

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/33



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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 Strojan
Obseg raziskovalnih ur	11900
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2013
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

V obdobju 2009-2013 so bile realizirane vse teme programa P3-0307 (izjema: klinični del teme 2.2 »Radiokemoterapija na osnovi vinblastina – prospektivna randomizirana raziskava faze III«, ki je bila opuščena zaradi izhodiščnega skrajšanja programa s predvidenih 6 na odobrena 4 leta).

1 MOLEKULARNI MARKERJI

Preučevali smo napovedni pomen cisteinskih proteaz in njihovih endogenih inhibitorjev pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (PCKGV). Kot najobetavnejši kazalec je bil prepoznan inhibitor stefin A, določen imunohistokemično v tkivu primarnega tumorja.

Ocenili smo korelacijo med ekspresijo evkariontskega transkripcijskega iniciacijskega

faktorja eIF4E, mehanizem mTOR (TORC1)/eIF4E in okužbo s človeškim virusom papiloma (HPV), ter korelacijo med mTOR/eIF4E in ekspresijo proteina E6 pri karcinomu grla.

2 RADIKEMOTERAPIJA

Izdelana je bil podatkovna baza s podatki o 760 bolnikov s PCK ustne votline, oro-, hipofarinksa in grla, zdravljenih v Sloveniji med 2004-2007 s kurativno radioterapijo (RT) (47% vseh zbolelih v tem obdobju); 29% je med RT prejelo kemoterapijo. Poleg uveljavljenih napovednih dejavnikov (starost, mesto izvora, stadij) so se kot napovedni kazalci za lokoregionalno kontrolo in preživetje izkazali še način zdravljenja, intenzivnost dodane kemoterapije in čas čakanja na RT. Preučevali smo učinkovitost kombinacije ionizirajočega sevanja in vinblastina (*in vitro*, *in vivo*): učinek je bil največji, če smo tumor obsevali na začetku podaljšane infuzije vinblastina. Razvili smo metodo tekočinske kromatografije/visokoločlovostne masne spektroskopije za merjenje vinblastina v tkivu.

3 REDKI TUMORJI GLAVE IN VRATU (MELANOM)

Z analizo lastnih rezultatov zdravljenja zasevkov kožnega melanoma na vratu in mukoznega melanoma smo natančneje opredelili dobrobit RT v zdravljenju te bolezni in optimalen režim obsevanja.

4 UČINKI ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Ocenjevali (objektivno, subjektivno) smo spremembe glasu bolnikov z začetnim karcinomom glasilk po RT. Bolnikova ocena kakovosti glasu se po RT zviševala; boljšo kakovost glasu po RT bi dosegli, če bi bolniki prenehali kaditi in z glasovno terapijo. Narejena je bila analiza odvisnosti med dolžino intervala od postavitve histološke diagnoze do pričetka RT in tveganjem za ponovitev bolezni (376 bolnikov s PCKGV; zdravljeni 2004-2007 z RT). Čas čakanja na RT je obratnosmiselno koreliral s preživetjem brez ponovitve bolezni.

5 DRUGE OBRAVNAVANE TEME

- CT perfuzija
- Zasevki ploščatoceličnega karcinoma na vratu
- Kožna reakcija na cetuximab kot kriterij za izbor zdravljenja
- Napovedna vloga slikovne citometrije
- Redki tumori – sinonazalni invertni papilom
- Ponovno obsevanje recidivnih in novih primarnih PCKGV: izdelava smernic za zdravljenje
- Vloga refluksne bolezni pri nastanku raka grla: opredelitev vzročne povezanosti in identifikacija oseb s povišanim tveganjem
- Preprečitev nastanka faringokutane fistule po rešilni totalni laringektomiji: meta-analiza objavljenih raziskav

ANG

During 2009-2013, all themes in the programme P3-0307 were completed (except clinical part of theme 2.2 »vinblastine based radiochemotherapy – a prospective randomized phase 3 study, which was abandoned due to original shortening of the programme from expected 6 to approved 4 years).

1 MOLECULAR MARKERS

Prognostic value of cysteine proteases and their endogenous inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) was studied. Inhibitor stefin A was recognized as the most promising factor (determined by immunohistochemistry in primary tumor).

Correlation was assessed among the expression of eukaryotic transcription initiation factor eIF4E, mTOR (TORC1)/eIF4E mechanism and infection with human papilloma

virus (HPV), and between mTOR/eIF4E and E6 protein expression in laryngeal carcinoma.

2 RADIOCHEMOTHERAPY

Data base of 760 patients with SCC of the oral cavity, oro-, hypopharynx and larynx treated in Slovenia between 2004 and 2007 with curative radiotherapy (RT) was created (47% of patients from this period); 29% had concomitant chemotherapy. In addition to established prognostic factors (age, site of origin, stage), the following prognosticators were identified for locoregional control and survival: mode of therapy, intensity of added chemotherapy, RT waiting time.

Effectiveness of ionizing irradiation/vinblastine combination was studied (*in vivo*, *in vitro*): maximal effect was achieved with tumor irradiation at the beginning of prolonged vinblastine infusion. Method of liquid chromatography/high resolution mass spectroscopy was developed for measuring tissue vinblastine.

3 RARE TUMORS OF THE HEAD AND NECK (MELANOMA)

Analyzing our treatment results in metastases of cutaneous melanoma to the neck nodes and mucosal melanoma, the benefit of RT in treatment of this disease and optimal RT regimen were better defined.

4 EFFECTS OF ONCOLOGICAL TREATMENT

Changes in voice quality were measured (objectively, subjectively) in patients with early-stage vocal cords carcinoma after RT. Patients reported continuous improvement of voice quality after RT; a better voice outcome could be achieved with patient's cessation of smoking and voice therapy.

Dependence between the duration of interval from histological diagnosis to RT and the risk for recurrence (376 patient with SCCHN; treated 2004-2007 with RT) was analyzed. RT waiting time inversely correlated with survival without disease re-appearance.

5 OTHER THEMES

Metastases of squamous cell carcinoma to the neck

Skin reaction to cetuximab as criteria for treatment selection

Prognostic role of image cytometry

Rare tumors – sinonasal inverted papilloma

Re-irradiation of recurrent and new primary SCCHN: creation of treatment guidelines

Role of gastroesophageal reflux in the etiology of laryngeal cancer: determination of inter-relationship and identification of high-risk persons

Prevention of the development of pharyngocutaneous fistula after salvage total laryngectomy: meta-analysis of published studies

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu²

SLO

1 MOLEKULARNI MARKERJI

1.1 CISTEINSKE PROTEAZE IN NJIHOVI ENDOGENI INHIBITORJI

A – Namen: Ugotoviti napovedno moč katepsinov B in L ter njunih endogenih inhibitorjev stefinov A (SA) in B (SB). Pri 92 bolnikih s ploščatoceličnim karcinom glave in vratu (PCKGV) smo določili njihovo vsebnost v primarnem tumorju, serumu in citosolu [COBISS.SI-ID 24489433].

Za napoved prognoze je pomemben SA (manj SB), določen imunohistokemično (IHK) ali biokemično (citosol). Prognostično ugodna je visoka vsebnost SA. IHK obarvanje SA pri bolnikih s področnimi zasevki in brez preraščene bezgavčne ovojnice nakazuje povišano tveganje za ponovitev bolezni [COBISS.SI-ID 1214331, COBISS.SI-ID 1533051].

B – SA smo testirali imunocitokemično v vzorcih tankoigelne aspiracijske biopsije iz področnih zasevkov na vratu 21 bolnikov s PCKGV. Namen je bil oceniti zvezo med SA in radiobiološkimi

značilnostmi zasevkov. Ugotovili smo, da imunocitokemično določanje SA nima napovedne vrednosti [COBISS.SI-ID 832635].

1.2 MOLEKULARNA OPREDELITEV EPITELIJSKIH HIPERPLASTIČNIH SPREMEMB V GRLU

Namen: Določiti kombinacijo molekularnih kazalcev, ki napoveduje prehod v invazivni karcinom. Ocenili smo korelacijo med prekomerno ekspresijo evkariontskega transkripcijskega iniciacijskega faktorja eIF4E, mehanizmom mTOR (TORC1)/eIF4E in okužbo s človeškim virusom papiloma (HPV), ter korelacijo med mTOR/eIF4E in ekspresijo proteina E6, ki odraža s HPV inducirano kancerogenezo. Med PCK je bila povezava ugotovljena le pri karcinomu penisa (članek v pripravi).

2 RADIOKEMOTERAPIJA

2.1 NA OSNOVI CISPLATINA

Namen: Primerjati učinkovitost/toksičnost kemoradioterapije (KT-RT) z mitomycinom/bleomycinom in tedenskimi odmerki cisplatina.

V letu 2012 je bila izdelana podatkovna baza (137 podatkov/bolnika), ki vključuje 760 bolnikov s PCK ustne votline, oro- in hipofarinksa ter grla, zdravljenih v Sloveniji med 2004-2007 z namenom ozdravitve (tudi) z radioterapijo (RT). Ti bolniki predstavljajo 47% vseh bolnikov, ki so v tem obdobju zboleli za to vrsto raka (N=1624). Med njimi je bilo 12.4 žensk. Operiranih in pooperativno obsevanih je bilo 49% (srednja starost 57 let), zdravljenih s primarno RT pa 51% bolnikov (srednja starost 60 let). Kar 86.5% je bilo obsevanih z enostavno 2-dimenzionalno tehniko (ostali s 3D-konformno tehniko). Kemoterapijo je med RT prejelo 29% bolnikov (pooperativna RT – 24%, primarna RT – 33%). Sistemske zasevke so se pojavili pomembno pogostejše pri pooperativno (11%) kot primarno (4%) obsevanih ($P=0.0007$). Poleg uveljavljenih napovednih dejavnikov (starost, lokalizacija primarnega tumorja in stadij bolezni) so se kot statistično pomembni ($P<0.05$) napovedni kazalci za lokoregionalno kontrolo, preživetje brez bolezni in celokupno preživetje izkazali še način zdravljenja, intenzivnost kemoterapije in čas čakanja na RT (članek v pripravi).

Detajlnejša analiza podskupin je v teku.

2.2 NA OSNOVI VINBLASTINA (VLB)

A – raziskava in vitro in in vivo

Namen: Določiti mehanizme delovanja VLB samostojno in v kombinaciji z radioterapijo (RT) in vivo (miši A/J, podkožni tumorji sarkoma SA-1).

Najučinkovitejša je bila kombinacija VLB 50 μg (citotoksični učinek; aplikacija 4x12.5 μg , v 4-urnih intervalih) in RT ob času 0h ali 4h po VLB (v primerjavi z RT ob času 8h ali 12h). Kontrolna skupina: VLB 4x1.8 μg =7.2 μg (učinek na sinhronizacijo celičnega cikla) in RT. Za izmero koncentracije VLB v tumorjih smo razvili metodo tekočinske kromatografije v povezavi z masno spektroskopijo [COBISS.SI-ID 26942247]. Pri dozi VLB 4x12.5 μg smo v času 0h in 4h ugotovili primerljiv dvig koncentracije VLB; v drugem delu zdravljenja (čas 8h in 12h) je sledil dodaten porast koncentracij VLB ($P<0.05$). Flow-citometrična analiza tumorjev je v drugem delu zdravljenja pokazala povečan delež celic v G2M fazi cikla ($P<0.05$), kar kaže na blok v G2M fazi cikla sprožen z akumulacijo VLB v tumorju [COBISS.SI-ID 1730427].

B – Klinična raziskava

Prospektivno randomizirana klinično raziskavo faze III: tema 2.2B ni bila izvedena (glej točko 3 tega poročila – »Ocena stopnje realizacije...«).

3 REDKI TUMORJI GLAVE IN VRATU (MELANOM)

Namen: Opredeliti kombinacijo RT dejavnikov, ki zagotavlja najugodnejše razmerje učinek/toksičnost pri RT melanoma.

A – Obsevanje po operaciji področnih zasevkov melanoma na vratu

Učinkovitost pooperativne RT (PORT) smo analizirali v skupini 43 bolnikov in jo primerjali s 40 samo operiranimi bolniki. Ugotovili smo, da PORT kompenzira negativen učinek (na lokalno kontrolo bolezni) neugodnih histopatoloških dejavnikov. Priporočamo obsevanje z dnevno dozo 2-2.5 Gy/frakcijo in kumulativno eqTD2 ≥ 60 Gy. Kot kriterij za PORT upoštevamo število z melanomom preraščenih bezgavk [COBISS.SI-ID 947323].

B – Mukozni melanom glave in vratu

Izdelali smo podatkovno bazo 49 bolnikov, ki so bili zdravljeni v Sloveniji med 1983-2008, kar predstavlja 0.8% vseh melanomov oz. 0.4% melanomov glave in vratu. Po 5-ih letih opazovanja je bilo celokupno preživetje 25%, zdravljenih s kurativnim namenom pa 32%. Ugotavljamo, da PORT odpravlja negativen učinek višjega stadija bolezni. V večini primerov (55%) je bila ponovitev bolezni sistemska (članek v pripravi).

4. UČINKI ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA**4.1 KAKOVOST GLASU PO OBSEVANJU GRILA**

Namen: Objektivno in subjektivno spremljanje sprememb glasu bolnikov s T1N0 karcinomom glasilk po uspešni RT in prepoznati negativne dejavnike za kakovost glasu.

Analiza je bila izvedena na 2 skupinah: retrospektivna 75, prospektivna 77 bolnikov. Bolnikova ocena kakovosti glasu se je ves čas po RT zviševala, vendar je večina bolnikov imelo vsaj nekoliko hripav glas (subjektivna ocena 94.7%, objektivna ocena 81.3%). Ob začetku RT je imelo gastroezofagealni refluks (GER) 56% bolnikov. Po RT (3 in 12 mesecev) smo ugotovili pozitivno korelacijo med GER in glasovno utrudljivostjo: zdravljenje GER je potrebno že v času RT. Boljšo kakovost glasu po RT bi dosegli, če bi bolniki prenehali kaditi in z ustrezno glasovno terapijo [COBISS.SI-ID 26211545].

4.2 VPLIV KASNITVE PRIČETKA RADIOTHERAPIJE NA IZID

Namen: Kvantitativna analiza odvisnosti med intervalom diagnoza-začetek RT in tveganjem za ponovitev bolezni.

V skupini 376 bolnikov s PCK ustne votline, oro-, hipofarinksa in grla, ki so bili v letih 2004-2007 zdravljeni z namenom ozdravitve z RT (samo ali v kombinaciji s kemoterapijo) je dolžina intervala od postavitve histološke diagnoze do pričetka RT statistično pomembno vplivala na uspešnost zdravljenja. Preživetje brez lokalne, regionalne in/ali sistemske ponovitve bolezni po 5-ih letih opazovanja je bil: čas čakanja <1 meseca – 62% (36% bolnikov); čas čakanja 1-2 meseca – 51% (56% bolnikov); čas čakanja >2 meseca – 28% (8% bolnikov) (P=0.004). (članek v pripravi).

5. DODATNE TEME (glej točko 4 tega poročila)**5.1 CT PERFUZIJA (CTP)**

Hipoteza: Spremembe CTP parametrov med in po RT se ujemajo z morfološkimi spremembami v obsevanih tkivih in napovedujejo odgovor na RT [COBISS.SI-ID 1308539].

A – Ocena napovedne vrednosti: Spremljanje CTP parametrov lahko služi za prepoznavo tumorjev, ki bodo odgovorili na RT [COBISS.SI-ID 904571].

B – V tkivu hrbtenjače med zdravljenjem z RT: RT glave in vratu povzroča prehodne spremembe perfuzije hrbtenjače, ki naj bi se po zdravljenju izzvenele. Običajno uporabljene RT doze na hrbtenjači ne povzročajo ireverzibilnih kasnih okvar [COBISS.SI-ID 947579].

C – Ocena obsevalne poškodbe podčeljustnih žlez slinavk: Spremembe volumna podčeljustnih žlez med in po RT se ujemajo s prejeto RT dozo in s spremembami pretočnega volumna krvi, s katerim lahko predvidimo nastanek kserostomije (članek v pripravi).

5.2 ZASEVKI PLOŠČATOCELIČNEGA KARCINOMA NA VRATU

Na osnovi kritičnega pregleda in analize objavljenih raziskav smo izdelali priporočila za diagnostiko in zdravljenje zasevkov PCKGV.

[COBISS.SI-ID 1025659, COBISS.SI-ID 1162619, COBISS.SI-ID 1162363, COBISS.SI-ID 1025403, COBISS.SI-ID 1336443, COBISS.SI-ID 1017723, COBISS.SI-ID 995707, COBISS.SI-ID 1041787, COBISS.SI-ID 1179003, COBISS.SI-ID 1542779, COBISS.SI-ID 1733499].

V teku je analiza lastnih rezultatov zdravljenja zasevkov PCK neznane izvora na vratu, 1995-2008.

5.3 KOŽNA REAKCIJA NA CETUKSIMAB KOT KRITERIJ ZA IZBOR ZDRAVLJENJA

Prospektivna klinična raziskava faze II (ClinicalTrials.gov št. NCT01472653, EudraCT št. 2011-005220-17). Vključenih 39 od predvidenih 120 bolnikov.

5.4 NAPOVEDNA VLOGA SLIKOVNE CITOMETRIJE

V skupini bolnikov z neoperabilnim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu, zdravljenih z

radiokemoterapijo, smo ugotovili značilen korelacijski vzorec med uveljavljenimi napovednimi kazalci in jedrnimi značilkami iz vzorcev primarnega tumorja in zasevkov na vratu [COBISS.SI-ID 28182745].

5.5 REDKI TUMORJI – SINONAZALNI INVERTNI PAPILOM (IP)

Po pregledu literature in lastnih rezultatov zdravljenja so bila izdelana priporočila za RT benignega IP in IP združenega s karcinomom. Z analizo serije IP smo dokazali, da prisotnost HPV DNA v tumorskih celicah nima napovedne vrednosti za ponovitev IP in ni dejavnik tveganja za pridružen karcinom. [COBISS.SI-ID 1155963, COBISS.SI-ID 1174395, COBISS.SI-ID 1179259, COBISS.SI-ID 1462395, COBISS.SI-ID 1293691, COBISS.SI-ID 995451].

5.6 PONOVRNO OBSEVANJE RECIDIVNIH IN NOVIH PRIMARNIH PLOŠČATOCELIČNIH KARCINOMOV GLAVE IN VRATU: IZDELAVA SMERNIC ZA ZADRAVLJENJE

Po pregledu literature smo v sodelovanju s priznanimi mednarodnimi strokovnjaki izdelali priporočila za zdravljenje, ki je glede na primarno zdravljenje dokaj specifično in omejeno [COBISS.SI-ID 1716859, COBISS.SI-ID 1656443]. V nadaljevanju smo pripravili protokol za identifikacije bolnikov, ki so bili zdravljeni z re-RT (z/brez rešilne kirurgije in/ali sistemske terapije) v Sloveniji v obdobju 2000-2012. in za izdelavo ustrezne podatkovne baze, ki je v izdelavi.

5.7 VLOGA REFLUKSNE BOLEZNI PRI NASTANKU RAKA GRLA: OPREDELITEV VZROČNE POVEZANOSTI IN IDENTIFIKACIJA OSEB S POVIŠANIM TVEGANJEM

Ugotovljeni višji nivoji nekaterih sestavin želodčne vsebine v slini naših bolnikov z zgodnjim rakom grla kot pri kontrolni skupini zdravih prostovoljcev nakazuje možnost, da ima laringofaringealni refluks vlogo pri nastanku raka grla (članek v pripravi). Pogostejše pojavljanje refluksa v skupini pevcev kot pri učiteljih ($P=0.004$) ali glasovno nebremenjenih posameznikih ($P=0.000$) kaže na to, da obremenjevanje glasu, ki ne vključuje petja, z gledišča nastanka refluksa ni pomembno [COBISS.SI-ID 469932].

5.8 PREPREČITEV NASTANKA FARINGOKUTANE FISTULE (FKF) PO REŠILNI TOTALNI LARINGEKTOMIJI (TL): META-ANALIZA OBJAVLJENIH RAZISKAV

Analiza podatkov znanstvenih publikacij o vlogi vaskulariziranih presadkov iz področij, ki niso bila predhodno obsevana, pri preprečevanju FKF po TL iz obdobja 2004-2013 z angleškega govornega področja je pokazal, da je bilo skupno tveganje za nastanek tega zapleta pri 591 bolnikih 0.63 (95% interval zaupanja 0.47-0.85). To pomeni, da rekonstrukcija z režnjem (iz neobsevanega področja) to tveganje pri bolnikih po TL znižana za približno eno tretjino [COBISS.SI-ID 1716603].

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev²

SLO

Bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa leta 2009, ni bilo.

Kot je bilo že pojasnjeno v poročilu za leto 2009 in v zaključnem poročilu, je bil klinični del teme 2.2 (»Radiokemoterapija na osnovi vinblastina – klinični del«) že ob aktivaciji programa opuščen zaradi skrajšanja trajanja programa s predvidenih 6 let na odobrena 4 leta. Tovrstne klinične raziskave (prospektivna randomizirana raziskava faze III) namreč v času 4 let ne bi mogli izvesti. (Podaljšanje trajanja programa P3-0307 za eno leto je bilo odobreno naknadno).

Kot odraz potreb po razjasnitvi nekaterih, za klinično delo in znanost pomembnih vprašanj smo razširili oz. dodali in seveda realizirali naslednje teme, ki ob prijavi raziskovalnega programa leta 2009 niso bile načrtovane:

1. CT PERFUZIJA (CTP)

A – Ocena napovedne vrednosti

B – V tkivu hrbtenjače med zdravljenjem z RT

C – Ocena obsevalne poškodbe podčeljustnih žlez slinavk

2. ZASEVKI PLOŠČATOCELIČNEGA KARCINOMA NA VRATU

3. KOŽNA REAKCIJA NA CETUKSIMAB KOT KRITERIJ ZA IZBOR ZDRAVLJENJA

4. NAPOVEDNA VLOGA SLIKOVNE CITOMETRIJE

5. REDKI TUMORJI – SINONAZALNI INVERTNI PAPILOM (IP)

6. PONOVO OBSEVANJE RECIDIVNIH IN NOVIH PRIMARNIH PLOŠČATOCELIČNIH KARCINOMOV GLAVE IN VRATU: IZDELAVA SMERNIC ZA ZADRAVLJENJE

7. VLOGA REFLUKSNE BOLEZNI PRI NASTANKU RAKA GRILA: OPREDELITEV VZROČNE POVEZANOSTI IN IDENTIFIKACIJA OSEB S POVIŠANIM TVEGANJEM

8. PREPREČITEV NASTANKA FARINGOKUTANE FISTULE (FKF) PO REŠILNI TOTALNI LARINGEKTOMIJI (TL): META-ANALIZA OBJAVLJENIH RAZISKAV

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine⁴

Kot je bilo že pojasnjeno v poročilu za leto 2009 in v zaključnem poročilu, je bil klinični del teme 2.2 (»Radiokemoterapija na osnovi vinblastina – klinični del«) že ob aktivaciji programa opuščen zaradi skrajšanja trajanja programa s predvidenih 6 let na odobrena 4 leta. Tovrstne klinične raziskave (prospektivna randomizirana raziskava faze III) namreč v času 4 let ne bi mogli izvesti. (Podaljšanje trajanja programa P3-0307 za eno leto je bilo odobreno naknadno).

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	26211545	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Rizični dejavniki, ki vplivajo na kakovost glasu po radioterapiji začetnega raka glasilk
		ANG	Risk factors for voice quality after radiotherapy for early glottic cancer
	Opis	SLO	Izhodišče: Pri večini bolnikov obsevanih zaradi začetnega karcinoma glotisa poročajo o okvari glasu. Nemen raziskave je bil določiti dejavnike, ki vplivajo na kakovost glasu po radioterapiji T1 karcinoma glotisa. Metode: Pri 75 moških bolnikih obsevanih zaradi T1 karcinoma glotisa smo ocenili glas subjektivno in objektivno z akustičnimi analizami in aerodinamičnimi meritvami. Funkcijo in morfologijo grla smo ocenili z videolaringostroboskopijo. Iz medicinske dokumentacije smo zbrali podatke o kadilskih navadah, pridruženih boleznih, ki vplivajo na kakovost glasu, obseg tumorja, tip biopsije in tehniko obsevanja. Podatke o dejavnikih, ki vplivajo na kakovost glasu, smo primerjali med bolniki z normalnim/skoraj normalnim glasom in bolniki s hripavim glasom. Rezultati: Pri perceptivni in objektivni oceni je imelo vsaj nekoliko okrnjeno kakovost glasu 94.7% oz. 81.3% bolnikov. Negativni učinek na kakovost glasu so imeli kajenje po zaključku terapije, bolj izražene morfološke spremembe na glasilkah, suho grlo, nepopolno stikanje glasilk in funkcionalne okvare glasu, izražene kot supraglotična aktivnost. Ugotovili smo dobro ujemanje med perceptivno oceno glasu in akustičnimi analizami. Zaključki: Po uspešnem obsevanju T1 karcinoma glotisa ima velika večina bolnikov vsaj nekoliko hripav glas.

			Boljši glas bi dosegli, bi bolniki po koncu radioterapije opustili kajenje in z ustrezno glasovno terapijo.
		ANG	Background: In the majority of patients irradiated for early glottic cancer an abnormal voice was reported. The purpose of the study was todetermine the factors influencing voice quality after radiotherapy for T1 glottic cancer. Methods: The voices of 75 male patients irradiated for T1 glottic carcinoma were assessed subjectively and objectively by acoustic analyses and aerodynamic measurements. The laryngeal function and morphology were evaluated by videolaryngostroboscopy. The data on smoking habits, the associated diseases influencing voice quality, the extent of the tumor, the type of biopsy, and the irradiation technique were collected from the medical records. The data on the factors influencing voice quality were compared for patients with a normal/near-normal voice and those with a hoarse voice. Results: Voice quality was at least slightly abnormal in 94.7% and 81.3% of patients, when assessed perceptively and objectively, respectively. Smoking after the completed treatment, more severe morphologic alterations of the vocal folds, dryness of the throat, incomplete closure of the vocal folds and functional voice disorders expressed as supraglottic activity adversely influenced the voice quality. A good correlation between the perceptive voice assessment and the acoustic analyses was established. Conclusions: After the successful irradiation for T1 glottic carcinoma, the great majority of the patients have at least a slightly hoarse voice. A better voice outcome could be achieved if radiotherapy was followed by the patient's cessation of smokingand the appropriate voice therapy.
	Objavljeno v		Elsevier; Radiotherapy and oncology; 2009; Vol. 93, no. 3; str. 524-529; Impact Factor: 4.343;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.053; A': 1; WoS: DM, VY; Avtorji / Authors: Hočevar-Boltežar Irena, Žargi Miha, Strojman Primož
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	832635	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ocena radiosenzibilnosti področnih metastaz raka glave in vratu s tankoigelnno aspiracijsko biopsijo in imunocitokemijo
		ANG	Radiosensitivity of squamous cell carcinoma metastases to the neck assessed by immunocytochemical profiling of fine-needle aspiration biopsy cell specimens
	Opis	SLO	Namen: Oceniti radiosenzibilnost metastaz na vratu ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (PCKGV) z imunocitokemično analizo vzorcev tankoigelne aspiracijske biopsije (TIAB). Bolniki in metode: V vzorcih TIAB metastaz na vratu 21 bolnikov, zdravljenih s sočasno kemoradioterapijo, smo imunocitokemično določili p53, ciklin D1, stefin A in Ki67 in reakcijo primerjali s kliničnimi značilnostmi in odgovorom na zdravljenje. Rezultati: p53, ciklin D1, stefin A in Ki67 pozitivne vzorce TIAB smo našli v 6 (28.6%), 8 (38.1%), 15 (71.4%) in 9 (42.9%) primerih. Kot statistično pomembni kazalci za napoved ugodnega odgovora bezgavke na kemoradioterapijo so se izkazali negativna reakcija na p53 (P=0.025) in ciklin D1 (citoplazemska frakcija, P=0.048) ter pozitivna reakcija na Ki67 (P=0.045). Regionalna ponovitev se je ujemala z nizko imunoreaktivnostjo na Ki67. Ugodna kombinacija ciklina D1 in Ki67 (enega ali obeh) je dodatno izboljšala njuno napovedno moč. Zaključki: TIAB je neinvazivna, enostavna in poceni metoda, ki služi hkrati v dignostične namene in kot test radiosenzibilnosti. Zdi se, da bi imunohistokemično določena ciklin D1 in Ki67 v vzorcih TIAB iz bezgavk PCKGV na vratu lahko služila kot kazalca za napoved regionalnega odgovora na radioterapijo in bila v pomoč pri odločanju o ustreznem zdravljenju.
			Purpose: To assess radiosensitivity of neck metastases of squamous cell

		ANG	carcinoma of the head and neck (SCCHN) by immunocytochemical profiling of fineneedle aspiration biopsy (FNAB) cell specimens. Patients and methods: Immunocytochemical reactions to p53, cyclin D1, steffin A and Ki67 were determined in FNAB cell samples of neck metastases from 21 patients treated with concomitant chemoradiotherapy and correlated to clinical characteristics and response to therapy. Results: Six (28.6%), eight (38.1%), 15 (71.4%) and nine (42.9%) FNAB cell samples were classified as p53, cyclin D1, steffin A and Ki67 positive, respectively. Statistically significant predictors of favorable nodal response to chemoradiations were p53 (P=0.025) and cyclin D1 (cytoplasmic fraction, P=0.048) negativity and Ki67 positivity (P=0.045). Regional recurrence correlated with low Ki67 immunoreactivity. A favorable profile of cyclin D1 and Ki67 (one or both of the two) further improved the predictive strength of these markers. Conclusions: FNAB is a noninvasive, simple and cheap procedure, which could serve simultaneously for diagnostic purposes and for radiosensitivity testing. Immunocytochemical determination of cyclin D1 and Ki67 in FNAB cell samples from neck metastases of SCCHN seems to be a valuable marker for predicting regional response to radiotherapy and might assist when deciding on appropriate primary therapy.
			Objavljeno v Elsevier; Radiotherapy and oncology; 2009; Vol. 93, no. 3; str. 575-580; Impact Factor: 4.343; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.053; A': 1; WoS: DM, VY; Avtorji / Authors: Strojani Fležar Margareta, Srebotnik-Kirbiš Irena, Šurlan Popović Katarina, Strojani Primož
			Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek
			COBISS ID 947323 Vir: COBISS.SI
3.	Naslov	SLO	Vloga radioterapije v zdravljenju področnih zasevkov melanoma na vratu
		ANG	Melanoma metastases to the neck nodes
	Opis	SLO	Namen: Pregled izkušenj z zdravljenjem področno napredovalega melanoma na vratu in/ali parotidni regiji s poudarkom na vlogi adjuvantne radioterapije. Bolniki in metode: Pregledali smo klinične in histopatološke podatke, podatke o zdravljenju in uspešnosti letnega bolnikov obravnavanih v času med 2000-2006 na Onkološkem inštitutu Ljubljana, Slovenija. Rezultati: Operirano je bilo 40 bolnikov z 42 disekcijami, 43 bolnikov s 45 disekcijami pa je bilo pooperativno obsevanih s srednjo ekvivalentno dozo (eqTD(2): 2 Gy/frakcijo, 1 frakcija/dan, 5 frakcij/teden) 60 Gy (razpon 47.8-78.8). Področna kontrola 2 leti po operaciji je bila 56% (95% interval zaupanja [IZ] 40-72%) in po pooperativni radioterapiji 78% (IZ 63-92%) (p=0.015). V multivariatni analizi sta napovedovala področno kontrolo pooperativna radioterapija (DA proti NE: razmerje obolevnosti [RO] 6.3, IZ 2.0-20.6) in seštevek prisotnih dejavnikov tveganja (RO 1.7/dejavnik, IZ 1.2-2.6). Logistična regresija je pokazala zvezo med številom prizadetih bezgavk in verjetnostjo oddaljenih zasevkov (p=0.021). Incidenca kasne toksičnosti ni soupadala z načinom obsevanja, eqTD(2) ali načinom frakcioniranja. Zaključki: Adjuvantna radioterapija lahko učinkovito kompenzira negativne učinke neugodnih histopatoloških dejavnikov na kontrolo bolezni v operiranem bezgavčnem področju. Priporočamo konvencionalno frakcionirane radioterapevtske režime z dozami na frakcijo 22.5 Gy in kumulativno eqTD(2) > ali = 60 Gy. Število prizadetih limfatičnih bezgavk je predlagano kot dodatno merilo za omejevanje uporabe adjuvantnega obsevanja.
			Purpose: To review experiences in the treatment of regionally advanced melanoma to the neck and/or parotid with emphasis on the role of adjuvant radiotherapy. Patients and methods: Clinical and histopathologic data, treatment details, and outcomes in patients treated during the period 2000-2006 at the Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia, were reviewed. Results: A total of 40 patients with 42 dissections underwent surgery, and 43 patients with 45 dissections received irradiation

		ANG	postoperatively to a median equivalent dose (eqTD (2): 2 Gy/fraction, 1 fraction/day, 5 fractions/week) of 60 Gy (range, 47.8-78.8). Regional control 2 years after surgery was 56% (95% confidence interval [CI] 40-72%) and after postoperative radiotherapy 78% (CI 63-92%) (p=0.015). On multivariate analysis, postoperative radiotherapy (yes vs. no: hazard ratio [HR] 6.3, CI 2.0-20.6) and sum of the risk factors present (i.e., risk factor score; HR 1.7 per score point, CI 1.2-2.6) were predictive for regional control. On logistic regression testing, the number of involved nodes was associated with the probability of distant metastases (p=0.021). The incidence of late toxicity did not correlate with the mode of therapy, eqTD(2), or fractionation pattern. Conclusions: Adjuvant radiotherapy has the potential to compensate effectively for the negative impact of adverse histopathologic features to disease control in a dissected nodal basin. More conventionally fractionated radiotherapy regimens using fraction doses of 22.5 Gy, with cumulative eqTD(2) > or =60 Gy, are recommended. The number of involved lymph nodes is proposed as an additional criterion for limiting the implementation of adjuvant irradiation.
	Objavljeno v		Pergamon Press.; International journal of radiation oncology, biology, physics; 2010; Vol. 77, no. 4; str. 1039-1045; Impact Factor: 4.503; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.206; A': 1; WoS: DM, VY; Avtorji / Authors: Strojjan Primož, Jančar Boris, Čemažar Maja, Pohar Perme Maja, Hočevnar Marko
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	947579	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Računalniškotomografska perfuzijska ocena učinkov radioterapije na hemodinamiko hrbtenjače
		ANG	Computed tomography perfusion assessment of radiation therapy effects on spinal cord hemodynamics
	Opis	SLO	Namen: Z računalniško tomografsko (CT) perfuzijo smo ugotavljali akutne in kasne učinke radioterapije (RT) na hemodinamiko hrbtenjače pri bolnikih brez mielopatije. Predpostavljali smo, da se perfuzija hrbtenjače med RT akutno spremeni. Metode in materiali: Analizirali smo CT perfuzijo na vratu pri 36 bolnikih z rakom glave in vratu (N1), izmed katerih je imelo 16 bolnikov predhodno RT. V ločeni skupini 6 bolnikov (N2) je bila CT perfuzija narejena pred RT, po 40 Gy in po zaključku zdravljenja. Rezultati: V skupini N1 se med obsevanimi in neobsevanimi bolniki pretok krvi (PK), volumen krvi (VK), povprečen čas prehoda (PČP) in kapilarna permeabilnost (KP) v hrbtenjači niso razlikovali. V skupini N2 sta bila med zdravljenjem PK in KP značilno višja kot v izhodišču ali po zaključeni RT. Zaključki: RT področja glave in vratu lahko povzroči prehodne spremembe v perfuziji hrbtenjače, ki po zdravljenju izzvenijo. Pri dozah, ki se običajno uporabljajo pri obsevanju tumorjev glave in vratu, kroničnih učinkov RT na perfuzijo hrbtenjače nismo ugotavljali.
		ANG	Purpose: We used computed tomography (CT) perfusion to evaluate the acute and late effect of radiation therapy (RT) on spinal cord (SC) hemodynamics in patients without symptoms of myelopathy. We hypothesized that SC perfusion could be acutely altered during RT. Methods and materials: We analyzed neck CT perfusion studies of 36 head and neck cancer patients (N1), 16 of whom had previously undergone RT. In a separate group of 6 patients (N2), CT perfusion studies were obtained before RT, after 40 Gy, and after treatment completion. Results: In the N1 group, SC blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT), and capillary permeability (CP) maps were not significantly different between RT-treated and RT-naive patients. In the N2 group, BF and CP were significantly increased during treatment compared with the baseline and postRT studies. Conclusions: Radiation therapy of the head and neck may cause transient perturbations of SC perfusion that seem to reverse after

		treatment. There are no definite chronic effects of RT on SC perfusion observable at the typical doses administered during treatment of head and neck malignancies.
	Objavljeno v	Pergamon Press.; International journal of radiation oncology, biology, physics; 2010; Vol. 77, no. 3; str. 851-857; Impact Factor: 4.503; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.206; A': 1; WoS: DM, VY; Avtorji / Authors: Spampinato Maria Vittoria, Bisdas Sotirios, Sharma Anand K., McDonald Daniel, Strojjan Primož, Rumboldt Zoran
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1165947 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Redki raki področja glave in vratu v Evropi
		<i>ANG</i> Rare cancers of the head and neck area in Europe
	Opis	<i>SLO</i> Projekt RARECARE je predlagal različno in bolj podrobno razvrščanje rakov, temelječe na lokalizaciji in histološkem tipu, z namenom razpoznati redke entite, ki imajo klinični pomen. RARECARE je zbral podatke o bolnikih z rakom, ki so bili diagnosticirani med 1978 in 2002 ter arhivirani v 76 populacijskih registrih raka in so imeli podatke o vitalnem stanju dostopne do najmanj 31.12.2003. Ta raziskava predstavlja incidenco, prevalenco in preživetje za redke epiteljske rake glave in vratu (GV). Med redkimi raki GV ima najvišjo grobo incidenčno stopnjo rak ustne votline – 48 na milijon, ki mu sledi orofarinks in velike žleze slinavke ter tumorji žleznega tipa (28 oz. 13 na milijon). Incidenčne stopnje epiteljskih tumorjev nosnih votlin, nazofarinksa, oči in adneksov ter srednjega ušesa so bile nižje od 5 na milijon. Prevalenca za vse preučevane entitete je bila nižja kot 35 na 100,000. Razpon 5letnega relativnega preživetja je bil od 40% za epiteljski rak orofarinksa, do 85% za epiteljski rak oči in adneksov. Preživetja so bila nižja za moške in bolnike stare ≥ 65 let. Z nekaj izjemami so bili najnižji in najvišji podatki o preživetju ugotovljeni za Vzhodno Evropo in Severno Evropo. V skladu z definicijo redkih tumorjev RARECARE (incidenca < 6 na 100,000) in definicijo redkih bolezni Evropske Komisije (prevalenca < 50 na 100,000) bi morali rake GV, obravnavane v tem članku, smatrati za redke. Zato naj bi bila diagnostika in zdravljenje teh tumorjev centralizirana. <i>ANG</i> The RARECARE project has proposed a different and more detailed grouping of cancers, based on localisation and histological type, in order to identify rare entities with clinical meaning. RARECARE gathered data on cancer patients diagnosed from 1978 to 2002 and archived in 76 populationbased cancer registries, all of which had vital status information available up to at least 31st December 2003. This study provides incidence, prevalence and survival rates for rare head and neck epithelial (H&N) cancers. Among the rare H&N cancers, those of oral cavity had the highest annual crude incidence rate of 48 per million, followed by oropharynx and 'major salivary glands and salivary gland type tumours' (28 and 13 per million, respectively). Incidence rates of epithelial tumours of nasal cavities, nasopharynx, eye and adnexa and middle ears were all lower than 5 per million. The prevalence for all investigated entities was lower than 35 per 100,000. The 5year relative survival rates ranged from 40% for epithelial cancer of oropharynx to 85% for epithelial cancer of eye and adnexa. Survival rates were lower for men and for patients aged ≥ 65 years. With few exceptions, the lowest and highest survival figures were observed for Eastern Europe and Northern Europe, respectively. According to the definition for rare tumours by RARECARE (incidence < 6 per 100,000), as well as according to the definition for rare diseases by the European Commission (prevalence < 50 per 100,000) the H&N cancers described in this paper should be considered rare and diagnosis and treatment of these cancers should therefore be centralised.
		Pergamon; European Journal of Cancer; 2012; Vol. 48, no. 6; str. 783-796;

Objavljeno v	Impact Factor: 5.061; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Van Dijk B.A.C., Gatta Gemma, Capocaccia R., Pierannunzio Daniela, Strojman Primož, Licitra Lisa, Primic-Žakelj Maja
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	847227	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Smernice za obravnavo rakov glave in vratu
		ANG	Guidelines for treatment of head and neck cancer
	Opis	SLO	Po 10 letih so bile leta 2009 na novo izdelane nacionalne smernice za zdravljenje rakov glave in vratu. Pri izdelavi smernic so sodelovali strokovnjaki vseh štirih slovenskih ustanov, kjer poteka zdravljenje te vrste rakov: Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo ter Kliničnega oddelka za maksilofacialno kirurgijo in oralno kirurgijo UKC Ljubljana, Oddelka za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor ter Onkološkega inštituta Ljubljana. V njih so shematično predstavljena priporočila za dokazovanje bolezni in ugotavljanje njene razširjenosti, zdravljenje in spremljanje bolnikov po zdravljenju. Smernice so dostopne na spletu (http://www.onkoi.si/uploads/media/Smernice_za_obravnavo_rakov_glave_in_vratu_01.pdf); posebej je bila izdana publikacija s poudarki in komentarji, ki se nanašajo na novosti.
		ANG	After 10 years, new clinical practice guidelines for head and neck cancer were published in 2009. In preparation of the guidelines, professionals from all four Slovenian institutions dealing with this type of cancer collaborated: Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery and Clinical Department of Maxillofacial and Oral Surgery, the University Clinical Center Ljubljana (both); Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, the University Clinical Center Maribor; and the Institute of Oncology Ljubljana. In the guidelines, recommendations for diagnostic procedures, therapy and followup of patients after treatment are presented. The guidelines are available on the web (http://www.onkoi.si/uploads/media/Smernice_za_obravnavo_rakov_glave_in_vratu_01.pdf); independently, article was published with the emphases and commentaries of main novelties.
	Šifra	F.31	Razvoj standardov
	Objavljeno v	Onkološki inštitut; Onkologija; 2009; Leto 13, št. 2; str. 103-104; Avtorji / Authors: Strojman Primož	
	Tipologija	1.04	Strokovni članek
2.	COBISS ID	1045371	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT) zdaj tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani
		ANG	Intensity modulated radiotherapy (IMRT) now also at the Institute of Oncology Ljubljana
	Opis	SLO	Intenzitetno modulirano obsevanje (IMRT) je sodobna obsevalna tehnika s katero lahko – v primerjavi s konvencionalnimi obsevalnimi tehnikami – dosežemo pomembno izboljšanje razporeditve doze v obsevanem tkivu. Uvedbo tehnike IMRT na Onkološkem inštitutu v Ljubljani lahko obravnavamo kot eno najpomembnejših prelomnic v sodobni zgodovini slovenske radioterapije. Glede na poročila inštitucij iz tujine, ker je IMRT

			del klinične rutine že dlje časa, je z IMRT zdravstveni tim dobil učinkovito orožje, bolniki pa novo upanje na uspešen zaključek zdravljenja.
		ANG	Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) is a modern radiation technique, yielding a significant improvement in dose distribution in irradiated tissue (in comparison to conventional radiation techniques). With launching IMRT at the Institute of Oncology Ljubljana, a new era has dawned in the development of radiotherapy in Slovenia. Having considered the reports from the worldwide institutions, where IMRT has longer been a part of clinical routine, we may conclude that medical team gained an effective weapon and the patients new hope for successful completion of treatment.
	Šifra	F.04 Dvig tehnološke ravni	
	Objavljeno v	Onkološki inštitut; Onkologija; 2010; Leto 14, št. 2; str. 91-96; Avtorji / Authors: Stojan Primož, Verk Tomaž, Hudej Rihard	
	Tipologija	1.04 Strokovni članek	
3.	COBISS ID	251878656	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Timski pristop k zdravljenju raka glave in vratu
		ANG	Team approach to treatment of head and neck cancer
	Opis	SLO	Publikacija povzema temeljna spoznanja o rakah glave in vratu (etiologija, epidemiologija), diagnostične postopke in terapevtske možnosti na način, ki je razumljiv laikom – bolnikom in njihovim svojcem. Posebeje se osredotoči na stranske učinke posameznih vrst zdravljenja, s katerimi se srečujejo bolniki, ter posreduje praktična navodila kako te učinke zmanjšati ali se jim celo izogniti.
		ANG	Booklet summarizes basic knowledge on cancer of the head and neck (etiology, epidemiology), available diagnostic procedures and therapeutic options on a way that is understandable to laics, i.e. patients and their relatives. Separately, the text is focused on side effects of different treatment modalities used in these patients with practical instructions included how to reduce or even avoid adverse effects.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	Onkološki inštitut = Institute of Oncology; 2010; 32 str.; Avtorji / Authors: Stojan Primož, Zakotnik Branko	
	Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid	
4.	COBISS ID	1317755	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	VMAT - volumetrična modulirana ločna terapija
		ANG	VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy
	Opis	SLO	Volumetrična modulirana ločna terapija (angl. Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT) je ena izmed najsodobnejših obsevalnih tehnik, ki jo od marca 2011 uporabljamo tudi v Sektorju radioterapije na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Temeljna značilnost VMAT je, da linearni pospeševalnik seva fotonski snop ves čas kroženja glave obsevalnika okoli bolnikovega telesa. Pri tem sočasno prihaja do spreminjanja 3 parametrov: oblike obsevalnega polja, hitrosti vrtenja roke oz. glave obsevalnika ter hitrosti doze izsevanega fotonskega snopa. Nasprotno pa pri intenzitetno moduliranem obsevanju (angl. Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) uporabljamo statična obsevalna polja in je hitrost doze ves čas nespremenjena. Najpomembnejši prednosti VMAT pred IMRT sta krajše obsevanje in s tem manjša verjetnost, da se bo bolnik (ali tarča, tj. tumor v njem) na mizi obsevalnika premaknil, ter manjša dozna obremenitev zdravih tkiv v okolici tarče, pri čemer sta konformnost porazdelitve doze v območju tarče in stopnja zaščite zdravih organov in tkiv v okolici najmanj primerljiva s tisto, ki jo dosežemo z IMRT, v nekaterih primerih (obsevanje območja medenice) pa celo izboljšani. V prispevku predstavljamo VMAT:

			njene značilnosti, potek, indikacije za izbiro in nevarnosti, s katerimi se srečamo pri tako natančnem obsevanju.
		ANG	Volumetric modulated arc therapy (VMAT) – one of the most advanced radiation therapy techniques – is being used since March 2011 at the Radiation Oncology Division of the Institute of Oncology Ljubljana. A fundamental distinction of VMAT with respect to other radiation therapy techniques is that the patient is irradiated with a photon beam continuously while the gantry is rotating around patient's body. During the treatment, three parameters are modulated simultaneously: the shape of the treatment field, rotation speed of the gantry, and the delivery dose rate. Intensity modulated radiation therapy (IMRT), in contrast, uses fixed treatment fields and a constant dose rate. Two most important advantages of VMAT over IMRT are a shorter treatment time – and consequently a smaller possibility for an unwanted change of patient position (or the position of the treatment target – tumor – inside the patient's body) on the treatment table during irradiation – and a lower dose load to the tissue around the target. At the same time, conformity of dose distribution in target area and sparing of healthy organs and tissues in its surroundings are at least as good as the one achieved by IMRT and in some cases (e.g. irradiation of the pelvis), however, they are even better. The present contribution presents VMAT, its characteristics, procedure, indications for its use, as well as the dangers associated with such precise irradiation treatment.
	Šifra	F.22 Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Objavljeno v	Onkološki inštitut; Onkologija; 2012; Letn. 16, št. 1; str. 33-39, 58; Avtorji / Authors: Peterlin Primož, Kuduzovič Emir, Strojan Primož	
	Tipologija	1.04 Strokovni članek	
5.	COBISS ID	260488448	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Otorinolaringološki problemi v vseh življenjskih obdobjih
		ANG	Otorhinolaryngology Day 2012: Problems in otorhinolaryngology for all age groups
	Opis	SLO	Katedra za otorinolaringologijo Medicinske fakultete (Univerza v Ljubljani), ORL klinika (UKC Ljubljana) ter Združenje otorinolaringologov Slovenije (pri SZD) tradicionalno vsako leto organizirajo strokovno srečanje "Otorinolaringološki dan" s temami, ki jih predlagajo udeleženci predhodnega srečanja. Srečanja se udeleži 150 družinskih zdravnikov, pediatrov ter otorinolaringologov. Izdan je tudi zbornik predavanj. Leta 2012 je bilo srečanje posvečeno ušesni problematiki, problematiki akutnega laringitisa pri otrocih, poškodb nosu ter limfadenopatij na vratu. Posebna pozornost je bila namenjena urgentnim stanjem v ORL področju, kamor spada tudi dihalna stiska zaradi malignomov glave in vratu. V ta sklop je spadalo tudi predavanje o endoskopski kirurgiji grla, kjer so bile predstavljene možnosti endoskopskega zdravljenja bolnikov z zgodnjim rakom glasilk oziroma majhnimi recidivi po obsevalnem zdravljenju. Sklop je zaključila delavnica o bolniku s traheostomo. Ostala leta: - 2009: Otorinolaringološki problemi pri otroku [COBISS.SI-ID 243897088] - 2010: Novejši pogledi na bolezni ušes, nosu, žrela in grla[COBISS.SI-ID 249847808] - 2011: Izbrani problemi iz področja bolezni ušes, nosu, žrela in grla [COBISS.SI-ID 254967040] - 2013: Otorinolaringološke dileme v ambulantni na osnovni ravni [COBISS.SI-ID 265814272]
			Traditionally, Chair of Otorhinolaryngology at the Medical Faculty (University of Ljubljana), ENT Clinic (UKC Ljubljana) and Association of

	ANG	Otorhinolaryngologists (at the SZD) organize on annual basis a professional meeting, Otolaryngology Day, on topics suggested by participants of the previous meeting. There are 150 family doctors, pediatricians and otorhinolaryngologists who attended the meeting. A book of lectures is also published. In 2012, the meeting was dedicated to ear problems, problems of acute laryngitis in children, nose trauma, and neck lymphadenopathy. Special attention was intended for urgency in ENT region, including also respiratory distress due to malignancies of the head and neck. To this section also belongs the lecture on endoscopic surgery of the larynx, where the options of endoscopic treatment of patients with early stage vocal cords cancer and small recurrences after irradiation were presented. Section was concluded with workshop on patients with tracheostomy. Other years: - 2009: Problems in pediatric otorhinolaryngology [COBISS.SI-ID 243897088] - 2010: New views to diseases of ears, nose, pharynx and larynx [COBISS.SI-ID 249847808] - 2011: Selected problems from the field of ear, nose, pharynx and larynx diseases [COBISS.SI-ID 254967040] - 2013: Otorhinolaryngology dilemmas in clinic at general practitioner's level [COBISS.SI-ID 265814272]
Šifra	F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
Objavljeno v	Katedra za otorinolaringologijo Medicinske fakultete; Univerzitetni klinični center, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo; Združenje otorinolaringologov Slovenije SZD; 2012; 67 str.; Avtorji / Authors: Žargi Miha, Hočevan-Boltežar Irena, Battelino Saba	
Tipologija	2.02	Strokovna monografija

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

1 MOLEKULARNI MARKERJI

Opredelili smo vlogo cisteinskih proteaz in njihovih inhibitorjev kot napovednih dejavnikov pri PCKGV: kot potencialno najperspektivnejši napovedni dejavnik iz te skupine smo z visoko stopnjo zanesljivosti prepoznali stefin A. Ta ugotovitev je toliko bolj pomembna, ker v skupini rakov glave in vratu trenutno ne obstaja laboratorijski marker, ki bi ga lahko uporabljali za napoved uspešnosti zdravljenja oz. preživetja bolnikov. Imunohistokemično analizo določanja stefina A smo prepoznali kot zanesljivo in najprimernejšo metodo za rutinsko uporabo (v primerjavi z biokemično analizo citosolnih ali serumskih vzorcev). Stefin A se je izkazal tudi kot primeren marker za prepoznavo bolnikov s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni na vratu, ki trenutno vsi sodijo v skupino z vmesnim tveganjem (zasevki v bezgavkah na vratu, vendar še brez preraščanja bezgavčne kapsule).

Dodatne podatke o agresivnosti maligne bolezni pri posamezniku, ki omogočajo bolj prilagojeno zdravljenje, smo pridobili z raziskavami napovedne vloge citometričnih značilk in CT perfuzijskih parametrov.

2. RADIOKEMOTERAPIJA

Razširili smo vedenje o terapevtskih (z)možnostih pri PCKGV. S kreiranjem podatkovne baze vseh v obdobju 2004-2007 s kurativno RT zdravljenih bolnikov s PCK ustne votline oro-,

hipofarinksa in grla v Sloveniji smo ustvarili pomemben vir podatkov, ki je omogočil detajlno analizo uspešnosti zdravljenja teh rakov na področju celotne države. Ugotovili smo odvisnost uspešnosti zdravljenja od načina zdravljenja, intenzivnost dodane kemoterapije in čas čakanja na RT.

V predkliničnih raziskavah mehanizmov delovanja vinblastina smo pridobili za klinično rabo pomembne podatke: učinkovitost kombinacije RT/vinblastin je največja, če tumor obsevamo na začetku podaljšane infuzije vinblastina (najverjetneje zaradi prevladujoče vezave na mikrotubule). V sodelovanju z Inštitutom Jožef Stefan smo razvili analitično metodo za merjenje vinblastina v tumorskem tkivu (s tekočinsko kromatografijo/masno spektroskopijo z visoko ločljivostjo), ki omogoča natančno kvantifikacijo vinblastina v bioloških vzorcih.

3. REDKI TUMOJI GLAVE IN VRATU

Analiza lastnih rezultatov zdravljenja in primerjava s podatki v literaturi sta nam omogočili izdelavo bolj selektivnih smernic za pooperativno obravnavo bolnikov z zasevki melanoma v bezgavke na vratu in mukoznega melanoma, za zdravljenje sinonazalnega invertnega papiloma in zasevkov PCKGV na vratu ter za ponovno RT bolnikov s PCKGV, ki so v preteklosti že bili obsevani v področju glave in vratu. V vseh navedenih primerih smo lahko bolj natančno opredelili indikacije za RT in dejavnike radioterapevtske tehnike (velikost obsevalnih volumnov, dnevno in celokupno dozo RT).

4. UČINKI ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

4.1 KAKOVOST GLASU PO OBSEVANJU KARCINOMA GRILA (IN VZROKI ZA NJEGOV NASTANEK)

Prepoznavna zveze med GER in glasovno utrudljivostjo ter tudi nastankom raka v tem področju kaže na to, da je zdravljenje GER potrebno že v času pred RT pri čemer so nastanku GER še posebej izpostavljeni profesionalni pevci. Druga ugotovitev je, da lahko dosežemo boljšo kakovost glasu po RT, če bolniki prenehajo kaditi in z ustrezno glasovno terapijo. Zaplete v smislu FKF po rešilni TL, ki je običajno edino možno zdravljenje ponovitev maligne bolezni v grlu, lahko uspešno preprečimo/zmanjšamo z rekonstrukcijo z režnjem, odvzetim iz predhodno neobsevanega področja.

4.2 VPLIV KASNITVE PRIČETKA RADIOTHERAPIJE NA IZID

Obratnosmiselna zveza med dolžino čakalne dobe na obsevanje in uspešnostjo zdravljenja z RT, ki smo jo prepričljivo dokazali na dovolj velikem vzorcu naših bolnikov, je neposreden dokaz o negativnem učinku pomanjkanja obsevalnih zmogljivosti v populaciji. Ta ugotovitev je neovrgljiv argument, ki govori v prid nujnosti izboljšanja obstoječega stanja v državah, ki se srečujejo s težavami v tem segmentu onkološkega zdravljenja.

ANG

1. MOLECULAR MARKERS

We determined the value of cysteine proteases and their inhibitors as prognostic markers in patients with SCCHN: with a high degree of reliability, stefin A was recognized as the most promising marker from this group. The importance of this finding is even more pronounced because in head and neck cancer there is no laboratory marker which could be used for prediction of treatment results or survival. In addition, immunohistochemical analysis of stefin A was identified as reliable and the most appropriate method for routine use (compared to biochemical analysis of cytosolic or serum samples). Stefin A proved to be a good marker for identification of patients with increased risk for disease recurrence in the neck, who are at present considered as intermediate-risk group (metastases in the neck nodes but without extracapsular tumor extension).

Additional data on aggressiveness of malignant disease in individual patient, which also allow more personalized treatment, were obtained through research work on the prognostic role of cytometric features and CT perfusion parameters.

2. RADIOCHEMOTHERAPY

We extended the knowledge on therapy options in SCCHN. With establishing the data base on all patients with SCC of the oral cavity, oro-, hypopharynx and larynx treated with curative RT during 2007-2007 in Slovenia, an important source of information was created, which allowed a detailed analysis of treatment results of these cancers in the country. We found that treatment result depends on treatment modality, intensity of added chemotherapy and waiting time for RT.

In preclinical studies on mechanisms of vinblastine action, important information for clinics was collected: effectiveness of RT/vinblastine combination is highest if tumors are irradiated at the beginning of prolonged infusion of the drug (most probably due to preferential binding to microtubules and the absence of radiobiologically relevant hypoxia). In cooperation with the Jožef Stefan Institute an analytical method for vinblastine measurements in tumor tissue (with liquid chromatography-high resolution mass spectroscopy) was developed, which allows its precise quantification in biological samples.

3. RARE TUMORS OF THE HEAD AND NECK

Analysis of our treatment results and comparison to the literature data allowed us preparation of more selective guidelines for postoperative treatment of patients with melanoma metastases in the neck, for treatment of sinonasal inverted papilloma and neck metastases of SCCHN, and re-irradiation of SCCHN patients who have already been irradiated in the head and neck area. In all listed cases, a more precise determination of indications for RT and parameters of RT technique were made possible (size of irradiation volumes, daily and total RT dose).

4. EFFECTS OF ONCOLOGICAL TREATMENT

4.1 QUALITY OF VOICE AFTER IRRADIATION OF LARYNGEAL CANCER (AND RELATED ETHIOLOGIC FACTORS)

Recognition of the relationships among gastroesophageal reflux (GER), vocal load and cancer development in this area pointed to pre-RT treatment of GER; the most exposed to GER are singers. Second finding is that better voice quality after RT can be achieved in case of smoking cessation and with an appropriate voice therapy. Pharyngocutaneous fistula as complications of salvage total laryngectomy, which is usually the only possible treatment of recurrent malignant disease in the larynx, can be successfully prevented/reduced with the use of flaps reconstruction from outside of irradiation field.

4.2 IMPACT OF DELAY IN INITIATING RADIOTHERAPY ON OUTCOME

Inverse relationship between waiting time for RT and effectiveness of RT, which was convincingly confirmed on large sample of our own patients, is a direct evidence of a negative effect of shortage of RT capacities in population. This finding serves as an indisputable argument that speaks in favor of an urgent improvement of situation in countries facing problems in this segment of oncological treatment.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

1. MOLEKULARNI MARKERJI

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 bolezen ponovi) oziroma da tistih drugih ne zdravimo pretirano agresivno (in tvegamo nastanek toksičnih poškodb). S prepoznavo stefina A, določenega z imunohistokemično metodo, kot indikatorja povečanega tveganja za ponovitve bolezni v skupini bolnikov z zasevki v področnih bezgavkah na vratu, ki pa še ne preraščajo kapsule teh bezgavk, bomo lahko identificirali bolnike iz te skupine, ki potrebujejo oz. ne potrebujejo dodatnega (ali bolj intenzivnega) zdravljenja. Individualizacijo zdravljenja omogočajo tudi rezultati analiz citometričnih značil in CT-perfuzijskih parametrov.

2. RADIOKEMOTERAPIJA

Z izdelavo podatkovne baze bolnikov, ki so bili v obdobju 2004-2007 v Sloveniji zdravljeni zaradi PCKGV, smo prvič lahko ocenili uspešnost posameznih onkoloških terapevtskih intervencij na ravni celotne države. Ta baza podatkov, ki jo nameravamo v prihodnjih letih povečati s postopnim vključevanjem novejših letnikov bolnikov, bo služila za sprotno oceno uspešnosti zdravljenja bolnikov s PCKGV v Sloveniji oz. posameznih podskupinah bolnikov. Hkrati omogoča evaluacijo obstoječih radio(kemo)terapevtskih protokolov, kar predstavlja dodaten korak k bolj individualni obravnavi bolnikov.

3. REDKI TUMOJI GLAVE IN VRATU

Analiza rezultatov zdravljenja in kritični pregledi literature so izhodišče za izdelavo bolj selektivnih smernic za zdravljenje obravnavanih redkih rakov oz. kliničnih situacij (melanom,

sinonazalni invertni papilom, zasevki PCKGV na vratu, re-iradiacija).

4. UČINKI ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Podrobnejša analiza stranskih učinkov zdravljenja oz. evaluacija glasu pri obsevanih bolnikih s karcinomom grla daje osnovo za izdelavo smernic za uvedbo profilaktične oziroma podporne terapije in za razmislek o drugih (manj toksičnih a primerljivo učinkovitih) možnostih zdravljenja. Z našimi raziskavami smo opredelili nekatere pomembne dejavnike pri nastanku teh poškodb (npr. GER), ki imajo najverjetneje vlogo tudi pri nastanku same bolezni, in identificirali podskupine, ki so zaradi načina življenja ali vrste dela bolj izpostavljeni nastanku teh poškodb ali same bolezni (kadilci, pevci).

Ugotovitev, da je imela kasnitev pričetka zdravljenja z RT izrazito negativen vpliv na izid samega zdravljenja in preživetje naših bolnikov s PCKGV, bo služila kot izhodišče za načrtovanje sistemskih ukrepov, ki naj bi izboljšali stanje RT dejavnosti v državi.

DRUGO

Rezultati dela programske skupine v smislu osveščanja prebivalstva (zloženke, knjižice, akcija »Spregovorimo raku glave in vratu«) prispevajo k spreminjanju odnosa in zavedanje civilne družbe o nevarnosti te vrste raka in težavah pri njegovem zdravljenju. Z organizacijo prireditev, strokovnih (Otolaringološki dan – organiziran vsako leto) in znanstvenih prireditev (Kongres otorinolaringologov Slovenije, z mednarodno udeležbo – organiziran vsake 4 leta) se povečuje seznanjanje strokovnjakov s samo boleznijo in možnostmi njenega zdravljenja.

ANG

1. MOLECULAR MARKERS

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). With recognition of immunohistochemically determined stefin A as an indicator of increased risk for disease reappearance in group of patients with metastases in regional neck nodes but without extracapsular tumor extension, we will be able to identify patients from this group who need additional (or more intensive) treatment.

Personalization of treatment is allowed also by the results of cytometric features and CT – perfusion analyses.

2. RADIOCHEMOTHERAPY

With the establishment of data base on patients with SCCHN who were treated in Slovenia between 2004 and 2007, the effectiveness of individual oncological treatment interventions on the level of the entire country was assessed for the first time. This data base, which is intended to be expanded in the following years with gradual involvement of new calendar years, will serve for current assessment of treatment efficacy of SCCHN patients in Slovenia and individual patients' subgroups. At the same time, it allows evaluation of existing radio(chemo)therapy protocols, which represents additional step toward more individualized management of the patients.

3. RARE TUMORS OF THE HEAD AND NECK

Analysis of treatment results and critical reviews of the literature are a starting point for preparation of more selective guidelines for treatment of rare cancers and clinical situations studied (melanoma, sinonasal inverted papilloma, SCCHN metastases in the neck, re-irradiation).

4. EFFECTS OF ONCOLOGICAL TREATMENT

Detailed analysis of treatment side effects with voice evaluation in irradiated patients with laryngeal carcinoma provides basis for preparation of guidelines for introduction of prophylactic/supportive therapy and for thought about other (less toxic but comparably effective) treatment options. In our studies we determined some important factors contributing to development of toxicity (e.g. gastroesophageal reflux, GER), which probably play a role also in development of the disease itself, and identify subgroups with increased risk for the development of these toxicities or disease (smokers, singers). The finding of clearly negative impact of the delay in initiation of RT to treatment outcome and survival of our patients with SCCHN will serve as a platform for planning of systemic measures which should improve RT

situation in the country.

OTHER

Results of activities of the program group related to a public awareness (handouts, booklets, campaign "Speak out about head and neck cancer") contribute to changes of attitude and consciousness of civil society about the danger of this particular type of cancer and difficulties in its treatment. With the organization of meetings, professional (Otolaryngology day – organized annually) and scientific (Congress of Otolaryngologists of Slovenia, with international participation – organized every 4 years), the knowledge of professionals about the disease itself and potential treatment options is improving.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	0
bolonjski program - II. stopnja	0
univerzitetni (stari) program	8

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
0	Matej Delakorda	☒	☐	☐	
32449	Mirjana Rajer	☒	☐	☐	
0	Janka Čarman	☒	☐	☐	
34226	Andreja Gojkovič Horvat	☒	☐	☐	
21728	Franc Anderluh	☒	☐	☐	
33508	Katarina Šurlan Popovič	☐	☒	☐	
24578	Saba Battelino	☐	☒	☐	
28622	Alenka Kravos	☐	☒	☐	
36160	Aleksandar Aničin	☐	☒	☐	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
		☐	☐		

Legenda zaposlitev:

A - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
B - gospodarstvo
C - javna uprava
D - družbene dejavnosti
E - tujina

F - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.¹⁵

SLO

Mednarodna multicentrična prospektivna klinična raziskava faze III Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC)

»Phase III trial on postoperative chemoradiation in combination with anti EGFR antibody versus postoperative chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) with high risk of locoregional recurrence«

(protokol EORTC 220712407; EudraCT št. 200800618036; 20102011)

Odgovorni raziskovalec (za Slovenijo): P.Strojan

Mednarodna multicentrična prospektivna klinična raziskava faze III Mednarodne agencije za atomsko energijo (IAEA):

»A randomized multicenter study of accelerated fractionated radiotherapy with or without the hypoxic radiosensitizer nimorazole in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck« (protokol IAEA CRP E.3.30.30, označba IAEA HypoX; od 2012 –)

Odgovorni raziskovalec (za Slovenijo): P.Strojan

Mednarodna klinična raziskava faze II (projekt EURECA - European Research on Electrochemotherapy in head and neck Cancer)

»Local treatment of HN cancer by ECT. Analysis of the efficacy of the procedure in tumor control and survival«

Odgovorni raziskovalec in vodja: M.Žargi

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Prospektivna klinična raziskava faze II

»Induction chemotherapy followed by chemoradiation with cetuximab and cisplatin for inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck«

(protokol EMR 62202717; ClinicalTrials.Gov NCT00868491; 2007-2012)

Odgovorni raziskovalec in vodja: P.Strojan

Prospektivna klinična raziskava faze II

»CRAB: Predoperativno obsevanje s kapecitabinom in bevacizumabom pri lokalno napredovalem raku danke«
(protokol št. ML21901)

Odgovorna raziskovalka in vodja: V.Velenik

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Osnovni namen programa je bil izboljšati obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu. Ta namen je bil v celoti dosežen, saj rezultati opravljenih raziskav:

- dajejo izhodišča za načrtovanje posameznemu bolniku prilagojenega zdravljenja (s prepoznavo podskupin bolnikov z nižjim/višjim tveganjem za ponovitev bolezni), tj. za individualizacijo zdravljenja (raziskave molekularnih markerjev, citometričnih značilk, CT-perfuzije);
- omogočajo izdelavo bolj selektivnih nacionalnih smernic za obravnavo/zdravljenje nekaterih vrst raka glave in vratu oz. kliničnih situacij (melanom, sinonazalni invertni papilom, zasevki PCKGV na vratu, re-iradiacija);
- dajejo podlago za načrtovanje novih zdravljenj (raziskave mehanizmov učinkovanja kombinacije obsevanja in vinblastina);
- služijo kot izhodišče za izdelavo preventivnih ukrepov (raziskava zveze med glasovno obremenitvijo, Ggastroezofagealnim reflukso in nastankom karcinoma grla);
- so izhodišče za načrtovanje obsevalnih zmogljivosti v državi (raziskava učinka kasnitve pričetka zdravljenja z RT na uspešnost tovrstnega zdravljenja).

Pomembno za vsakodnevno delo je tudi kreiranje podatkovne baze vseh slovenskih bolnikov s PCKGV, zdravljenih med 2004-2007. Ta baza podatkov naj bi se v prihodnjih letih dopolnjevala z novimi letniki bolnikov. Rezultati analiz teh podatkov dajejo vpogled v uspešnost onkološkega zdravljenja v Sloveniji in so osnova za načrtovanje kakršnih koli sprememb v organizaciji obravnave in zdravljenja teh bolnikov na ravni celotne države.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	☐ DA ☒ NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v 2013¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Prospektivna klinična raziskava faze II

Namen: Ocena lokoregionalne kontrole (LRK), toksičnosti

Zdravljenje: originalna kombinacija indukcijske kemoterapije (IKT, shema TPFx4), radioterapije (RT) in tedenskih aplikacij cetuksimaba (CMB) in cisplatina (CP)

Bolniki: 30, neresektabilni ploščatocelični karcinom glave in vratu, stadij IV

Zaključek: LRK je spodbudna, toksičnost sprejemljiva. Kombinacija CMB in CP v nizkih dozah zvišuje toksičnost zdravljenja in potencialno kompromitira aplikacijo ene od obeh drog. Kožni

izpuščaj stopnje ≥ 2 korelira z večjo učinkovitostjo terapije.

Publikacija: Strojan P, Grašič-Kuhar C, Žumer B, et al. TPF induction chemotherapy and concomitant irradiation with cisplatin and cetuximab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2013. [COBISS.SI-ID 1624443]

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

"6. kongres otorinolaringologov Slovenije, Ljubljana 4.-6.10.2012"

Predsednica Organizacijskega odbora: Hočevar-Boltežar I

Kongres je organiziran na 4 leta in povzema strokovno in raziskovalno dogajanje v minulem 4-letnem obdobju na področju otorinolaringologije v Sloveniji, tudi v segmentu onkologije. Poudarek kongresa je na multidisciplinarnosti - medsebojnem sodelovanju različnih strok, kar se je kazalo v prisotnosti infektologov, internistov onkologov, radioterapevtov, patologov, citologov, radiologov, nevrokirurgov, maksilofacialnih kirurgov, nevrologov, psihiatrov, anesteziologov, pediatrov, logopedov in psihologov.

Vpetost slovenske otorinolaringologije v mednarodni prostor je potrdilo aktivno sodelovanje številnih tujih strokovnjakov iz Evrope in Združenih držav (mednarodna udeležba).

Zbornik: Hočevar-Boltežar I (glavni urednik), Battelino S, Boršoš I, et al. [Zbornik predavanj]. Ljubljana: Medicinski razgledi 2012; 51(Suppl4): 402 str. [COBISS.SI-ID 4427327]

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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Primož Strojan

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	28.3.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/33

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave

programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2014 v1.00a

0F-ED-59-C3-A5-F4-28-41-8F-D1-29-44-67-E0-98-57-6A-F5-7F-18

Priloga 1

TPF induction chemotherapy and concomitant irradiation with cisplatin and cetuximab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar, Barbara Žumer, Maksimilijan Kadivec, Katarina Karner, Igor Fajdiga, Boris Jančar, Nina Gale, Mario Poljak, Boštjan J Kocjan, Branko Zakotnik

Background: To assess efficacy and toxicity of TPF induction chemotherapy and concomitant immunochemoradiotherapy with cetuximab and cisplatin in unresectable head and neck carcinoma.

Methods: Treatment consisted of TPF induction chemotherapy (docetaxel 75 mg/m² day 2; cisplatin, 75 mg/m² day 2; and 5-fluorouracil 750 mg/m² days 1-4; 4 cycles), followed by radiotherapy and concomitant weekly cetuximab, (250 mg/m², after a loading dose of 400 mg/m²) and cisplatin (30 mg/m²).

Results: 25/30 patients completed four cycles of induction chemotherapy. Six or more concomitant

infusions of cisplatin and cetuximab were administered in 13/25 and 18/25 patients, respectively. The 2-year locoregional control, disease-free survival and overall survival were 47%, 47%, and 50%, respectively. Patients with grade ≥ 2 skin reaction to cetuximab had a superior outcome. Conclusion: The tested regimen was effective; however, cetuximab and low-dose cisplatin after induction TPF increased the treatment toxicity. A grade ≥ 2 skin rash correlated with improved efficacy.

Head Neck 2013



Priloga 2

6. kongres otorinolaringologov Slovenije z mednarodno udeležbo

Ljubljana, 4.-6.10.2012 (hotel Slon)

Kongres je organiziran na 4 leta in povzema strokovno in raziskovalno dogajanje v minulem 4-letnem obdobju na področju otorinolaringologije v Sloveniji, tudi v segmentu onkologije.

Poudarek kongresa je na multidisciplinarnosti - medsebojnem sodelovanju različnih strok, kar se je kazalo v prisotnosti infektologov, internistov onkologov, radioterapevtov, patologov, citologov, radiologov, nevrokirurgov, maksilofacialnih kirurgov, nevrologov, psihiatrov, anesteziologov, pediatrov, logopedov in psihologov.

Vpetost slovenske otorinolaringologije v mednarodni prostor je potrdilo aktivno sodelovanje številnih tujih strokovnjakov iz Evrope in Združenih držav (mednarodna udeležba)

Predsednica Organizacijskega odbora: Hočevar-Boltežar I

Zbornik izdan pri: Hočevar-Boltežar I (glavni urednik), Battelino S (urednik), Boršoš I (urednik), et al. [Zbornik predavanj]. Ljubljana: Medicinski razgledi 2012; 51(Suppl4): 402 str.
[COBISS.SI-ID 4427327]