pri ploščatoceličnem karcinomu in nekaterih redkih rakih področja glave in vratu. Rezultati kliničnega dela raziskovalnega programa imajo vpliv na doktrinarne smernice za zdravljenje te bolezni v Sloveniji;
3. razširile vedenje o pogostnosti, stopnji in dinamiki razvoja akutnih in poznih posledic agresivnega onkološkega zdravljenja in s tem omogočile razmislek o uvedbi ustrezne podporne in profilaktične terapije oziroma o sprejemljivosti preučevanega zdravljenja.

V vseh primerih (točke 1-3) so rezultati vsekakor zanimivi tudi za širšo (tujo) strokovno javnost kar dokazujejo že publicirana dela.

ANG

Research activities planned in frame of the programme:

1. contributed to better understanding of biology of cancer of the head and neck which is one of the key factors when designing new and more effective approaches to treat this particular disease;
2. additionally widened the knowledge on therapeutic options in squamous cell carcinoma and selected rare tumors of the head and neck. The results of the clinical part of the programme influenced the treatment guidelines for this particular disease in Slovenia;
3. widened the knowledge on frequency, intensity and dynamic of acute and late side effects of aggressive oncological treatment and created a basis for consideration to introduce appropriate supportive and prophylactic therapy and to assess the feasibility of the studied therapy.

By all means, the results (all sections, 1-3) are interesting also for international professional society which is supported by already published works.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Predpogoj za t.i. individualno obravnavo bolnikov je čim bolj natančna opredelitev bioloških značilnosti tumorja pri vsakem posamezniku. Pomembno je namreč, da bolnikov z bolj agresivno obliko bolezni ne zdravimo premalo intenzivno (in tvegamo, da se bolezni ponovi) oziroma da tistih drugih ne zdravimo pretirano agresivno (in tvegamo nastanek toksičnih poškodb). Evaluacije predlaganih radio(kemo)terapevtskih protokolov predstavljajo dodaten korak k bolj individualni obravnavi bolnikov oziroma dodaten terapevtski program, ki ga nudimo skupini bolnikov z izrazito slabo prognozo. Podrobnejša analiza prospektivno beleženih stranskih učinkov zdravljenja v izvedenih protokolih daje osnovo za izdelavo smernic za uvedbo profilaktične oziroma podporne terapije in za razmislek o drugih (manj toksičnih a primerljivo učinkovitih) načinih zdravljenja.

Z razširitvijo oziroma posodobitvijo terapevtske ponudbe z mnogo intenzivnejšimi in kompleksnimi protokoli, ki pomeni večjo konkurenčno sposobnost domače onkološke srenje (glede na tujino), je povezana zahteva po povečanju števila zdravniškega in negovalnega kadra (zaradi zahtevne diagnostike in izvedbe zdravljenja ter obvladovanja stranskih učinkov) in nadgradnja njegove izobrazbene strukture, tehnološko prestrukturiranje dejavnosti (predvsem diagnostične in radioterapevtske) in uvedba novih tehnologij (MR, CT, PET, 3D-obsevanje). Z osveščanjem prebivalstva (internet, civilna združenja bolnikov) se opazno spreminja odnos in zavedanje civilne družbe o nevarnosti te vrste raka in težavah pri njegovem zdravljenju, kar

spodbuja (dodatno) razvoj nekaterih socialnih dejavnosti (npr. prostovoljci, patronaža, centri za socialno delo). Preko pedagoške aktivnosti članov programske skupine na dodiplomski in predvsem na podiplomski ter specialistični ravni se krepi seznanjanje aktualnih in bodočih strokovnjakov s samo boleznijo in možnostmi njenega zdravljenja. Končni rezultat teh prizadevanj je več ozdravljenih bolnikov in s tem dvig obče kvalitete življenja v tej populaciji.

Vsako novo spoznanje domačih raziskovalcev bodisi s področja biologije tumorjev bodisi klinično orientiranih vsebin programa, ki najde potrditev v tujini, utrjuje samozavest avtorjev in prispeva k utrjevanju nacionalne identitete.

ANG

Precondition for more individualized approach to patients is as detailed description of biological characteristics of the tumor in an individual patient as possible. Namely, it is of paramount importance to treat intensively enough patients with more aggressive forms of the disease (to avoid disease recurrences), while the others less intensively (to save them from excessive toxicity). Evaluation of conducted radio(chemo)therapy protocols represents an additional step towards a more individualized treatment of patients and an additional therapeutic program that is offered to a group of patients with distinctively poor prognosis. A detailed analysis of prospectively recorded treatment-related side effects in proposed protocols creates a basis for the preparation of guidelines to introduce prophylactic and supportive therapy and for consideration to introduce other (less toxic but comparably effective) treatment approaches.

The extension and renewal of therapeutic program with much more intensive and complex approaches results in greater competitive ability of local oncology society (in relation to those abroad) and is linked to a demand for increasing the number of medical doctors and nursing staff (due to more demanding diagnostics, treatment and control of treatment-related side effects), to upgrade their educational profile, to technological restructuring of activities (diagnostics and radiotherapy in particular) and introduction of new technologies (MRI, CT, 3D-radiotherapy). With public awareness (internet, civil patients' societies), the attitude and consciousness of civil society about the danger of this particular type of cancer and difficulties in its treatment are obviously changing, which brings about the changes in and (further) development of some of social activities (e.g. volunteers, social work centers). Through pedagogical activity of the member of the programme group at undergraduate and particularly at postgraduate and specialistic levels, the knowledge of current and future professionals about the disease itself and potential treatment options is improving. Final result of all these efforts is more cured patients and better quality of their life.

Every new finding of local researchers, from the field of tumor biology or clinically oriented topics of the programme, confirmed also abroad, is strengthening self-confidence of the authors and contributes to consolidation of national identity.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	8	
- doktorati	4	
- specializacije	3	
Skupaj:	15	0

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi			
- gospodarstvo			
- javna uprava			

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- drugo	4	8	3
Skupaj:	4	8	3

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Primc-Žakelj M et al (eds). Incidenca raka v Sloveniji 2001. Poročilo Registra raka za Slovenijo št. 43. Ljubljana: Onkološki inštitut in Register raka za Slovenijo, 2004.	
2.	Primc-Žakelj M et al (eds). Incidenca raka v Sloveniji 2002. Poročilo Registra raka za Slovenijo št. 44. Ljubljana: Onkološki inštitut in Register raka za Slovenijo, 2005.	
3.	Primc-Žakelj M et al (eds). Incidenca raka v Sloveniji 2003. Poročilo Registra raka za Slovenijo št. 45. Ljubljana: Onkološki inštitut in Register raka za Slovenijo, 2006.	
4.	Primc-Žakelj M et al (eds). Incidenca raka v Sloveniji 2004. Poročilo Registra raka za Slovenijo št. 46. Ljubljana: Onkološki inštitut in Register raka za Slovenijo, 2007.	
5.	Battelino S et al (eds). 4. Kongres otorinolaringologov Slovenije: zbornik predavanj. Otočec, 27.-29.5.2004. Ljubljana: Medicinski razgledi, 2004. [Med Razgl 2004; 43 (Suppl 3): 1-368]	
6.	Žargi M et al (eds). 5. Kongres otorinolaringologov Slovenije: zbornik predavanj. Radenci, 25.-27.9.2004. Ljubljana: Medicinski razgledi, 2008 (v pripravi). [Med Razgl 2008 (v pripravi)]	
7.	Žargi M (ed). 11th Danube Symposium 2006. [also being] International Otorhinolaryngological Congress, Bled, 27.-30.9.2006. Proceedings. Bologna: Medimond cop., 2006. [ISBN 88-7587-296-1 in ISBN 88-7587-297-X]	
8.	Bešić N et al (eds). Novosti v onkologiji in smernice za obravnavo bolnic z rakom dojke in bolnikov z malignim melanomom: zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Onkološki inštitut: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2004.	
9.	Ocvirk J et al (eds). Šola o melanomu. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2007. [Radiol Oncol 2007; 41 (Suppl 1): 1-55]	
10.	Hočevar-Boltežar I, Battelino S (eds). Bolezni ušes, nosu, žrela in grla v ambulanti družinskega zdravnika: zbornik predavanj. Ljubljana, 30.11.-1.12.2007. Ljubljana: Klinični center, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, 2007.	

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	

Skupaj:	0
----------------	---

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<p>ESOPE: European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electroimmunotherapy Koordinator projekta: dr. Lluís M. Mir, Institute Gustave-Roussy, Villejuif, Francija Slovenski partner: prof. dr. Gregor Serša, univ.dipl.biol. Šifra: QLRT-2001-02003 Financiranje: European Commission, Bruselj, Belgija (2002-2005) European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electroimmunotherapy Sodelujoči: P.Strojan</p> <p>A phase III randomised, stratified, parallel-group, multi-centre, comparative study of ZD1839 (Iressa) 250 mg and 500 mg versus methotrexate for previously treated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck Št. protokola: 1839IL/0704 Mednarodna multicentrična klinična raziskava faze III, 2004-2006 Financer/naročnik: Astra Zeneca Sodelujoči: P.Strojan</p>
--

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

<p>Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija s cetuximabom in cisplatinom pri neoperabilnem ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu Št. protokola: EMR 62202-717 Prospektivna klinična raziskava faze II Financer: Merck d.o.o., Dunajska cesta 119, 1000 Ljubljana (pogodba RP-112/07, 12.12.2007) Odgovorni nosilec: P.Strojan Sodelujoči: H.lešničar, L.Šmid, I.Fajdiga</p>

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

<p>L.Šmid, M.Žargi - člana Republiškega strokovnega kolegija za otorinolaringologijo (najvišji strokovni posvetovalni organ s področja otorinolaringologije v Republiki Sloveniji)</p>
--

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu z obsevanjem in cetuximabom
Opis	Sodobno zdravljenje naprednega nemetastatskega raka glave in vratu vključuje sočasno aplikacijo obsevanja in kemoterapije. S poglobljenim razumevanjem radiobioloških principov in nedavnim napredkom v razvoju bioloških zdravil so se ponudile nove možnosti za zdravljenje. Ena izmed obetajočih strategij je inhibicija receptorjev za epidermalni rastni faktor z monoklonskimi protitelesi (cetuximab, Erbitux). V prispevku so opisane prve izkušnje z uporabo kombinacije obsevanja in cetuximaba pri zdravljenju raka glave in vratu Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.
Objavljeno v	Strojan P, Zakotnik B. Zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu z obsevanjem in cetuximabom. Onkologija 2008; 12: 84-88.
COBISS.SI-ID	701051

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Rak glave in vratu
Opis	Tematska priloga revije Viva, v kateri je bila celostno predstavljena problematika raka glave in vratu: epidemiologija, etiologija, klinična slika in simptomi, vsi trije temeljni načini zdravljenja, stranski učinki zdravljenja ter možnosti rehabilitacije.
Objavljeno v	Strojan P. Bolj ogroža moške. Viva (Ljubl.). [Tiskana izd.], 2006; 14 (156); 62-64. Strojan P. Zdravljenje z obsevanjem. Viva (Ljubl.). [Tiskana izd.], 2006; 14 (156); 65.
COBISS.SI-ID	410491410235

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Onkologija in radioterapija
	Vrsta študijskega programa	splošna smer, stomatologija
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
2.	Naslov predmeta	Otorinolaringologija
	Vrsta študijskega programa	splošna smer, stomatologija
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
3.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
4.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
5.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
6.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	

	Naziv univerze/ fakultete	
7.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/ fakultete	

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: (post)specialistični študij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Izboljšanje delovanja administracije					

G.04.03.	in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar¹⁵

V obdobju 2004 -2008 smo člani skupine v obeh segmentih raziskovalnega programa v celoti izpolnili zastavljene cilje.

Segment 1 - Analiza bioloških značilnosti:

- ponovno smo uspeli dokazati napovedno moč stefina A pri operabilnem karcinomu glave in vratu v citosolu tumorskega tkiva. Z opravljenimi raziskavami na tem področju smo ustvarili dovolj trdno osnovo za postavitev hipoteze, ki naj bi bila v prihodnjih letih testirana v prospektivni raziskavi, morda celo v mednarodnem merilu in multicentrično.

Segment 2 - Poskus izboljšanja zdravljenja:

- z analizo rezultatov raziskav o učinkovitosti radiokemoterapije z Mitomycinom C in Bleomycinom oziroma Mitomycinom C in Cisplatinom ter - pri verukožnem karcinomu - s kombinacijo MTX-VLB-BLEO smo potrdili večjo učinkovitost konkomitantne radiokemoterapije (v primerjavi s samim obsevanjem), ki je v celoti primerljiva z rezultati najodmevnejših multicentričnih mednarodnih raziskav. Navedene radiokemoterapevtske kombinacije so vključene v redni terapevtski program obravnave bolnikov s to vrsto raka v Sloveniji.

- uvedba tudi v svetu še ne povsem uveljavljene kirurške tehnike biopsije zaščitne bezgavke v predelu vratu v klinično delo v Sloveniji.

Sklep: Razširitev oz. posodobitev terapevtske ponudbe z mnogo intenzivnejšim in kompleksnim pristopom (kemoradioterapija), ki pomeni večjo konkurenčno sposobnost domače onkološke srenje (glede na tujino), je zahtevala povečanje števila negovalnega kadra (zaradi zahtevnejšega obvladovanja stranskih učinkov zdravljenja in aplikacije citostatikov) in njegove izobrazbene strukture, tehnološko prestrukturiranje dejavnosti (predvsem diagnostične in radioterapevtske) in uvedbo novih tehnologij (MR, CT, 3D-obsevanje). Z osveščanjem prebivalstva (internet, civilna združenja bolnikov) se je tudi z delovanjem članov programske skupine spremenil odnos in zavedanje civilne družbe o nevarnosti te vrste raka, kar je spodbudilo (dodaten) razvoj nekaterih socialnih dejavnosti (npr. prostovoljci, patronaža, centri za socialno delo). Preko pedagoške aktivnosti članov programske skupine na dodiplomski in predvsem na podiplomski ter specialistični ravni se je okrepilo seznanjanje aktualnih in bodočih strokovnjakov s samo boleznijo in možnostmi njenega zdravljenja. Končni rezultat teh prizadevanj je več ozdravljenih bolnikov in s tem dvig obče kvalitete življenja v tej populaciji.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Primož Strojani	in/ali	ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
		Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kraj in datum:

Ljubljana

16.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1108

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. *Exp. Cell Res.*, 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006,106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratek opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a