

# Hiperfrakcionirano zračenje tumora glave i vrata

---

**Golčić, Goran**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2006**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:455397>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI  
Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

GORAN GOLČIĆ

HIPERFRAKCIONIRANO ZRAČENJE  
TUMORA GLAVE I VRATA

Doktorska disertacija

Rijeka, 2006.

Rad je učinjen na Zavodu za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci.

Voditelj: Prof.dr.sc. Marija Petković

Rad ima 135 stranica, 29 slika i 33 tablice.

## PODACI O AUTORU I DOKTORSKOM RADU

### 1. AUTOR

IME I PREZIME	Goran Golčič
DATUM I MJESTO ROĐENJA	2. ožujka 1959., Zagreb
NAZIV FAKULTETA I GODINA ZAVRŠETKA DODIPLOMSKOG STUDIJA	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1982.
NAZIV FAKULTETA I GODINA ZAVRŠETKA POSLIJEDIPLOMSKOG STUDIJA	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1996.
SADAŠNJE ZAPOSLENJE, ADRESA	KBC Rijeka, Zavod za radioterapiju i onkologiju

### 2. DOKTORSKI RAD

NASLOV	Hiperfrakcionirano zračenje tumora glave i vrata
USTANOVA NA KOJOJ JE PRIJAVLJEN I IZRADEN DOKTORSKI RAD	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; KBC Rijeka, Zavod za radioterapiju i onkologiju
BROJ STRANICA, SLIKA, GRAFIKONA, TABLICA I BIBLIOGRAFSKIH PODATAKA	Stranica 135, slika 29, tablica 33, bibliografskih podataka 186.
ZNANSTVENO PODRUČJE, POLJE I GRANA	Znanstveno područje <i>biomedicina i zdravstvo</i> , znanstveno polje <i>kliničke medicinske znanosti</i> , znanstvena grana <i>onkologija</i>
IME I PREZIME MENTORA	Prof.dr.sc. Ivan Luštica, prof.dr.sc. Marija Petković
FAKULTET NA KOJEM JE OBRANJEN DOKTORSKI RAD	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

### 3. OCJENA I OBRANA

DATUM PRIJAVE TEME	23. lipnja 1999.
DATUM PREDAJE RADA	30. kolovoza 2005.
DATUM SJEDNICE FAKULTETSKOG VIJEĆA NA KOJOJ JE RAD PRIHVAĆEN	11. travnja 2006.
POVJERENSTVO ZA OCJENU DOKTORSKOG RADA	Prof.dr.sc. Darko Manestar, prof.dr.sc. Marijan Car, prof.dr.sc. Zdenko Krajina
POVJERENSTVO ZA OBRANU DOKTORSKOG RADA	Prof.dr.sc. Darko Manestar, prof.dr.sc. Marijan Car, prof.dr.sc. Zdenko Krajina, prof.dr.sc. Ivan Luštica, prof.dr.sc. Marija Petković
DATUM OBRANE	12. svibnja 2006.

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	2
SUMMARY.....	5
1. UVOD	
1.1. Tumori glave i vrata.....	8
1.1.1. Epidemiologija i demografski podaci.....	10
1.1.2. Spol i dob.....	12
1.1.3. Genetski i nasljedni utjecaji.....	13
1.1.4. Vitamini i hormoni.....	14
1.2. Pušenje i alkoholizam.....	15
1.3. Alkohol i rak.....	16
1.4. Morfologija.....	18
1.4.1. Prekanceroze.....	18
1.5. Hemoglobin.....	23
1.5.1. Definicija.....	23
1.5.2. Struktura molekule hemoglobina.....	24
1.5.3. Veze i ligandi.....	25
1.5.4. Normalne vrijednosti hemoglobina.....	27
1.6. Anemija kod pacijenata s tumorima glave i vrata.....	28
1.7. Indeks tjelesne uhranjenosti.....	30
1.8. Histološka klasifikacija malignih bolesti.....	35
1.8.1. MKB-10.....	35

1.9. Radioaktivnost.....	37
1.9.1. Povijest.....	37
1.9.2. Fizikalna osnova.....	39
1.9.3. Elektromagnetsko zračenje.....	40
1.9.4. Ionizirajuće čestice.....	42
1.9.5. Terapijsko zračenje.....	43
1.9.6. Prirodni radioaktivni elementi.....	44
1.9.7. Mjerenje doze i zračenje.....	44
1.10. Biološka osnova radijacije.....	46
1.10.1. Krivulja preživljenja.....	46
1.10.2. Učinci na tumorskom tkivu.....	48
1.10.3. Radiobiološki parametri(4R).....	49
1.10.4. Multifrakcioniranje.....	51
1.10.5. Odnos volumena i doze.....	52
1.11. Oralne komplikacije liječenja zračenjem.....	54
1.11.1. Kserostomija.....	54
1.11.2. Karies.....	55
1.11.3. Kandidiaza.....	56
1.11.4. Mukozitis.....	56
1.12. Liječenje komplikacija.....	58
2. MATERIJAL I METODE.....	59
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	63

4. REZULTATI.....	65
4.1. Ispitanici podvrgnuti standardnoj metodi zračenja.....	65
4.2. Ispitanici u hiperfrakcioniranoj skupini.....	77
4.3. Usporedbe parametara među ispitanicima.....	88
5. RASPRAVA.....	99
6. ZAKLJUČCI.....	112
7. LITERATURA.....	114

HIPERFRAKCIONIRANO ZRAČENJE  
TUMORA GLAVE I VRATA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mr.sc. G o r a n G o l č i ć, dr.med.

Rijeka, 2006.



# SAŽETAK

## CILJ ISTRAŽIVANJA:

Primarni cilj istraživanja bio je ispitati učinkovitost hiperfrakcioniranog zračenja tumora glave i vrata, naspram standardnog frakcioniranja. Istraživano je vrijeme do pojave povrata bolesti, kako lokalnog recidiva, tako i udaljenih metastaza u odnosu na stupanj tjelesne ishranjenosti (BMI-engl. body mass index) i razinu krvnog hemoglobina prije i tijekom zračenja. Sekundarno, istraživani su parametri vezani za samo zračenje - ukupna tumorska doza, broj frakcija (seansi), ukupno vrijeme zračenja obzirom na pojavu povrata bolesti kao i ukupno preživljenje te podnošenje liječenja. Neželjene pojave, koje se neminovno pojavljuju kod radikalnog zračenja, uspoređivane su obzirom na BMI i nivo krvnog hemoglobina. Obzirom na rezultate ispitivanja, mogu se dati preporuke na osnovu kojih se može hiperfrakcionirana metoda zračenja, preporučiti kao izbor u liječenju kod pojedinih skupina oboljelih sa zloćudnim bolestima glave i vrata.

## MATERIJAL I METODE:

Tijekom uzastopnih pet godina na Zavodu za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci (od 1997-2002g.) zračeni su bolesnici sa tumorima glave i vrata kobaltnom bombom i linearnim akceleratorom sa radikalnom namjerom u poslijeoperacijskom razdoblju ili kao primarno i jedino liječenje. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine koje su bile podjednake karakteristika.

Uz rutinsku obradu te spol i dob oboljelih prije zračenja, ispitivan je indeks tjelesne mase (engl. BMI-body mass index) te razina krvnog hemoglobina, a dnevne, tjedne doze, broj frakcija, ukupna aplicirana doza, , analizirani su obzirom na metodu zračenja.

Također su analizirane neželjene posljedice tijekom i nakon zračenja obzirom na metodu iradijacije te BMI i razinu hemoglobina, kao najvažnijeg čimbenika oksigenacije tkiva.

## REZULTATI :

Rezultati ispitivanja nedvojbeno pokazuju učinkovitost radioterapije u lokoregionalnoj kontroli zloćudne bolesti regije glave i vrata. Vrijeme do pojave relapsa bolesti, kako lokalnog tako i udaljenih presadnica, smanjuju se nakon zračenja u primarnoj terapiji i poslijeoperacijski.

Obje metode zračenja, standardna i hiperfrakcionirana, imaju svoje mjesto u liječenju kod pojedinih skupina bolesnika. Hiperfrakcionirana metoda zahtijeva dvostruki angažman osoblja i zauzetost aparat za zračenje što je glavna prepreka njenom uvođenju kao standardu. Lakše podnošenje (niži gradus i manje nuspojava) javljaju se u skupini zračenju u dvije dnevne frakcije, no ukupno preživljenje nije statistički bitno dulje iako je lokalna kontrola bolesti bolja. Primjerena tjelesna uhranjenost kao i uredni laboratorijski nalazi krvnog hemoglobina, bitan su čimbenik dobrog podnošenja i boljeg rezultata zračenja, što je bitno korigirati u prijeoperacijskom razdoblju.

I dalje je osnovni prognostički čimbenik uz standardne metode liječenja doza zračenja, broj frakcija, volumen tkiva i vrijeme trajanja zračenja te TNM (engl. Tumor, Nodus, Metastasis) klasifikacija tumora, odnosno veličina samog tumora (T), kao i broj i veličina lokalnih presadnica na vratu (N) i udaljenih presadnica (M) te histološka diferencijacija tumora.

## ZAKLJUČAK:

Hiperfrakcionirana metoda zračenja kao postupak u liječenju zloćudnih tumora glave i vrata može se preporučiti kao sigurna i učinkovita metoda. Da bi se rezultati zračenja poboljšali, te da bi se osiguralo dobro podnošenje kurativne doze uz što manje neželjenih pojava, potreban je dobar opći zdravstveni status.

Uz poznato stupnjevanje po Karnofskom i ECOG (WHO) gradiranju nuspojava, jednostavna prognostička metoda, koja se ujedino može lako i korigirati je određivanje BMI i hemoglobina, prije, tijekom i nakon ozračivanja.

Bitan faktor u dobroj lokoregionalnoj kontroli tumora, bilo da je ona jedina i primarna metoda liječenja ili poslijeoperacijska, je ukupna doza zračenja u zadanom vremenskom razdoblju, a jačina i stupanj neželjenih pojava su također određeni ciljnim volumenom te dozom u vremenu kao osnovnim postulatima radioterapije.

## KLJUČNE RIJEČI:

Tumori glave i vrata, zračenje, hiperfrakcionirana metoda, standardno zračenje, indeks tjele mase (BMI), hemoglobin, nuspojave.

## **SUMMARY**

### **THE GOAL OF THE RESEARCH:**

The primary goal of the research was to test the efficiency of hyperfractionation radiation of head and neck cancer, in comparison with standard fractionation. In this research, the main goal was to find the time period until the recidives or distant metastasis appear. The results were analysed with regards to degree of body nutrition and amount of haemoglobin present in the blood.

The negative side effects, which are unavoidable in radical radiation were also compared with regards to Body mass index (BMI) and the amount of haemoglobin present in the blood. Taking the results of the research in consideration, we can give recommendations on which basis, the hyperfractionation method of radiation can be recommended as a choice in treating certain groups of patients suffering from head and neck cancers.

### **MATERIAL AND METHODS:**

During five consecutive years at the Department of Radiotherapy and Oncology (from 1997. to 2002.), patients with head and neck cancer have been treated with a cobalt bomb and linear accelerator, with radical intention in post-

operational period or as primary and only possible treatment. Both groups of patients had similar characteristics and were randomly placed in two equal groups. All included patients signed the informed consent.

With routine clinical inspection before the radiation treatment, BMI and the amount of haemoglobin in the blood were tested. Daily and weekly doses, number of fractions, total applicated dose, gender and age of patients were analysed with regards to the method of radiation. Negative side effects during and after the radiation treatment, were also analysed with regards to the method of irradiation and BMI, as well as the amount of haemoglobin, the single most important factor of tissue oxygenation.

## RESULTS:

The results of the experiment, undoubtably show the efficiency of the radiotherapy in locoregional control of malignant diseases of head and neck region. The time period until the relapse of disease appears (both locally and distant) is reduced after the radiation in primary therapy, and post-operative.

Both methods of radiation, standard and hiperfractional, have their advantages in treating certain groups of patients. Hyperfractionation method requires twice the engagement from the staff and the time required using the radiation machine, which is the main obstacle in making this method a standard, in our conditions. The research showed that patients irradiated in two daily fractions showed lower gradus and less negative side effects. However, the total survival rate is not statistically much greater, although the local cotrol of the disease is better. In example, good physical condition, along with normal haemoglobin blood level, are important factors of good toleration by patients and better results of the radiation therapy in the end.

Still however, the basic prognostic factor of radiation success, along with the number of fractions and total applicated dose, is the TNM classification of cancers.

TNM classification includes the size of the primary lesion and the number and size of local metastasis on neck (such as the histological gradus of the cancer itself).

## CONCLUSION:

Hyperfractionation method of radiation can be recommended as a safe and efficient method in treating malignant diseases in head and neck region. To further improve the results of radiation and to ensure good toleration of curative dose with as low as possible negative side effects of radiation, a good general health status is required.

Along with well known Karnofsky and ECOG (WHO) classification of negative side effects, a simple prognostical method, which can also be easily corrected, is found by determining BMI and the amount of haemoglobin in the blood; both before, during and after the radiation treatment.

An important factor in good locoregional control of tumor, whether it is the only and primary method of treatment or postoperational, is the total amount of the radiation dose applicated in given time period. The gradus or degree of negative side effects is determined by target volume irradiated in given period of time along with the total apsorbed dose.

## KEY WORDS:

Head and neck tumor, irradiation, hyperfractionation method, stardard radiation method, body mass index (BMI), haemoglobin, negative side effects

# 1. UVOD

## 1.1. TUMORI GLAVE I VRATA

Na Zavodu za radioterapiju i onkologiju riječkog KBC-a liječe se oboljeli od zloćudnih bolesti s područja grada Rijeke, Primorsko-goranske županije i susjednih županija. Kao regionalnom radioterapijskom i onkološkom centru KBC-a u Rijeci gravitira skoro milijun ljudi kao potencijalnih bolesnika.

Stalan rast pojavljivanja mnogih zloćudnih bolesti, kao i nove metode dijagnostike i liječenja postavljaju pred modernu onkologiju nove zahtjeve.

Tumori glave i vrata svojom incidencijom predstavljaju petu po redu zastupljenosti skupinu malignih bolesti, kako kod muškog tako i ženskog spola (2,24,66).

Pojava tumora je najčešća u srednjoj životnoj dobi, u oba spola podjednako, iako smo svjedoci sve češćeg obolijevanja ljudi u trećem i četvrtom desetljeću. Ranoj pojavi pogoduje pušenje cigareta i konzumiranje alkoholnih pića uz loše higijenske navike, tako da je većina oboljelih iz nižih socioekonomskih slojeva društva, odnosno nižeg standarda. Za jedan dio malignih bolesti u području glave i vrata odgovorne su neke virusne infekcije, a u novije doba postoje i snažne indicije da se genetskom mutacijom (egzogeno zračenje, kozmički radioaktivitet, kemikalije, aditivi) djelomično objasni osobito rani i brzi nastanak bolesti (1,2,122).

Radioterapija se u liječenju zloćudnih bolesti koristi već više od 100 godina, a i danas je nezamjenjiva metoda u kombinaciji s operativnim liječenjem i citostatskom terapijom. Predstavlja i dalje nezamjenjivu proceduru kao primarna – jedina, ili u kombinaciji s kemoterapijom u raznim vremenskim sekvencijama primjenjivanja. Radioterapija može biti neoadjuvantna, dakle kao uvod u daljnje liječenje, adjuvantna, to jest naknadna, obično nakon kirurških

procedura, a danas se sve više kombinira konkomitantno, odnosno simultano ili sinkrono s citostaticima (88-90,96,98, 101).

Uloga radioterapije je uvijek ista - poboljšati lokoregionalnu kontrolu bolesti, bilo to nakon kirurškog zahvata kada joj je cilj sterilizirati rezidualni tumor ili mikroskopsku bolest, osobito kod pozitivnih rubova tumora, ili potpuno uništenje tumora zračenjem, što onda predstavlja radikanu intenciju, odnosno pristup i namjeru. Zračenje može imati i dobar palijativni učinak kod inoperabilnih, velikih tumora, s ciljem privremenog smanjivanja boli, oteklina ili krvarenja iz tumora.

Odavno je poznato da je dobro opće stanje oboljelog pri početku liječenja dobar prognostički čimbenik da će liječenje polučiti uspjeh. Indeks tjelesne mase (BMI) te razina krvnog hemoglobina uvelike određuju opće stanje (engl. performance status), koji se najčešće određuje ljestvicom po Karnofskom ili ECOG-u (13,14,16,123,128).

Dvije podjednake skupine oboljelih po svim karakteristikama, nakon randomizacije, zračene su standardnom metodom - jednom dnevno, pet puta tjedno, a druga skupina hiperfrakcionirano - dvije dnevne seanse, odnosno deset tjednih. Uspoređivani su rezultati liječenja s obzirom na stupanj ishranjenosti i razinu hemoglobina u krvi. Analizirane su nuspojave s obzirom na prethodno spomenute faktore, kao i vrijeme do pojave lokalnog recidiva ili udaljenih metastaza. Praćenje je bilo mjesečno, bolesnici su bili podjednako u obje skupine zastupljeni kao ambulantni i stacionirani pacijenti.

Podaci su dobiveni anketom o subjektivnom stanju i poteškoćama, a pregledom usne šupljine objektivizirale su se nuspojave u smislu mukozitisa. Cilj rada je bio utvrditi je li hiperfrakcionirano zračenje bolja metoda i izbor u liječenju bolesnika s normalnom ili sniženom uhranjenošću te usporediti skupinu anemičnih s, uvjetno rečeno, zdravim osobama koje imaju normalnu razinu hemoglobina u krvi. Metoda hiperfrakcioniranja ne provodi se rutinski u radioterapijskim ustanovama u Hrvatskoj zbog nedostatnog broja uređaja i



educiranog osoblja, jer zahtijeva dvostruko veći angažman - isti postupak dva puta dnevno. Ta bi metoda mogla biti izbor u liječenju pojedinih bolesnika, osobito mladih, dobrog općeg stanja, s velikim tumorima, kao i u slučaju inoperabilnih i brzo rastućih tumora kada treba aplicirati veću dozu zračenja.

Na razini bioloških predilekcijskih faktora te genske karte tumora bilo bi najispravnije određivati vrstu i metodu, odnosno "timing" zračenja za svaki pojedini slučaj, što bi pojedincu davalo najizglednije šanse za izlječenje, no u današnje vrijeme to je predmet kliničkih ispitivanja raznih faza (14, 122,123).

### 1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA I DEMOGRAFSKI PODACI

Mnoga ispitivanja u svijetu potvrdila su da postoje razlike u pojavljivanju planocelulanog (ravnostaničnog) raka regije glave i vrata, a odnose se na zemljopisne, spolne, religijske različitosti te higijensko-prehrambene navike. Sve te podatke treba uzeti s rezervom, jer postoje velike razlike u dijagnostici i praćenju tumora s obzirom na stupanj razvijenosti zdravstvene zaštite (1,2,66).

Pojavljivanje raka u srednjoj dobi, na primjer, ovisi o dnevnim i godišnjim migracijama, ratnim sukobima, dostupnosti podataka, statističkim metodama i sl.

Podaci iz davne 1972. godine pokazuju da je rak grkljana razmjerno rijedak oblik tumora te da se na području Njemačke odnosi tek na svaki 60. slučaj malignog oboljenja u muškaraca, a kod žena tek na svaki 775 (2,24).

U zadnjoj dekadi prošlog stoljeća u SAD-u je godišnja incidencija raka grkljana oko 6.800, 6.000 novootkrivenog raka usne šupljine, 4.500 raka ždrijela, 2.800 jezika, 1.800 donje usne.

Procijenjeno pojavljivanje za tumore glave i vrata je u SAD-u 12.000 godišnje, sa smrtnošću od 32% (2,66).

Strmi porast incidencije raka glave i vrata, posebno hipofarinksa i larinksa prati se u razvijenim, ali i zaostalim dijelovima svijeta te predstavlja socioekonomski problem. Istodobno moderne tehnike liječenja, kao što su kemoterapija i zračenje, uz kirurške metode, znakovito produžavaju preživljavanje u razvijenim zapadnim zemljama, kao što su npr. Skandinavske zemlje.

Zemlje s najvišom incidencijom laringalnog tumora po glavi stanovnika su Urugvaj i Poljska s 5,5 - 7,8 novootkrivenih slučajeva za muškarce godišnje te 0,3 - 0,8 za žene (2,66).

Hrvatska je u proteklih 10 godina bilježila 6,2 kumulativno za oba spola (odnos 5:1 u korist muškog spola) što je pri vrhu svjetske incidencije. Australija uz Skandinavske zemlje bilježi incidenciju ispod 3,0. Kada se analiziraju urbane sredine, one bilježe 2,3 puta višu stopu pojavljivanja nego seoska populacija. Spolne razlike najočitije su u Turskoj, gdje statistike bilježe u pojedinim pokrajinama pojavu od 12,6 za muškarce, a 0,6 za žene (1,2,66). Takva razlika lako se može objasniti pušenjem nikotina, jer razlika u incidenciji spolova odgovara i proporciji i razlici u pušenju s obzirom na spol.

Rasne razlike upućuju na veću prevalenciju afroameričkih crnaca od bijele populacije u SAD-u (2:1). Također, višu incidenciju kod žute rase bilježi pokrajina sjevernog Tajlanda (18,4 za muškarce i 3,4 kod žena), što se isto može objasniti povećanim udjelom pušačke populacije (1,2,24,66).

Endemska pojava zloćudnih tumora epifarinksa u pojedinim dijelovima Kine te Singapura i Hong Konga objašnjava se visokim stupnjem zaraze Epstein Bar virusom. Rak glave i vrata razmjerno je rijedak, gotovo nepoznat, kod južno i sjevernoameričkih Indijanaca. I kod američkih Židova razmjerno je rijedak, što se poklapa s niskom zastupljenošću pušača i konzumenata alkohola.

Što se pak tiče razlike u pojavljivanju tumora hipofarinksa, ona varira od regije do regije. Visoka incidencija se bilježi u New Yorku (143 za muški spol), dok je u regiji Toronta samo 19 - 29 novootkrivenih oboljenja godišnje na 100.000 stanovnika (1,2,3,66).

### 1.1.2. SPOL I DOB

Laringealni rak je najčešći u muškaraca 6. i 7. dekade života (55 - 65 godina). Vrh incidencije također varira s obzirom na regije svijeta te razvijenost pojedinog područja. U pravilu, što je zemlja na višem tehnološko-socijalnom stupnju razvoja, pojava je češća u starijoj životnoj dobi, dok se u nerazvijenim državama Afrike i Azije javlja u mlađoj životnoj dobi s medijanom oko 50. godine (2,66).

U Japanu, gdje je i najviša prosječna životna dob, zastupljenost laringealnog raka je u 8. desetljeću. U adolescentnoj dobi i kod djece je izrazito rijedak. Vrlo mladi muškarci, višegodišnji pušači, mogu razviti nekeratinizirajući rak papilarnog tipa već u tridesetim godinama (1,2,74).

Nijedan oblik tumora, osim naravno spolno predodređenih, ne bilježi toliku "prednost" muškog spola. Ženska zastupljenost u malignim tumorima glave i vrata varira između 4% u Finskoj, 9% u Norveškoj i Švedskoj i 4,6 % u Hrvatskoj. Kada se uzmu u obzir samo laringealni tumori, omjer varira od 10:1 do 20:1 na strani muškog spola, no i tu se odnosi mijenjaju.

Nacionalni registar za rak u SAD-u 1960. bilježi odnos spolova 12:1, a već 70-ih godina 5:1.

Epidemiološki podaci se poklapaju i s porastom broja žena u ukupnoj pušačkoj populaciji. Do 35. godine života udio spolova u raku grla se bitno ne razlikuje, a već u 4. i 5. dekadi zastupljenost žena je 15 - 20 %. Podjednaka

zastupljenost u ranim 40-im godinama života za žene tumači se utjecajem trudnoće te hormonalnim učinkom na rast tumora.

Pojava raka larinksa mogla bi se svesti na dva zaključka:

1. Rijedak rak grla i grkljana u mladih nepušača, pogotovo žena, relativno je nepoznate i neobjašnjive etiopatogeneze.
2. Mnogo učestaliji rak regije glave i vrata u starijih osoba, osobito pušača, ima jasan uzrok u aeropoluciji, odnosno povezan je s pušenjem cigareta.

### 1.1.3. GENETSKI I NASLJEDNI UTJECAJI

Rak grla i grkljana nije uvijek povezan sa zagadjenjem i onečišćenjem životnog prostora. Od njega oboljevaju pušači, pasivni i aktivni, nepušači i umjereni pušači, a često i dugogodišnji okorjeli pušači nikad ne razviju bolest. Na eksperimentalnom modelu epitelnih stanica dišnog sustava sirijskog zlatnog zamorca istraživani su genetski i enzimski razlozi i sklonost oboljenju. Prisutnost enzima arylhydrocarbon hydroxilaze (AHH) ima stanovit uticaj na patogenezu razvoja tumora. Taj je enzim odgovoran za konverziju benzopyrena u epoxid, koji je dokazano kancerogen. Koncentracija tog enzima je genetski uvjetovana. Među oboljelima od laringealnog raka visok je udio onih s velikom koncentracijom AHH. Veća učestalost kod članova pojedinih obitelji nepušača može se racionalno objasniti jedino genetskom predispozicijom. Jednako tako u tih se oboljelih bolest javlja u ranijoj životnoj dobi i multifokalnog je tipa, pa čak dolazi do sinkronog, odnosno paralelnog, pojavljivanja zloćudnih bolesti raznih tipova (39,40,41).

Studije na jednojajčanim blizancima nisu pokazale veću učestalost od ostale populacije ili nisu objavljeni podaci. Iwamotova studija, rađena na 976 bolesnika, pokazuje da 56,1 % oboljelih od planocelularnog raka grla ima krvnog srodnika s istom bolešću u prvom ili drugom koljenu. U toj studiji je,

također, pozornost usmjerena na povezanost s tumorima želuca, koji su u Japanu i inače mnogo češći nego bilo gdje drugdje u svijetu.

Obitelji s tzv. "nasljednim sindromom raka" bilježe povećanu incidenciju laringealnog raka. Dokazana je i objašnjena povezanost po tipu dominantnog, autosomnog, hereditarnog gena, koji dovodi do mehanizama kancerogeneze u kombinaciji s egzogenim štetnim utjecajima.

#### 1.1.4. VITAMIN A I HORMONI

Utjecaj hormona na glas kao osnovnu funkciju grkljana vidimo kod eunuha, kastrata, mutacije u pubertetu te maskulinizacije žena kod hormonalnih promjena. Jedno je vrijeme hormonalni utjecaj na razvoj tumora larinksa bio vrlo aktualan, a i danas je kontroverzan. Ženski spolni hormoni spominju se kao zaštitnički, nasuprot testosteronu koji potiče razvoj tumora u grlu. Pokušaji liječenja hormonima nisu se pokazali uspješnima. Endrogeni stimuliraju rast muskulature larinksa, testosteron, konkretno, hipertrofiju skvamoznog epitela na glasnicama (1,3,24,66).

Žene s hipertrofijom muskulature i epitela larinksa imaju višu razinu androgena koja se može suzbiti antiandrogenom terapijom. Na sluznici larinksa i farinksa dokazani su hormonalni receptori (estrogenski i progesteronski). Bolesnice s planocelularnim rakom te regije imaju dokazanu virilizaciju, ranije ulaze u menopauzu i imaju muški tip alopacije. Također i muškarci s laringealnim rakom ranije ulaze u andropauzu. Ubrzan rast tumora u trudnoći ipak nije dokazan (34,60,183).

Od vitamina, epitelnu metaplaziju laringealnog raka mogu usporiti i modificirati vitamin i provitamin A. Derivati vitamina A koriste se empirijski kod liječenja epitelne hiperplazije glasnica (1,66).

## 1.2. PUŠENJE I ALKOHOLIZAM

Niti jedan etiološki faktor u nastanku raka grla i grkljana nije toliko istraživan kao pušenje cigareta, odnosno utjecaj nikotina. Epidemija pušenja počinje s krajem Prvoga svjetskog rata, kada je tridesetih godina zabilježen značajan porast u incidenciji raka pluća. Porast pojavljivanja laringealnog raka počinje dvadesetak godina poslije. Već tada se otkriva međusobna uzročno posljedična veza pušenja i raka sluznice dišnog i gornjeg probavnog trakta. Nikotin sam po sebi nije kancerogen, no zagrijan na nekoliko stotina Celzijevih stupnjeva oslobađa setar, koji pak sadrži aromatske hidrokarbonate koji su kancerogeni (3,24,34,183).

Najpoznatiji od tih aromatskih spojeva su methycolantren, benzopyren i benzantracen. Te supstancije na sluznici pušača stimuliraju mitoze, odnosno zadebljanje sluznice te razrjeđuju slinu. Produciraju se karcinogeni epoksidi koji kidaju veze dezoksiribonukleinske (DNK) i ribonukleinske (RNK) kiseline. Hoće li se i kada pokrenuti maligna alteracija zadebljalog i hipertrofičnog epitela s atipijama ovisi o genetskim faktorima, nedostatku vitamina te sigurno o još nekim utjecajima koji nisu potpuno jasni. Nitrozamin, spoj koji se oslobađa pri žvakanju duhana, također ima karcinogeni učinak.

Vrijeme koje je proteklo od početka pušenja i ukupan broj popušanih cigareta izravno su proporcionalni brzini nastanka tumora. Filteri kojima proizvođači duhana nastoje ublažiti štetne posljedice pušenja i smanjiti koncentraciju aromatskih ugljikohidrata smanjuju rizik od nastanka raka, odnosno on se pojavljuje nakon duljeg vremena ekspozicije. Prestanak pušenja dakako smanjuje rizik iz godine u godinu te je vrijeme proteklo od apstinencije pozitivan, prediktivan faktor u smanjenju rizika raka. Česti su i multipli i

sekundarni tumori različitih sijela gornjeg dišnog i probavnog trakta te visok postotak već zračenih bolesnika, strastvenih dugogodišnjih pušača, dobiva drugi, topografski neovisan epitelni zloćudni tumor.

Obiteljska pojava raka regije glave i vrata uvjetovana je genetski, supresijom zaštitničkih gena ili povećanom ekspresijom onkogeni.

Kahn navodi da pušači s više od 40 dnevno popušanih cigareta 13 puta češće razvijaju invazivnu formu pločastog raka, s ranim metastazama u regionalne limfne čvorove, od nepušača. Rizik smrti kod pušača u dobi od 54 - 64 godine je 6,9 puta veći, a u skupini od preko 65 godina rizik od smrti se penje na 8,99. Sve velike meta analize pokazuju da je rak larinksa izrazito rijedak u nepušača i na osnovi toga se može zaključiti da je to jedna od rijetkih malignih bolesti koja se može sigurno i primarno prevenirati. Također je jasna histološka slika pri razvitku raka nakon dulje ekspozicije duhanskome dimu. Hiperplaziju površnog epitela slijedi metaplazija, submukozni edem s infiltracijom upalnih stanica te površna keratinizacija epitela. Te promjene nisu strogo patognomonične i javljaju se u hiperplastičnim upalama nevezanim za pušenje. Blage razlike postoje po tipu keratinizacije koja je manje izražena u pušača lula i cigara (24,32).

### **1.3. ALKOHOL I RAK**

Etilni alkohol je poznat kao sredstvo uživanja u starim kulturama, ubikvitaran je u svim krajevima zemlje te svim civilizacijama i religijama osim islama. Čisti etanol ili etilni alkohol nije sam po sebi kancerogen, ali dugogodišnje pijenje alkoholnih pića povezano je s višom incidencijom u nastanku raka, osobito gornjeg dišnog te respiratornog područja. Pošto većina alkoholičara spada i u pušačku populaciju, ponekad je teško razlučiti što je veći

uzrok. No jedno je sigurno, a to je da je alkohol promovirajući odnosno potpomažući faktor u razvoju invazivne zloćudne bolesti.

Alkohol uzrokuje kemijskim putem direktno oštećenje na površini sluznice, deficit provitamina A (riboflavina) i oštećuje sintezu imunoglobulina. Slabija uhranjenost, smanjen unos svih potrebnih nutrijenata dovode do hipoevitaminoza, malnutricije, kaheksije organizma, a slabija higijena usne šupljine i loša saniranost zubala uzrokuju upalne procese koji zamagljuju rane simptome bolesti. Rak hipofarinksa, usne šupljine, jezika, nepca i bukalne sluznice mnogo je češći kod alkoholičara nego u apstinenata. Između 75 i 90% bolesnika sa supraglotičnim tumorom larinksa su svakodnevni konzumenti žestokih alkoholnih pića dok 60% svih laringealnih tumora otpada na dugogodišnje alkoholičare. Ako je s pijenjem alkohola povezano pušenje više od 20 cigareta bez filtera, rizik od smrti povećava se za još 2 - 3 puta.

Infekcija Epstein-Barr virusom može u pojedinih imunodeficientnih bolesnika izazvati laringealni karcinom, kao što postoje spekulacije o povezanosti Herpes simplex virusa i tumora na vratu. Papova virusi povezani su s razvojem juvenilnog laringealnog papiloma, no nije dokazana povezanost s kasnijim nastankom raka (1,3,66).



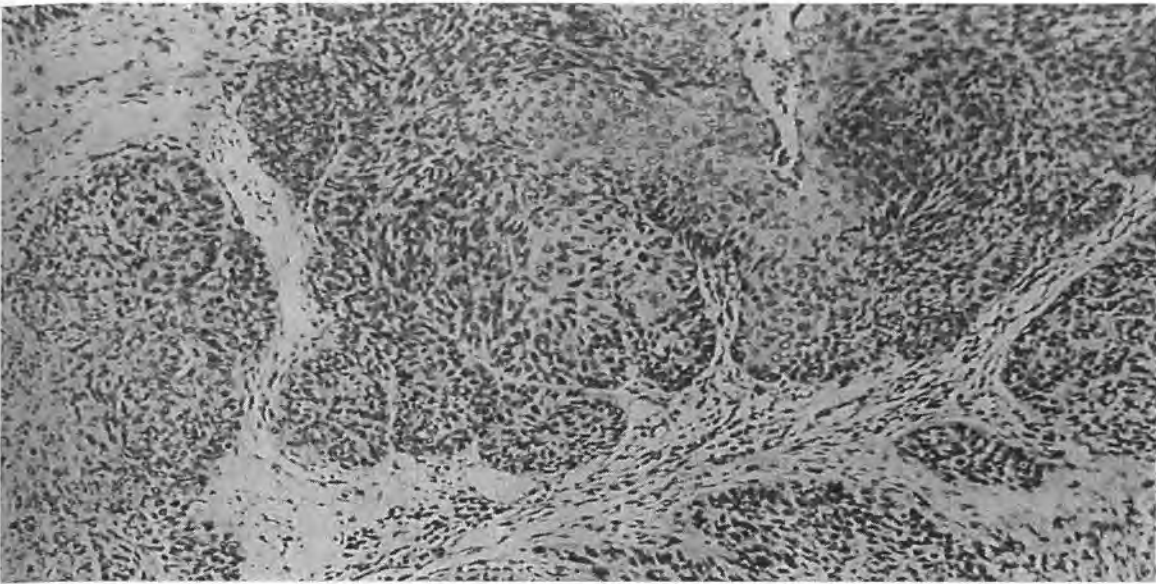
## 1.4. MORFOLOGIJA

### 1.4.1. PREKANCEROZE

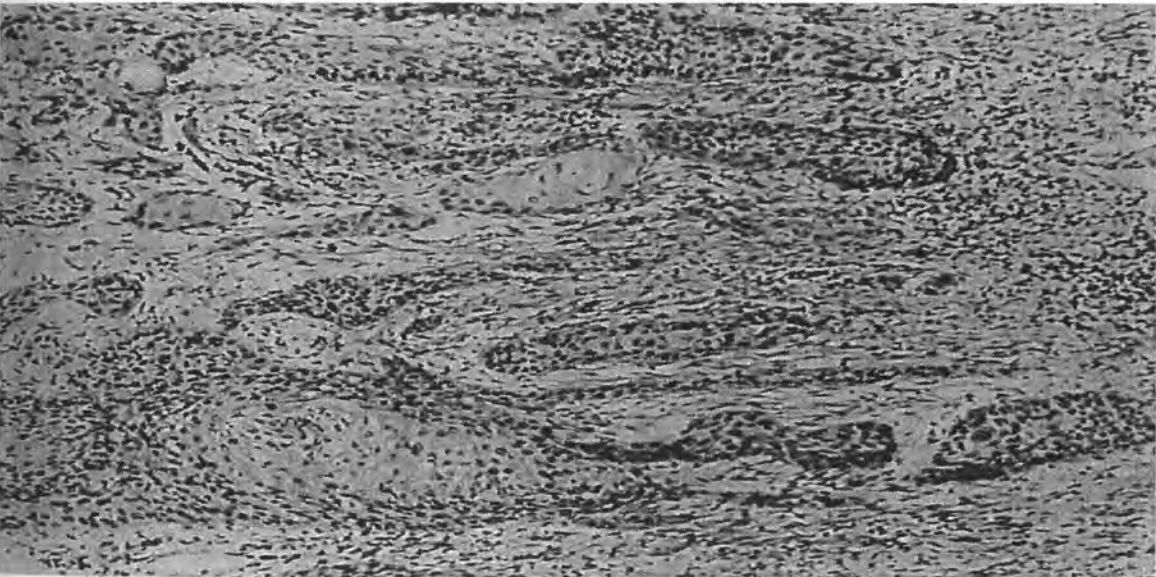
Sve abnormalnosti epitela koje još nisu pravi rak nazivamo prekancerozama. Širok je raspon i različita brzina nastanka raka nakon početne prekanceroze.

Na sluznici larinksa postoji nekoliko entiteta koji se makroskopski i mikroskopski razlikuju, kao što su veruke, papilomi i keratoze. Nekeratinizirajuće lezije su erytroplakija ili keratinizirajuća leukoplakija, ili samo zadebljanje sluznice zvano pachydermija. Sve te lezije su potencijalno maligne i treba ih klinički i morfološki pratiti i liječiti. Da bi se procijenila njihova maligna aktivnost i spriječio nastanak invazivnog raka, trebaju biti rano i potpuno uklonjene te analizirane serijom rezova. Uzimanje biopsije s tih uglavnom malih lezija te postavljanje dijagnoze raka in situ je nesigurno. Neposredno na mjestu uzimanja uzorka može biti invazivan rak (34,66,183).

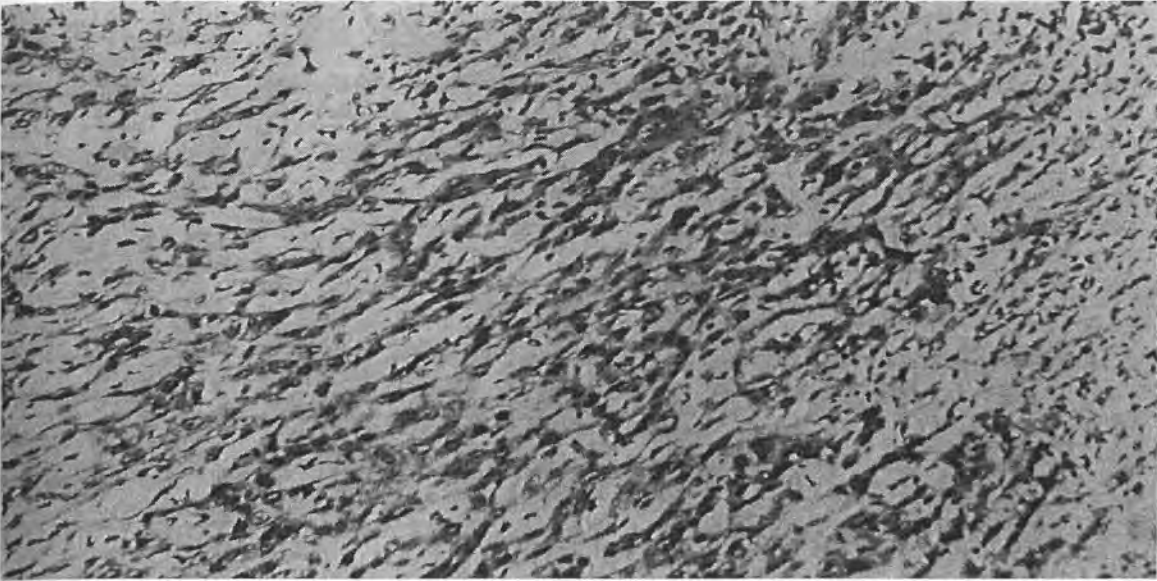
Od 1963. godine provodi se stupnjevanje histološke slike (gradus I - III) svih zloćudnih tumora. Jedina prava razlika od prvog do trećeg stupnja je prisutnost odnosno odsutnost atipije.



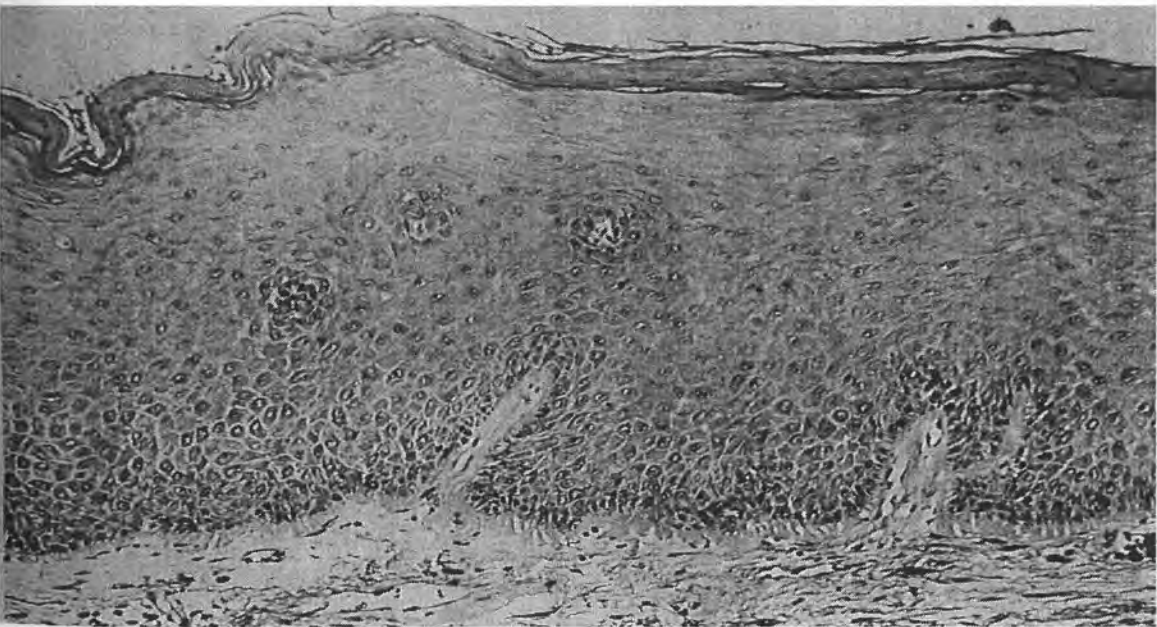
Slika 1. Srednje povećanje epitela sluznice usne niskog stupnja atipije  
(HE preparat) (66)



Slika 2. Srednje povećanje umjerenog tipa atipije stanica sa početnim  
karcinomom (ca in situ, HE preparat) (66)



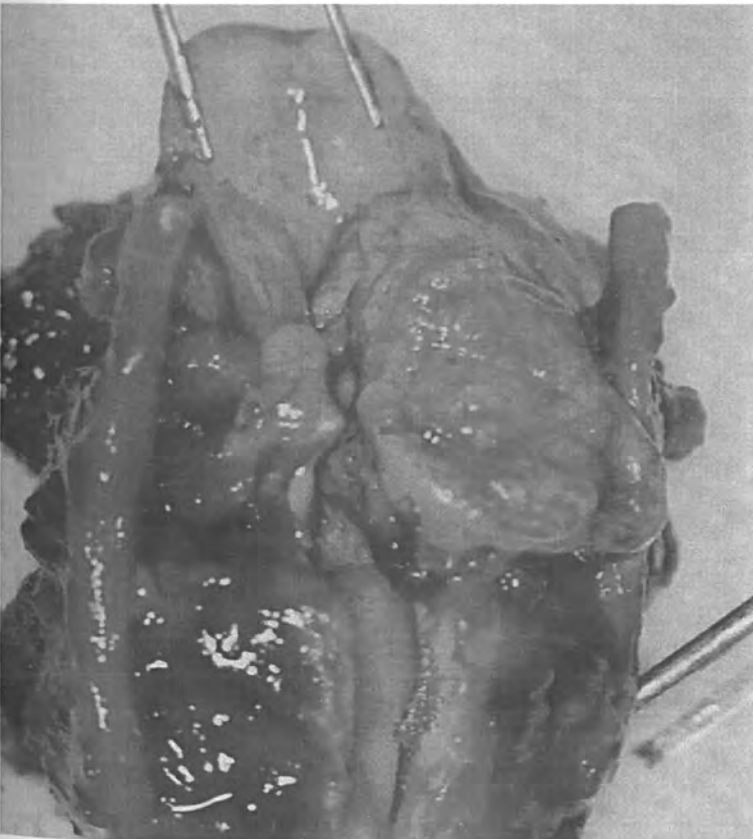
Slika 3: Veliko povećanje invazivnog pločastog raka sluznice usne šupljine  
(HE preparat) (66)



Slika 4: Keratinizirajući karcinom usnice, malo povećanje (HE preparat) (66)



Slika 5. Makroskopski izgled tumora hipofarinksa-epiglottis (66)



Slika 6. Makroskopski izgled tumora hipofarinksa-piriformni sinus (66)



Slike 7,8: Kožne metastaze  
laringealnog tumora (IV stadij)

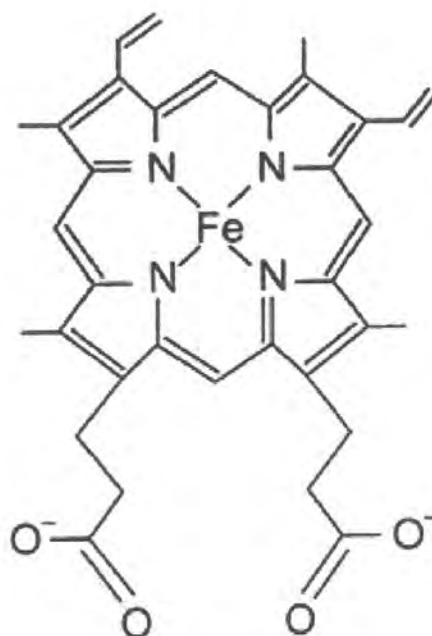
## 1.5. HEMOGLOBIN

### 1.5.1. DEFINICIJA

Hemoglobin je protein koji sadrži atom željeza i sastojak je eritrocita krvi u većine sisavaca i mnogih drugih životinja. Ljudski hemoglobin sadrži GLOBIN, apoprotein i 4 hem grupe koje su organske molekule s atomom željeza (13,14,16,33,123).



Slika 9: Trodimenzionalna struktura hemoglobina



Slika 10: Kemijska struktura hema

## 1.5.2. STRUKTURA

Molekula se sastoji od heterocikličnih prstenova poznatih kao porfirin, gdje je atom željeza vezan s kisikom. Tako vezano željezo i porfirin zovemo HEM, a pridodan globin je HEMOGLOBIN, metaloprotein odgovoran za transport kisika krvlju.

Postoje razne vrste i podvrste proteina koje sadrže u svojoj strukturi HEM, no hemoglobin je najpoznatiji i jedino on može transferirati molekulu kisika do svih stanica u tijelu (25,52,55,59).

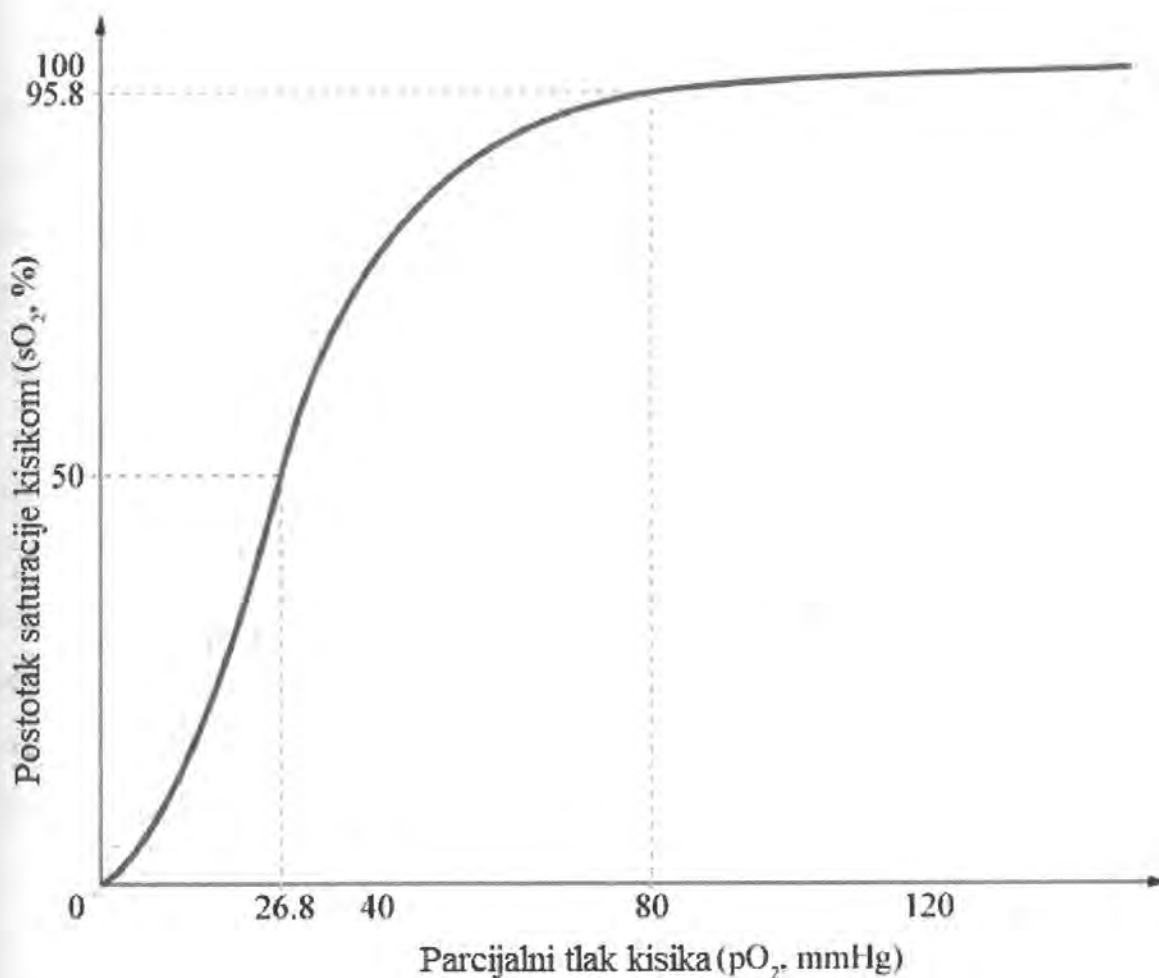
U odraslog čovjeka hemoglobin je TETRAMER, sastoji se od 2 alfa i 2 beta lanca vezana nekovalentnom vezom. Podjedinice su strukturalno jednake veličine i gotovo simetrične. Svaka subjedinica ima molekularnu težinu od oko 16.000 te molekularna težina iznosi oko 64.000. Također, svaka subjedinica hemoglobina sadrži jedan hem, tako da ukupna mogućnost vezanja iznosi 4 molekule kisika kod odrasle zdrave osobe. Kemijski prikazano vezivanje kisika izgleda ovako:

1.  $\text{Hb} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{HbO}_2$
2.  $\text{HbO}_2 + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{Hb}(\text{O}_2)_2$
3.  $\text{Hb}(\text{O}_2)_2 + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{Hb}(\text{O}_2)_3$
4.  $\text{Hb}(\text{O}_2)_3 + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{Hb}(\text{O}_2)_4$

### 1.5.3. VEZE I LIGANDI

U tetramerskoj formi normalnog zrelog hemoglobina veza s kisikom je alosterički regulirana i predstavlja složen ili kooperativan proces koji ovisi o saturaciji kisika u molekuli (126,127,128).

Krivulja vezivanja kisika na hemoglobin je sigmoidalna "S" oblika, što je prikazano na slijedećoj slici.



Slika 11: sigmoidna krivulja saturacije kiska u hemoglobinu



Afinitet hemoglobina za kisik opada kod prisutnosti ugljičnog dioksida i u uvjetima niskog pH. Kemijska reakcija koja se pritom odvija dovodi do stvaranja slabe ugljične kiseline koja disocira i oslobađa slobodan vodikov ion te na taj način zakiseljava krv (snizuje pH).

Hemoglobin može vezati protone i ugljični dioksid koji uzrokuje konformalne promjene proteina i promjene afiniteta prema kisiku. Protoni vodika se vežu na različite dijelove molekule hemoglobina i s ugljičnim dioksidom na alfa amino grupama stvaraju karbamate (47,51,54).

Nasuprot tom stanju, kada razina ugljičnog dioksida u organizmu i krvi opada, povećava se proporcionalno afinitet i mogućnost vezivanja kisika na molekulu hemoglobina ako za to postoje preduvjeti, kao što je dovoljan parcijalni pritisak kisika u okolini i uredna srčanožilna funkcija. Ta kontrolna mogućnost vezivanja kisika na hemoglobin definirana je i poznata kao Bohrov učinak.

Nažalost, molekule kao što su ugljični monoksid ili 2,3-diphosphoglycerat imaju daleko veći afinitet za molekulu hemoglobina od kisika. Kod osoba koje žive na visokim nadmorskim visinama, od preko 3000-4000 metara nad morem, koncentracija 2,3-diphosphoglycerata (2,3 DPG) u krvi je povišena te takve osobe isporučuju veće količine kisika stanicama čak i u takvim uvjetima smanjenog parcijalnog tlaka kisika u atmosferi. Fenomen je poznat kao heterotropni alosterički učinak.

Varijanta hemoglobina poznata kao Hb-alfa<sub>2</sub>-gama<sub>2</sub>, nađena kod fetusa, veže kisik jače od adultnog hemoglobina. Nakon smrti eritrocita (prosječno 120 dana), molekula hemoglobina se reciklira i metabolizira te u normalnim uvjetima hematopoeze ne dolazi do bitnijeg gubljenja željeza. Molekula hema metabolizira se do konačnog bilirubina, a izlučuje kroz bubrege i stolicu u

obliku urobilinogena i sterkobilina. Svaki porast vrijednosti metabolita ukazuje na poremećaj u razgradnji hemoglobina uslijed raznih uzroka.

Snizhen nivo hemoglobina sa ili bez smanjenog broja eritrocita vodi do simptoma znanih kao ANEMIJA. Najčešći uzrok anemije u Zapadnom svijetu je posljedica nedostatnog unosa željeza koji uzrokuje smanjenu sintezu hema te se i zove hipokromna anemija, odnosno mikrocitna uslijed manjeg volumena eritrocita. Drugi najčešći uzrok anemije je ona prouzročena pojačanom lizom, odnosno kraćim životom eritrocita te je karakterizira tipičan simptom ikterusa, odnosno hiperbilirubinemija (9,27,117).

Mutacija koja uzrokuje poremećaj sinteze globina uzrokuje poznate entitete kao što je anemija srpastih stanica i talasemija (152,155).

#### 1.5.4. NORMALNE VRIJEDNOSTI HEMOGLOBINA

Muškarci: 138-172 g/L (13,8-17,2 g/dl)

Žene: 121-151 g/L (12,1-15,1 g/dl)

Spolne razlike u normalnim vrijednostima su uzrokovana prisutnošću muškog spolnog hormona - testosterona koji potiče eritropoezu i sintezu hemoglobina kao i veću reapsorpciju željeza u gastrointestinalnom traktu.

Rasne raliike nisu znakovite, dok je kod osoba na pretežno biljnoj ishrani, kao što su vegetarijanci i makrobiotičari, nivo željeza kao i ukupan broj eritrocita te hemoglobina u pravilu niži zbog smanjenog unosa željeza , nego što je to kod osoba na mješovitoj prehrani.

Općenito, gornje vrijednosti hemoglobina su prihvaćene kao normalne u ljudi bijele rase, srednje životne dobi i mješovite prehrane, te su u korelaciji sa normalnim hematokritom. Više vrijednosti predstavljaju rizik nastanka tromboza i embolija i predmet su liječenja hematologa kao sindrom policitemije (125,126,127,147).

## 1.6. ANEMIJA KOD PACIJENATA S TUMORIMA GLAVE I VRATA

Tumori regije glave i vrata spadaju u heterogenu skupinu epitelijalnih tumora koji predstavljaju lokoregionalnu malignu bolest i kao takvi čine dobar model za razna pretklinička i klinička ispitivanja.

Tumorska hipoksija i anemija su česti pratitelji zloćudnih bolesti i javljaju se zbog raznih razloga. Otežan unos hrane kroz dulje vrijeme, nedostatak mnogih ili svih hranjivih sastojaka, dugotrajno liječenje koje negativno utječe na normalnu homeostazu dovode u konačnici do malapsorpcije i kaheksije. Zato su tumori glave i vrata idealan model za ispitivanje hipoksije i anemije povezane s radijacijskom terapijom. Studije s barokomorama i povišenim tlakom kisika te radiosenzibilizatorima hipoksičnih stanica dokazale su povoljan učinak na liječenje. Novija istraživanja pokazuju znakovito bolje rezultate preživljavanja, podnošenja terapije i kasnije pojave recidiva ili drugih relapsa bolesti kod bolesnika s urednim laboratorijskim nalazima, a to se posebno odnosi na normalnu razinu hemoglobina s urednom oksigenacijom kako zdravog tkiva tako i tumora (8,9,17,24,66).

U velikoj studiji iz Nizozemske na 626 oboljelih, analizirana je razina hemoglobina i učinkovitost liječenja zračenjem. Granična vrijednost iznosila je 13,5 g/dl za muškarce, a 12,0 g/dl za žene. Razina anemije je dokazana univarijantnom metodom analize kao vrijednost ispod zadane, dok su sve vrijednosti iznad propisane bile normalne. Praćena je dvogodišnja lokoregionalna kontrola koja je uz visoku značajnost ( $p \leq 0,00001$ ) pokazala 76% nasuprot 50% kontrole u korist skupine koja je imala urednu vrijednost krvnog hemoglobina (1,11,17,123).

Kao i prije terapije zračenjem, tako i nakon završetka liječenja hemoglobin se pokazao kao važan prediktivan faktor, koji ukazuje na dobro ili loše podnošenje terapije, ali i na ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*). *Karnofsky performance status* (KPS) kao najprihvatljivija procjena općeg stanja u onkologiji, pokazuje se također kao dobar prognostički faktor (123,128, 141,145,147).

KPS manji ili jednak 70 što se po ECOG stupnjevanju SZO-a poklapa sa stupnjem 0 i I, skraćuje vrijeme do pojave bolesti ali i ukupno preživljavanje te podnošenje zračenja kao modaliteta liječenja. Laka procjena općeg statusa tom metodom kao i kontrola laboratorijskih nalaza prije, tijekom i nakon zračenja od velike su koristi, jer supstitucijom eritrocita, faktorima rasta te drugim medikamentoznim metodama možemo još tijekom terapije utjecati na krajnji ishod. Više drugih, afirmativnih studija potvrdilo je vrijednost dobrog općeg stanja na krajnji ishod i dobrobit radikalnog liječenja većine zloćudnih oboljenja. Također u palijativnom liječenju, ukupno preživljavanje pokazuje rast kada se uz liječenje zračenjem (a tako i citostatskom terapijom) paralelno (konkomitantno, simultano) provodi potporna ili suportivna terapija ili ono što u stranoj terminologiji nazivamo "*best supportive care*" (BSC). Većina kliničkih ispitivanja treće faze učinkovitosti citostatske i druge onkološke terapije kao jednu od kontrolnih grana ispitanika, osobito u terminalnim fazama bolesti, uvodi skupine sa BSC-om. Razlika u preživljavanju izražena u mjesecima, kao i mjerila kvalitete življenja osnovni su parametri procjene ispitivane metode ili ispitivanog lijeka.

Korelacija razine krvnog hemoglobina sa stadijem bolesti već je desetljećima jasna.

Gotovo polovina bolesnika već u ranoj fazi liječenja, dapače i prije otkrivanja bolesti, manifestira određen stupanj anemije. Tri četvrtine bolesnika u terminalnoj fazi oboljenja pokazuju srednje tešku do tešku anemiju koja

zahtijeva korekciju supstitucije krvnih pripravaka ili u novije vrijeme faktora rasta (stimulatori eritropoeze).

## **1.7. INDEKS TJELESNE UHRANJENOSTI – BODY MASS INDEX (BMI)**

Na svijetu je sve više gojaznih ljudi. Prije ere automatizacije, u 19. i početkom 20. stoljeća gojaznost je bila znak pripadnosti bogatijem, privilegiranom sloju ljudi. Fizički poslovi u poljodjelstvu i manufakturi te u počecima industrijalizacije, kao i 10-satni radni dan, iziskivali su fizičke napore i ekscesivan gubitak energije.

Nepoznavanje antibiotika, danas svladane zarazne bolesti harale su i skraćivale životni vijek na ispod 50 godina u tada razvijenome svijetu. Slabi sveukupni životni uvjeti prouzročili su da većina radno aktivnog pučanstva, a i sveukupnog stanovništva, bude po današnjim mjerilima pothranjena. Iako se BMI kao indikator-pokazatelj uhranjenosti koristi zadnjih 20-ak godina, iz antropometrijskih pokazatelja znamo da je tadašnje stanovništvo bilo pothranjenije za 10 - 20 % nego danas (1,34,183).

Skraćivanjem radnog dana, tjedna i godine, poboljšanjem ishrane, razvojem medicine koja je iskorijenila mnoge infektivne bolesti, danas se susrećemo s dijametralno suprotnom pojavom. Više se na radnom mjestu ne gubi toliko energije, a industrijski proizvedena hrana, polugotova te brzo i lako pripremljena, zasićena nezdravim supstancijama, uzrokuje disproporciju između unosa i potrošnje energije te je rezultat tog disbalansa veliki postotak porasta tjelesne mase kod sve mlađe populacije u visokorazvijenim odnosno bogatijim zajednicama.

Porast tjelesne visine (sekularna akceleracija) unazad 30 godina pratio je i značajniji porast tjelesne mase, koju danas najjednostavnije zovemo debljinom ili pretilosti (1,3,123).

No i danas kronične bolesti, a osobito maligna oboljenja u svojoj terminalnoj fazi uzrokuju gubitak tjelesne mase, koji je u zadnjoj fazi ireverzibilan i nezaustavljiv. Približno 60% oboljelih od malignih bolesti manifestira pothranjenost u nekoj od faza liječenja, a u tome prednjače bolesti gastrointestinalnog trakta, plućne zloćudne bolesti, tumori glave i vrata. Slične podatke i korelaciju s fazom bolesti vidimo kod razvoja bolnog sindroma s organskim supstratom, ali i u sklopu paraneoplastičkog sindroma.

Tumori koji u najmanjoj mjeri uzrokuju gubitak na težini su rak dojke u žena i rak prostate kod muškaraca. Od tumora probavnog sustava u pothranjenosti u ranoj fazi bolesti ističe se rak želuca i gušterače, no to su i bolesti s najkraćim preživljavanjem u terminalnoj fazi.

Tumori glave i vrata, u koje spadaju tumori usne šupljine, jezika, ždrijela, početnog jednjaka, no i tumori usne i nepca ukoliko su lokalno uznapredovali, izazivaju umjeren gubitak tjelesne mase uslijed raznih razloga. Otežano hranjenje, gutanje, loše stanje zubala, no i pripadnost nižim socijalno ekonomskim slojevima, uzrokuju mršavljenje.

Kod početka liječenja 80% oboljelih svih stadija i oba spola pokazuje 10 - 20 % gubitka tjelesne mase, što se u prvim mjesecima liječenja zbog štetnih posljedica liječenja još smanjuje. Podaci iz sličnih ispitivanja povezanosti tjelesne mase i zloćudnih bolesti pokazuju da se oporavak općeg stanja javlja tek mjesec do dva nakon uspješnog završetka liječenja. Nuspojave koje se najčešće javljaju kao posljedica liječenja zračenjem javljaju se obično trećeg tjedna od početka liječenja, a traju 2 - 3 tjedna po završetku zračenja, koje traje prosječno 6 - 7 tjedana.

Za ta dva kritična mjeseca bolesnik se mora podvrgnuti posebnoj higijensko dijetetskom načinu prehrane i života. Visokokalorična, posebno

pripremljena ishrana, mnogo tekućine, vitamina i minerala uz pojačanu higijenu iziskuju vrijeme i materijalna sredstva te dobru educiranost, koju prosječan bolesnik ne posjeduje.

Svi ti razlozi i uzroci dovode do većeg ili manjeg stupnja pothranjenosti, koji u konačnici rezultira slabijim rezultatima liječenja, ali i povećanim morbiditetom i mortalitetom nego kod drugih interkurentnih bolesti. Neregulirane endokrine bolesti (diabetes), kardiovaskularne i cerebralne bolesti, uznapredovale ateroskleroze uzrokuju povećan rizik smrtnosti nasuprot "zdravoj" populaciji iste životne dobi, spola i socijalno-ekonomskog statusa.

Pothranjenost i malnutricija mogu se spriječiti i/ili odgoditi pravodobnim procedurama i zahtjevima, koji se u našim uvjetima provode sporadično.

Postavljanje nazogastrične sonde ili privremene gastrostomije, da bi se nastavio enteralni, prirodni put prehrane, u Sjedinjenim Američkim Državama je procedura u oko 50% slučajeva tijekom liječenja takvih bolesti. U našem bolesničkom materijalu gastrostomija i nazogastrična sonda (NGS), apliciraju se u svega 2 - 3% bolesnika i to obično u terminalnoj ireverzibilnoj fazi, a ne preventivno, prije započetog liječenja. Uzrok tomu je i nedovoljna educiranost bolesnika, koji nerado pristaju na takve privremene zahvate iako se preporučuju.

Ako je zračenje poslijeoperacijsko, što je u 85% slučajeva u ovome ispitivanju, oporavak je produljen te često još nedovoljno oporavljeni bolesnici započinju liječenje zračenjem.

Moderan pristup liječenju zloćudnih tumora glave i vrata zadnjih se dvadesetak godina promijenio te se u cilju bolje lokoregionalne kontrole bolesti u II. i III. stadiju liječi konkomitantnom terapijom – kemoiradijacijom (88,89,90,110,111). Takav modalitet liječenja ima visoku toksičnost, kako lokalnu (mukozitis) tako i opću koja se manifestira kroz mučninu, alopeciju, neutropeniju te najozbiljniju febrilnu neutropeniju (1,3,144,145).

Stara grčka poslovice kaže da moramo umrijeti, ali da ne moramo umrijeti gladni i u bolovima. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je u zadnjoj dekadi prošlog stoljeća proklamirala oslobađanje od bolova snažnim medikamentima za sve bolesnike, uvodeći renesansu u opijatskoj analgeziji u neizlječivih bolesnika.

Iako se to, jasno, nije dogodilo, ipak su postignuti pozitivni pomaci u poimanju jakih karcinomskih bolova pa bi se takva akcija mogla pokrenuti i u vezi pothranjenosti.

Jednostavna formula za izračun te mogućnost jednostavne procjene uhranjenosti opće je prihvaćena kao smjernica u medicinskim ispitivanjima takve vrste.

$$\text{BMI} = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{kvadrat tjelesne visine (metar na kvadrat)}$$

- |                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| 1. pothranjenost        | - BMI ispod 18    |
| 2. normalna uhranjenost | - BMI od 19 do 24 |
| 3. preuhranjenost       | - BMI od 24 do 28 |
| 4. gojaznost (obesitas) | - BMI preko 29    |

tablica 1. Prikaz raznih stadija uhranjenosti kroz BMI



U usporedbi sa zdravom populacijom istih dobnih i spolnih osobina bolesnici s zloćudnim tumorima glave i vrata imaju u prosjeku 15 - 20% niži BMI.

U slučaju tumora gastrointestinalnog trakta (želudac i gušterača) gubitak je još veći (i preko 30%), kao i kod tumora pluća - entiteta nemalih stanica (NSCLC).

Studije preživljavanja (engl. *overall survival- OS*) nedvojbeno pokazuju povezanost s općim stanjem, kojeg svakako u velikoj mjeri određuje stupanj tjelesne ishranjenosti, a korelira također s općim *statusom bolesnika (Karnofsky indeks)* (138,139,141).

<b>Karnofsky index</b>	
100	Normalni život, nema znakova oboljenja
90	Minimalni znaci oboljenja, potpuna samostalnost
80	Povremeni i manji znaci bolesti, blagi problemi pri normalnim aktivnostima
70	Onemogućen normalan, aktivan život
60	Potrebna tuđa stručna pomoć koja omogućuje normalan život
50	Česta i značajna stručna pomoć je potrebna
40	Ograničena pokretnost i potreba stalne medicinske pomoći
30	Vrlo teško zdravstveno stanje, česte hospitalizacije iako smrt još izbježna
20	Konstantna hospitalizacija potrebna, bez pomoći život onemogućen
10	Nepovratno oštećenje životnih funkcija, smrt neizbježna
0	Smrt

Tablica 2: Karnofsky Index s opisnim stanjem i dekadnom raspodjelom od punog zdravlja do smrti

## **1.8. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA MALIGNIH BOLESTI**

### **1.8.1. MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA BOLESTI- MKB-10 (DESETA REVIZIJA)**

Morfološke šifre proizašle su iz drugog izdanja međunarodne klasifikacije bolesti - MKB-10. Morfološke šifre imaju šest znamenki. Prve četiri određuju histološku vrstu, peti je broj šifra za ponašanje tumora (dobročudni, zloćudni, in situ, metastatski...), šesti je broj šifra za stupnjevanje ili diferencijaciju solidnih tumora, a takođe je šifra i za limfome i leukemije.

#### **DETALJNO ŠIFRIRANJE TUMORA REGIJE GLAVE I VRATA (C00-C14)**

C00 - Zloćudna novotvorina usne. Od C00.0 - C00.9 različite lokalizacije gornje i donje usne te komisure usana i nespecifičnih sijela

C01- Zloćudna novotvorina baze jezika, fiksirani dio jezika, stražnja trećina.

C02 - Zloćudna novotvorina ostalih dijelova jezika, kao što je vršak, lateralni rub, prednja trećina i ostali nespecifični dijelovi jezika od C02.0 - C02.9.

C03- Zloćudna novotvorina desni (gingive) od C03.0 - C03.9.

C04 - Zloćudna novotvorina dna usne šupljine (C04.0 - C04.9).

C05 - Zloćudna novotvorina nepca, tvrdog i mekog, te preklapajuće lezije i nespecifične lokalizacije (C05.0 - C05.9).

C06 - Zloćudna novotvorina ostalih nespecifičnih dijelova usne šupljine, kao što su obraz, vestibulum, retromolarno područje (C06.0 -C06.9).

C07- Zloćudna novotvorina parotidne žlijezde (zaušna slinovnica).

C08- Zloćudne tumore ostalih velikih žlijezda slinovnica, kao što su submandibularna i sublingvalna slinovnica (C08.0 - C08.9).

C09 - Zloćudna novotvorina krajnika odnosno tonzile (C09.0 - C09.9).

C10- Zloćudna novotvorina orofarinksa, uključuje novotvorine valemule, epiglotisa, lateralne strane i stražnje strane orofarinksa (C10.0 - C10.9).

C11- Zloćudna novotvorina nazofarinksa uključuje razne dijelove zida nazofarinksa (C11.0 - C11.9).

C12 - Zloćudna neoplazma piriformnog sinusa kao poseban entitet tumora hipofarinksa s lošijom prognozom.

C13 - Zloćudna novotvorina hipofarinksa, bez piriformnog sinusa uključuje šifre od C13.0 - C13.9

C14 - Nedovoljno dobro definirani tumori regije usne, usne šupljine i ždrijela, gdje se šifriraju tumori laringofarinksa i Waldeyerovog prstena. (C14.0 - C14.8)

U ovu se šifru mogu svrstavati i izrazito veliki tumori koji zahvaćaju više anatomskih regija, a da se ne zna primarno ishodište odakle se tumor na susjedne regije proširio.

C32 -Zloćudna novotvorina larinksa

## 1.9. RADIOAKTIVNOST

### 1.9.1. POVIJEST

Radijacija je oduvijek snažno utjecala na evoluciju i svekolike promjene Zemlje. Postoji zasigurno od postanka svemira i danas nije ništa novo i nepoznato. Razvojem tehnoloških znanosti radijacija je postala nezaobilazna i neizbježna kategorija u našim životima, ali katkad i opasan čimbenik.

Umjetna, tzv. tehnološka radijacija ili zračenje multiplicira se svake godine i ima eksponencijalni rast. Ta umjetna radijacija, stvorena ljudskom rukom, u velikoj se mjeri koristi u modernoj medicini, ali njezinu štetnost ne možemo izbjeći u svakodnevnom životu, npr. pri letenju na velikim visinama.

Otkad je prije 100 godina W. K. Röntgen otkrio nepoznate zrake s posebnim svojstvima prodora kroz krute tvari, zacrnjujući fotografsku ploču kao prepreku, mnogo se toga dogodilo. Prvotno ih je nazvao X zrakama, a nakon postupnog primjenjivanja, ponajprije u medicini, prozване su po svome pronalazaču (3,6,24).

Profesor Freund ih je prvi put demonstrirao na medicinskom fakultetu u Beču te prikazao gubitak dlaka na pigmentiranom madežu.

Za 20. stoljeće se s pravom može reći da je stoljeće rendgenskih zraka. Paralelno s tim pronalaskom, 1898. godine Becquerel je izveo prvi javni i objavljeni eksperiment s 200 mg radija u svome džepu, notirajući crvenilo kože kao biološku posljedicu. Znanost i čovječanstvo se upoznaju s pojmom prirodne radioaktivnosti.

Ranih godina prošlog stoljeća Ribondeau i Bergonie dolaze do zaključka da je osjetljivost na zračenje veća u nekih tkiva od drugih. Na tome opažanju zasniva se jedan od osnovnih postulata moderne radioterapije koji uvažava

različitu radiosenzibilnost i koji je osnova za razumijevanje biološkog odgovora tkiva i vrste frakcioniranja (1,3,24,47,53,93,94).

Od 1912. pa do početka Drugoga svjetskog rata razvojem znanosti i tehnologije, osobito u Europi, potvrđuje se iznimna važnost kisika u tkivu koje se zrači. Počinju eksperimenti s barokomorama, kemijskim sredstvima za radiosenzitiranje te radioprotektorima zdravog tkiva. Brzorastuća tkiva tumora, ali i normalne stanice krvotvorne moždine te epitel kože i sluznice izrazito su osjetljivi na zračenje. Potrebne su male doze zračenja da ubiju i zdrave stanice germinatelnog epitela, kako zdravog tako i bolesnog.

Eksperiment na štakorima u Parizu 20-ih i 30-ih godina pokazuje da se životinja može sterilizirati bez kožne reakcije, osobito ako se ukupno aplicirana, odnosno apsorbirana doza podijeli u više frakcija u određenim vremenskim razmacima. Tim se eksperimentom postavlja moderna osnova za poimanje hiperfrakcioniranja (1,3,24,169,185).

Paralelno s razvojem X zraka, proučavanjem prirodne radioaktivnosti razvija se i brahiterapija, koja podrazumijeva približavanje izvora radioaktivnog ionizirajućeg zračenja što bliže samome tumoru, štiteći preostalo zdravo tkivo, jer se uvidjelo da s udaljenošću od izvora zračenja, doza pada u kvadratnom omjeru.

Pariški i Manchester sustav brahiterapije razlikuju se u snazi i u brzini predavanja doze u okolinu i našli su svoje mjesto u liječenju raka maternice. Razvoj dozimetrije *in vivo* i *in vitro* uspio je željenu, visoku dozu aplicirati u homogenoj, kancericidnoj raspodjeli.

Pedesetih godina prošlog stoljeća rudnici urana postaju strateško bogatstvo zbog proizvodnje nuklearnog oružja, no ta tehnologija se primjenjuje i u medicini. Ekspanzija kobaltnih bombi i razvoj prvih linearnih akceleratora te visokovoltaznih rentgenskih uređaja otvaraju novo poglavlje u liječenju malignih oboljenja.

Prvotno oduševljenje uspjesima u eradikaciji osobito manjih tumora radioaktivnim zračenjem splasnulo je ubrzo nakon vidljivih posljedica nakon nuklearnih eksplozija u Japanu.

Epidemija leukemija i drugih zloćudnih oboljenja desetak godina nakon ozračivanja preživjelima je značila dugo umiranje. Razumijevanje bioloških učinaka ekscesivnog ozračivanja, kako slučajnog tako i medicinskog, dalo je okvire u zaštiti oboljelih i osoblja koje radi s takvim uređajima i materijalima.

## 1.9.2. FIZIKALNA OSNOVA

Pojam radioaktivnosti podrazumijeva izazivanje ionizacije u stanici odnosno tkivu nakon apsorpcije dovoljno energije. Elektronski omotač atoma postaje nestabilan i dolazi do nekontroliranog preskakanja iz orbita, što u krajnjoj mjeri izaziva ekscitaciju, odnosno kemijsku nestabilnost. Ako je energija koju doza zračenja proizvede dovoljno velika da izazove izbacivanje pojedinih elektrona iz svojih orbita, takvo zračenje zovemo ionizirajućim.

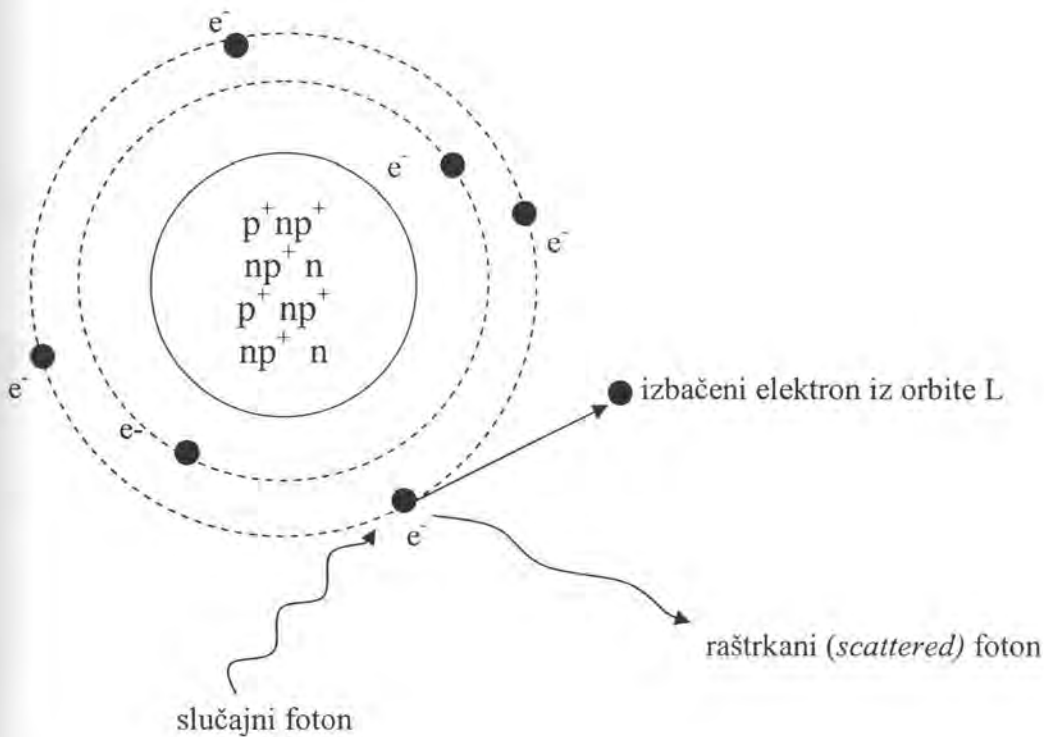
Što je energija, odnosno doza, veća nestabilno postaje sve više elektrona u svojim ljušturama koje imaju svoje energetske nivoe. Izbacivanjem elektrona u orbitama bližim jezgri atoma s većim energetskim potencijalom, atom se više destabilizira. Manje energije ne mogu izbaciti elektrone ili ih izbace samo privremeno pa takva zračenja zovemo neionizirajućim. Takva su zračenja na primjer radiovalovi, svjetlost, mikrovalovi... (1,3,6,7,24).

Minimalni napon odnosno energija potrebna za destabilizaciju atoma je 33 eV i ona se troši na kidanje kemijske veze jezgre i elektrona.

### 1.9.3. ELEKTROMAGNETSKO ZRAČENJE

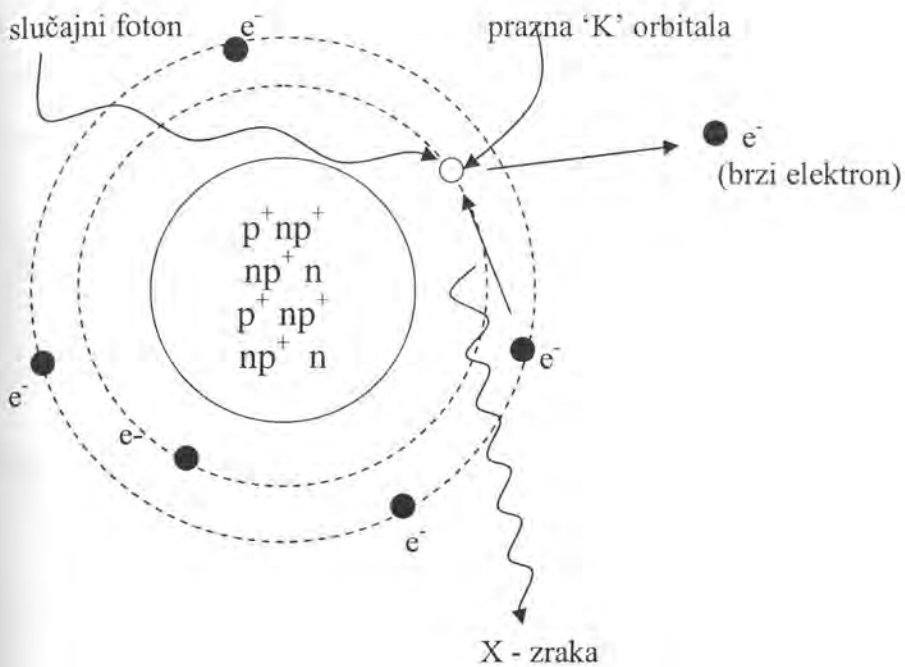
X i gama zrake (prirodni radioaktivitet) nisu same po sebi radioaktivne. Tek apsorpcijom u živome tkivu izazivaju učinke. Predaju energiju brzokružecim elektronima, Comptonovim efektom, stvaranjem fotoelektričnog učinka i pozitronskih parova.

#### Comptonov efekt



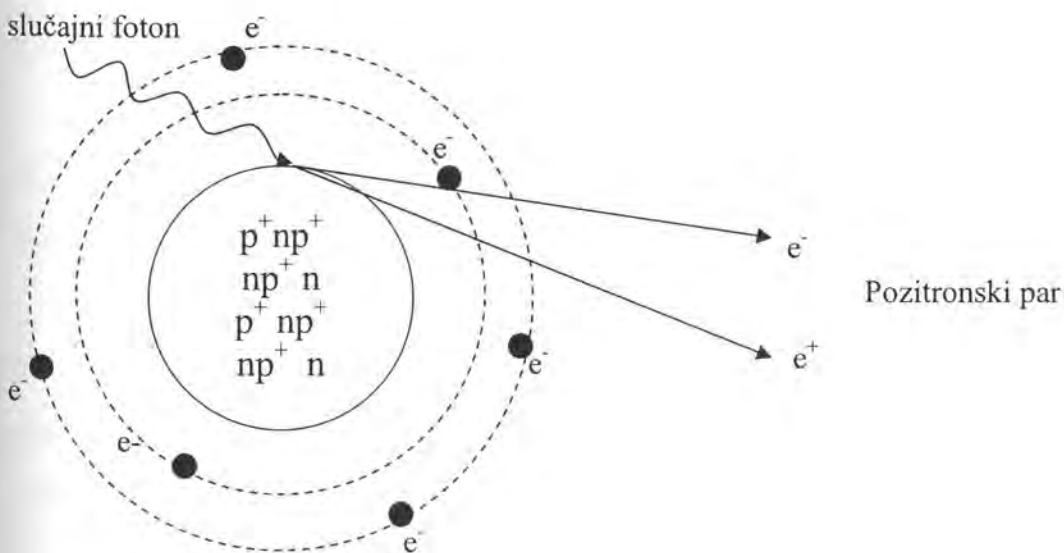
Slika 12. Izbacivanje vanjskog elektrona fotonom - ionizacija Comptonovim učinkom

## Fotoelektrični efekt



Slika 13. Pokazuje shematizirano fotoelektrični učinak

## Proizvodnja parova



Slika 14. Stvaranje elektronskih i pozitronskih čestica



Shvaćanjem bioloških učinaka i razvojem spektrografije utvrdilo se da su zrake prirodnog radioaktiviteta, nazvane gama zrakama, nastale u jezgrama nestabilnih atoma teških elemenata, zapravo istih karakteristika kao i umjetne zrake dobivene ubrzanjem elektrona u vakuumskoj cijevi nakon udara u metalnu zapreku. Nazvane su zajedničkim imenom - elektromagnetsko zračenje.

#### 1.9.4. IONIZIRAJUĆE ČESTICE

Osim spomenutih valova koji nemaju svoju masu otkrivena su i zračenja česticama.

Takva zračenja koriste elektrone, pozitrone, pi mezone, neutrone, visokoenergetske ione.

Elektroni predstavljaju negativno nabijene čestice male mase koje se kreću gotovo brzinom svjetlosti, a produciraju ih u medicinske svrhe linearni akceleratori i betatroni.

Protoni su pozitivno nabijene čestice mase 2.000 puta veće od elektrona i shodno tome sporije i trome, ali koje zahvaljujući svojoj masi izazivaju veću ionizaciju, odnosno štetu, pri prolasku kroz biološki medij.

Alfa čestice su jezgre helija s dva protona i dva neutrona. Fizikalno se ponašaju kao i protoni i ne prodiru duboko u tkivo, bez obzira na golemu energiju.

Neutroni imaju masu sličnu protonima, ali nisu električno nabijeni i u polariziranom mediju ponašaju se neutralno. Stoga se ne mogu producirati u akceleratorima, nego nastaju prirodnim tijekom raspada teških radioaktivnih jezgri.

Negativni pi mezoni imaju masu 273 puta veću od elektrona. Nastaju kompleksnim procesima u akceleratorima energije od 400 do 800 MeV-a. Biološki se ponašaju kao tromi elektroni.

Teški ioni su jezgre elemenata kao što su ugljik, neon, argon i silicij, a kao ogoljele jezgre moguće ih je eksperimentalno proizvesti u svega nekoliko akceleratora u svijetu. Zahtijevaju napon od više stotina tisuća ili milijuna volti i nemaju primjenu u medicini.

### 1.9.5. TERAPIJSKO ZRAČENJE

Kada x ili gama zrake prolaze kroz biološki medij, pretvaraju se u kemijsku energiju i toplinu. Fotoni su nositelji energije elektromagnetskih valova i gibaju se u pravilu pravocrtno. Kad naiđu na prepreku, dolazi do djelomične resorpcije ali i dijelom do ogiba, skretanja s prethodnog smjera kretanja. To raspršenje zove se sekundarno zračenje i ima iste karakteristike kao i primarno, samo manje energije. Što je medij, kroz koji prolazi zraka, odnosno foton ili čestica, sazdan od atoma i molekula višeg atomskog broja, apsorpcija će biti veća. Također, što je energija valova ili čestica veća, to će raspršenje biti manje, a prodornost dublja. Promjenom napona u katodnoj cijevi postićemo bolje učinke u dublje smještenim parenhimnim organima. Izodoznu krivulju prodora u dubinu koristimo pri odabiru energije za tkiva koja želimo medicinski ozračiti, što je bitno pri izradi izodoznog plana zračenja (1,3,24,34).

### 1.9.6. PRIRODNI RADIOAKTIVNI ELEMENTI KOJI SE KORISTE U MEDICINSKOM OZRAČIVANJU

Radioaktivni kobalt je u Europi i svijetu najčešće korišten prirodni radioaktivni izvor, jer ga ima najviše, najisplativiji je obzirom na vrijeme poluraspada i spektar energije gama zračenja. Ostali elementi kao jod, zlato i iridij koriste se više u intersticijskoj brahiterapiji (1,4,24).

RADIOAKTIVNI ELEMENT	POLUŽIVOT	ENERGIJA RASPADA (MeV/MV)
Cezij ( $^{137}\text{Cs}$ )	30 godina	0,66
Zlato ( $^{198}\text{Au}$ )	2,7 dana	0,41
Iridij ( $^{191}\text{Ir}$ )	74 dana	0,34
Kobalt ( $^{60}\text{Co}$ )	8 godina	1,25
Radium ( $^{226}\text{Ra}$ )	1620 godina	1,20
Jod ( $^{125}\text{I}$ )	60 dana	0,027

Tablica 3: važni radioaktivni elementi, energije i poluživot raspada.

Uređaji koji su korišteni u ovom ispitivanju su kobalt bomba i Siemensov linearni akcelerator energije fotona od 6 MV

### 1.9.7. MJERENJE DOZE I ZRAČENJE

Kvantifikacija i dozimetija, odnosno točno praćenje doze i brzine doze u tkivu, značajna je jer o njoj ovise biološki učinci. Godinama je jedinica za dozu zračenja bila rad. Definirana je kao apsorbirana energija od 100 erga po gramu

(3,4,24). Promjenom klasifikacije i nomenklature jedinica je zamijenjena grejem (1 džul po kilogramu energije).

Dozu možemo mjeriti direktno, mjerenjem temperature tkiva koje prima ozračivanje. To je moguće u svega nekoliko eksperimentalnih centara u svijetu, jer stotine greja podižu temperaturu tkiva za stotinku Celzijevog stupnja. Za praktičnu, dnevnu upotrebu koriste se ionizacijske komore s plinom koji mijenja kemijska svojstva nakon ozračivanja. Okružene su materijalom sličnim biološkom tkivu. Osjetljiv instrument mjeri stupanj napona izazvan ionizacijom plina u komori, a može se zbog svojih malih dimenzija umetati u živo tkivo i tako obavljati in vivo mjerenje.

Kako je ranije rečeno, radi vrste zračenja, odnosno zračenja raznim česticama, ista doza u istome tkivu ne prouzročuje isti biološki učinak.

Relativni biološki efekt (RBE) je različit za razne vrste zračenja. Čestice na svome putu, koji je kratak, uvjetno rečeno, učine više biološke štete od fotona elektromagnetskog zračenja, dok su zrake prodornije, proporcionalno naponu i brzini, a obrnuto proporcionalne svojoj valnoj duljini.

## 1.10. BIOLOŠKA OSNOVA RADIJACIJE

Najosjetljivija struktura pri prolasku i apsorpciji ionizirajućeg zračenja kroz biološko tkivo je svakako stanica sa svojim genetskim aparatom – DNA, ali i membrana stanice.

X i gama zrake uzrokuju stvaranje brzih slobodnih elektrona, a pri prolasku neurona stvaraju se druge sekundarne čestice kao što su alfa čestice, protoni i drugi teški dijelovi jezgre, proporcionalno s naponom i brzinom te količinom primarnih čestica.

Radiološko-kemijsko oštećenje je dakle određeno mnogim faktorima, a može biti primarno, direktno, ili ono nastalo produkcijom sekundarnih visoko aktivnih radikala.

Pojam LET (engl. *linear energy transfer*) označava “štetu” pri prolasku zračenja kroz živi materijal po jedinici duljine i veći je kod sporih čestica kao što su protoni i neutroni, no one imaju mali domet u tkivu i brzo se zaustave, odnosno resorbiraju. Nasuprot njima mali LET imaju elektromagnetska zračenja, x i gama zrake, obrnuto proporcionalno njihovoj valnoj duljini ( $\lambda$ ). Slobodni radikali, od kojih je najvažniji slobodni kisik, imaju kratko vrijeme trajanja, otprilike 0.00005 sec., što je opet mnogo kraće od interakcije tih istih slobodnih radikala s atomima i molekulama u okruženju (3,7,24).

### 1.10.1. KRIVULJA PREŽIVLJAVANJA STANICA

Krivulja preživljavanja stanica pokazuje obrnutu proporciju s apsorbiranom dozom radijacije.

Ona ponajprije pokazuje koloniju stanica koje se reproduciraju, odnosno reintegriraju ili su u vrijeme radijacije bile u refraktornoj fazi.

U eksperimentalnom modelu lako je prikazati osjetljivost bilo kojeg tumora. Krivulje stanice sisavaca dobro su poznate kao i malignih tkiva i imaju karakterističan oblik (slika 14, dolje).

Frakcija preživjelih stanica predstavlja eksponencijalnu funkciju doze zračenja te se može prikazati jednadžbom 1.0. Na osnovi alfa i beta konstanti (karakteristične za brzo odnosno kasno reagirajuća tkiva) izračunava se doza potrebna za smrt svake pojedine vrste stanica odnosno tkiva.

Oštećenja na tkivima se mogu manifestirati kao rana i kasna. Tkiva koja reagiraju ranim reakcijama su stanice epitela kože i probavnog trakta, germinativne stanice i stanice koštane srži.

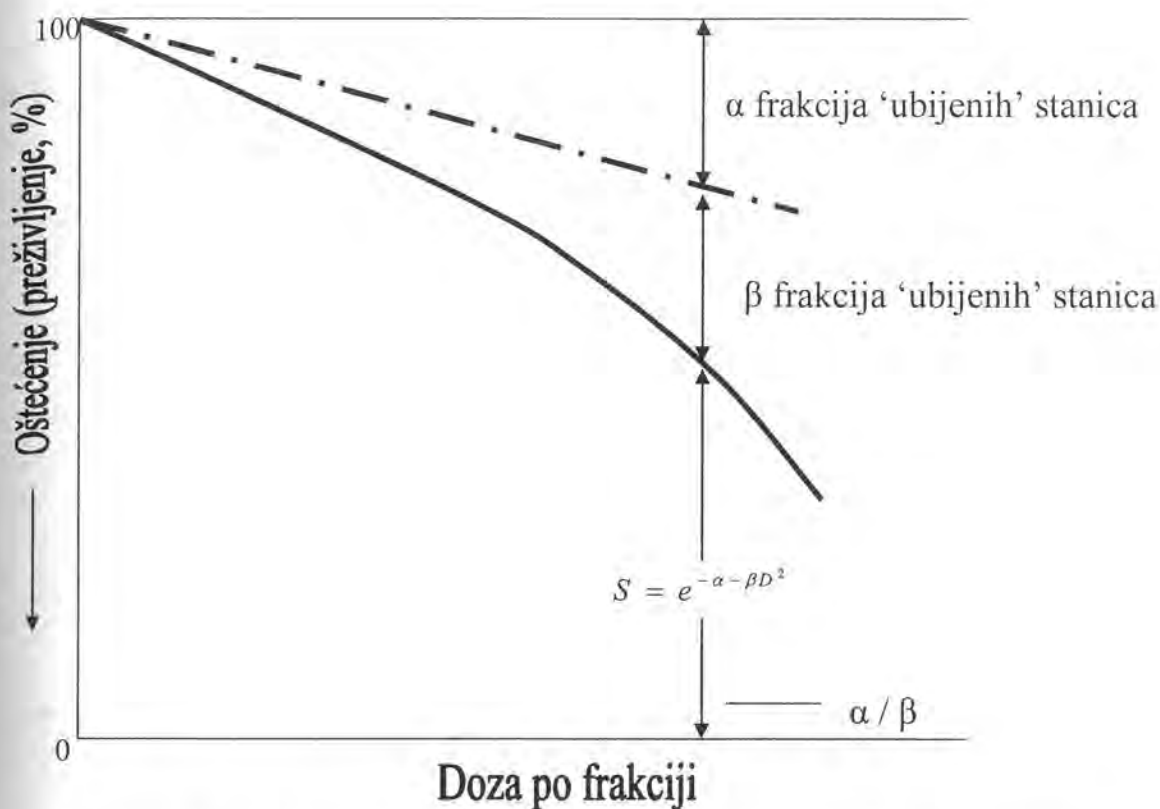
Kasno odzivna tkiva su miškulatura, živčevlje te neki parenhimni organi kao bubrezi i jetra.

Tako, na primjer, rodica, uterus i žučnjak toleriraju 100 puta veću dozu radijacije od npr. leće, gonada ili koštane srži.

$$S = \left( \frac{e}{\alpha D - \beta D} \right)^2$$

JEDNADŽBA 1

gdje je S frakcija preživjelih stanica, D doza, a  $\alpha$  i  $\beta$  konstante



SLIKA 15: Preživljenje stanica u odnosu na apsorbiranu dozu zračenja

### 1.10.2. UČINCI NA TUMORSKOM TKIVU

U pravilu, tumorske stanice su osjetljivije od tkiva od kojeg potječu. Da tome nije tako, radioterapija ne bi ni postojala. U pojedinim fazama staničnog ciklusa osjetljivost na radijaciju je povećana, ali zdravo tkivo ima ugrađene mehanizme autoreparacije između dvije doze zračenja, a tu sposobnost tumorsko tkivo nema. Ograničavajući čimbenik u radioterapiji je hipoksija dijela tumora zbog brzog rasta. Neoangiogeneza, stvaranje šantova u tumoru te brza nekroza dijela tumora, poradi kompresije žilja, uzrokuju da dio tumora ostaje hipoksičan. Takve hipoksične stanice su neosjetljive na ionizirajuće zrake, kao i

na druge agense, npr. citostatike, te predstavljaju glavni razlog neuspjeha zračenja (26,28,29,56).

I pojedine vrste zloćudnih stanica razlikuju se po svojoj osjetljivosti, a ne samo po stupnju oksigenacije.

I zdrave stanice, kao i bolesno promijenjene imaju karakterističan sigmoidni oblik.

Krivulja pokazuje razliku, odnosno radiosenzibilnost, odnosno terapijski indeks ili širinu i što je ona šira to je veća mogućnost potpunog izlječenja te manja vjerojatnost komplikacija.

### 1.10.3. RADIOBIOLOŠKI PARAMETRI (4 R)

#### 1.10.3.1. OPORAVAK (*repair*)

Oporavak stanice od subletalnog oštećenja kao mehanizam još nije dovoljno razjašnjen i pun je kontroverzi. Definiira se kao porast u preživljavanju kada se doza zračenja podijeli u dvije ili više frakcija.

#### 1.10.3.2. REIZBOR (*reassortment*)

Radiosenzibilnost pojedinih stanica sisavaca varira od pozicije staničnog ciklusa. U koloniji brzodijelećih stanica ciklus traje 9 do 10 sati. Stanice u mitozu (M) ili kasnoj G2 fazi u pravilu su osjetljivije i senzibilnije te je potrebna manja doza i manji broj frakcija da se izazove njihova smrt. U kulturi sporije rastućih stanica, gdje ciklus traje do 30 sati, s dugom G1 fazom, u trenutku zračenja samo manji broj stanica bit će u radioosjetljivoj fazi te je za takve



tipove tkiva i tumora potrebno drukčije, prolongirano zračenje s više frakcija ili pak kontinuirano zračenje (73,75,76).

### 1.10.3.3. REPOPULACIJA (*repopulation*)

Nakon oštećenja izazvanog zračenjem, kolonija radiorezistentnih stanica "popunjava" mjesto nastalo smrću i nestankom osjetljive frakcije tumora, čime se udio radiorezistentnog dijela povećava. Na osnovi toga je jasno da je potrebno određenim dozama i fracioniranjem odmah na početku sterilizirati što veću frakciju tumora.

### 1.10.3.4. REOKSIGENACIJA (*reassortment*)

Kapacitet novostvorenih krvnih žila u tumoru obično je u disproporciji s "potrebama tumora". Smrću osjetljivijih stanica, koje odumiru s prvim dozama i frakcijama, oslobađa se mjesto dosad slabije oksigeniranim stanicama uslijed kompresije tumora izvana, odnosno iznutra (pritišću same sebe). Boljom oksigenacijom takve dosad uspavane, odnosno rezistentne stanice, skraćuju svoje vrijeme ciklusa, brže se dijele i time postaju pogodan cilj za letalno ili subletalno oštećenje izazvano zračenjem (1,8,24,34).

Na osnovi tih 4 R zasniva se odnos vrijeme - doza, koji ima najveću važnost u zračenju epitelnih tumora kakvi su tumori glave i vrata (planocelularni rak).

Faktor vrijeme izgleda da ima manju važnost u radiosenzibilnih tumora (npr. Hodgkinov tumor) nego kod srednje osjetljivih epitelnih tumora. Kod tumora limfotvornih tkiva, daleko je važnija ukupna doza zračenja od vremena u kojem je ono aplicirano. S druge strane, većina epitelnih tumora više ovisi o

vremenu i broju frakcija nego o samoj dozi. Upravo je stoga kod zračenja tumora glave i vrata bitno hiperfrakcioniranje.

Ograničavajući faktor u zračenju npr. tumora regije glave i vrata je osjetljivost struktura u okruženju. Uzimajući u obzir razliku alfa/beta odnosa za rano odgovarajuća tkiva, uključujući i sam tumor, i kasno odgovarajuća tkiva nameće se prednost ubrzane i hiperfrakcionirane tehnike zračenja. Produžujući ukupno vrijeme trajanja zračenja smanjujemo mogućnost razvoja kasnih neželjenih posljedica kao što je fibroza potkožja, ali time dajemo mogućnost reoksigenaciji i revitalizaciji tumora.

#### 1.10.4. MULTIFRAKCIONIRANJE

Dvije odvojene strategije načina apliciranja više od jedne dnevne frakcije predstavljaju:

##### 1. HIPERFRAKCIONIRANJE

##### 2. UBRZANO FRAKCIONIRANJE

1. Glavni cilj hiperfrakcioniranja je odvojiti rane i kasne popratne štetne posljedice po zdravo tkivo. Ukupno vrijeme zračenja se ne mijenja i ono traje 6 - 8 tjedana za većinu epitelijalnih tumora. Doza po pojedinoj frakciji je manja, ali je dnevna doza veća. Time se ukupna doza apsorbirana u tumoru povećava, što u principu, uz jednako podnošenje okolnog tkiva, ubije više tumorskih stanica. Dvije frakcije dnevno nisu sigurno limit u hiperfrakcioniranju, a krajnja mogućnost je protrahirano (u kontinuitetu) zračenje koje se koristi kao metoda izbora u liječenju ginekoloških tumora

(brahiterapija). S tri ili više dnevnih frakcija eksperimentira se u in vitro uvjetima i u stogo kontroliranim kliničkim studijama (47,53,60).

S više dnevnih frakcija u principu se može dati nekoliko puta veća doza zračenja nego u standardnom fracioniranju. Klinička nemogućnost primjene takvog oblika liječenja zračenjem je nedostatak ljudskih i materijalnih resursa (nedostatan broj aparata za zračenje, skupa tehnologija i stručni kadar).

2. Pojam ubrzanog akceleriranja predstavlja metodu apliciranja standardne doze zračenja i jednakog broja frakcija, ali u kraćem vremenskom periodu. Naime kod standardnog fracioniranja aplicira se 5 frakcija tjedno, jedna dnevno, kod hiperfracioniranja 2 frakcije dnevno, odnosno 10 tjedno. Ubrzanim akceleriranjem, vrijeme zračenja se skraćuje na 2 - 3 tjedna jer nema dvodnevni pauza zračenja (vikend) kao kod standardnog zračenja. Namjera ovakve metode je skraćivanjem vremena liječenja smanjiti na najmanju moguću mjeru frakciju brzorastućih stanica raka između dva zračenja (spriječiti repopulaciju).

#### 1.10.5. ODNOS VOLUMENA TKIVA I DOZE

Veličina tumorskog tkiva, njegove karakteristike, blizina osjetljivih okolnih struktura kao i raširenost samog tumora ograničavajući su faktori pri intenciji radiokurabilnosti. Jasna je činjenica da s veličinom tumora pada mogućnost izlječenja zračenjem uz istu radiosenzibilnost. Razlozi zašto je to tako su:

- broj klonogenih stanica različite osjetljivosti proporcionalan je volumenu tumora,
- procjena je da "količina" hipoksičnih stanica ne ovisi o veličini tumora,

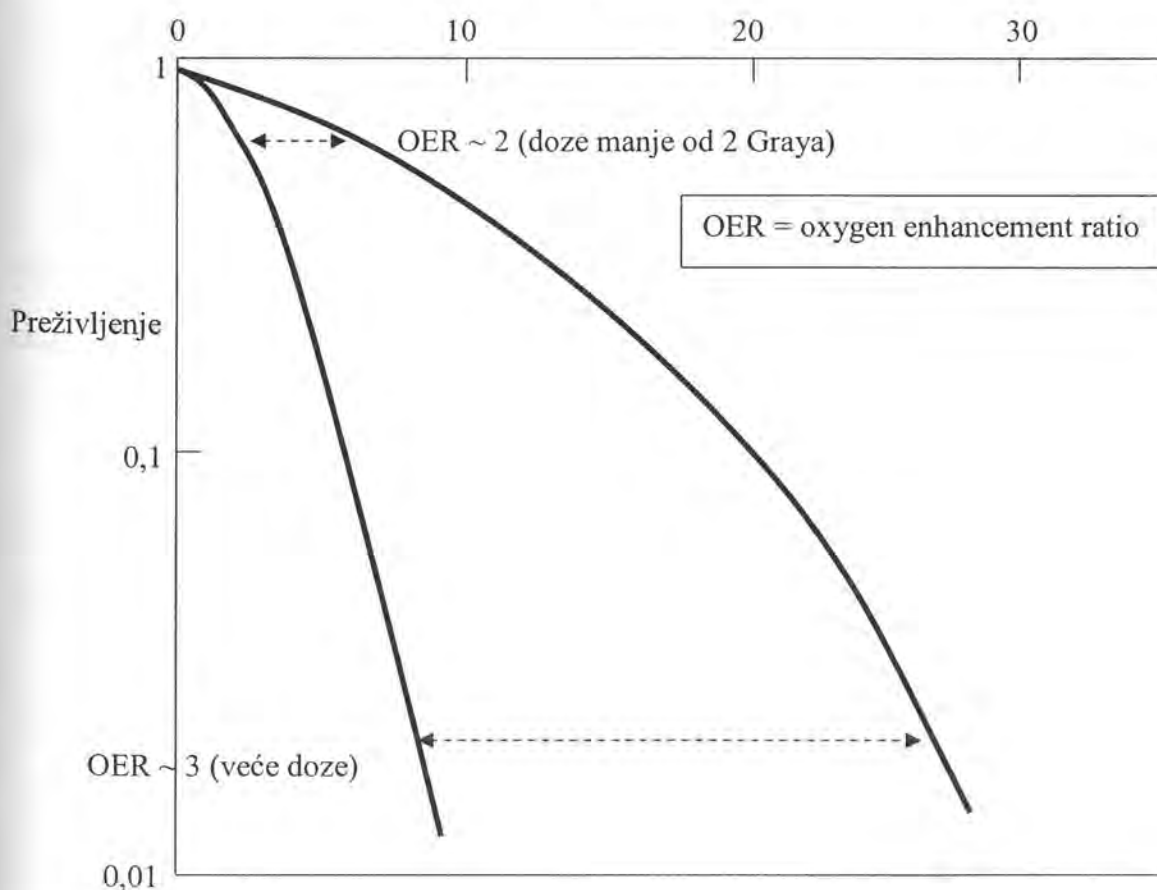
- krivulja preživljavanja kod multiplog frakcioniranja (200 cGy-a) može biti prisutna kao eksponencijalna funkcija doze od oko 300 cGya.

Na tablici 4. prikazani su odnos doze, broja stanica i kontrole zračenjem.

Ukupna doza (cGy)	Histologija tumora	Veličina	T	Kontrola (%)
5000	Pločasti i Adenokarcinom	Subklinički (manje od $10^6$ stanica)	Tis	Više od 95
6000	Pločasti	Manji od 2 cm	T1	85
6500	Pločasti	Veći od 4 cm	T3	70
7000	Pločasti i Adenokarcinom	2 – 4 cm Veći od 4 cm	T2 T4	60
7500	Pločasti	Veći od 4 cm	T4	80

## MODIFIKACIJA RADIOBIOLOŠKIH UČINAKA

Doza (Gray)



Slika 16: Učinak kisika na radiobiološko djelovanje zračenja

## **1.11. ORALNE KOMPLIKACIJE PRI LIJEČENJU ZRAČENJEM**

U području lica i vrata pri kraju liječenja zračenjem, kao i nekoliko dana do tjedana nakon završetka, bolesnici pokazuju razne stupnjeve oštećenja kože, osobito sluznice, koju najčešće zovemo radijacijskim mukozitisom. Težina i stupanj oštećenja ovise najviše o dozi apliciranog i resorbiranog zračenja, vremenu u kojem je doza isporučena te o volumenu ciljanog tkiva.

Također ovise i o općem stanju bolesnika, stanju i "higijeni" sluznice te dobi oboljele osobe. Uvjeti na koje možemo utjecati jesu svakako higijena ustiju, dijetalni režim prehrane te dobra edukacija i motivacija bolesnika. Poznate su i individualne razlike u podnošenju i reakciji na zračenje kao što su tipovi kože, pigmentacija, potkožno masno tkivo, a znana je i fibrozna konstitucija, koja reagira u kasnoj - kroničnoj fazi stvaranjem jače fibroze.

Osobe slabih higijenskih navika, jaki potatori i kronični pušači teže podnose zračenje i pokazuju jače i ranije izražene nuspojave, kao i sporije ozdravljenje, odnosno rehabilitaciju funkcije gutanja, žvakanja i govora.

Uz mukozitis, kao akutnu i gotovo neizbježnu nuspojavu, javljaju se i kserostomija, karijes, kandidijaza, trizmus, gubitak osjeta okusa, osteoradionekroza, malnutricija...(24,66).

### **1.11.1. XEROSTOMIA**

Utjecaj količine i gustoće sline izlučene iz parotidnih sublingvalnih i podjezičnih žlijezdi vrlo je bitan za kvalitetu života i homeostazu usne

šupljine. Slina podmazuje sluznicu, oblaže njenu površinu, ima protektivan učinak prirodnim imunospojevima prostaglandina - prirodni obrambeni sustav. Kalcij i fosfati u ionskom obliku predstavljaju bitan faktor remineralizacije, a glikoproteini oblikuju tvrda i meka tkiva usne šupljine, ždrijela i grkljana. Imunoglobulini tipa IgA, enzimi laktoferin i lizozim najvažniji su modulatori imunog odgovora, a amilaza i lipaza bitni za probavu i metabolizam šećera koji započinje već u ustima. Proizvodnja sline u zdravog odraslog muškarca iznosi od 1-1,5 litara dnevno, odnosno protok kod stimulacije od 2 ml u minuti (utjecaj vagusa).

Osim velikih slinovnica u ukupnom volumenu sline s 10 % sudjeluju i male slinovnice dna ustiju, nepca i bukalne sluznice. Suhoću ustiju - umjerenu kserostomiju, koja je reverzibilna, izaziva zračenje već u dozi od 35 Gya standardnim frakcioniranjem, odnosno 10 Gya apsorbirano na parotidnu žlijezdu prouzrokuje znakoviti pad sekrecije. Histološki se na žljezdastom epitelu događaju stupnjevi atrofije, što uzrokuje pad produkcije i veći viskozitet sline. Subjektivni gubitak osjećaja okusa hrane i otežano, bolno gutanje uzrokuju rapidno mršavljenje ako se ne poduzmu mjere peroralne ili parenteralne hiperalimentacije. Suha usta uzrokuju karies, bolesti periosta i peridentalnog tkiva, gubitak zubiju.

### 1.11.2. KARIES

Bolesnici s orofaringealnim i laringealnim malignomima imaju u većem postotku od ostale populacije lošije stanje dentalnog i paradentalnog aparata zahvaljujući slabijem socijalno-ekonomskom stanju povezanom s alkoholizmom i kroničnim pušenjem. Protektivna uloga sline i održavanje kiselosti u ustima od pH 5,5 naviše te prirodni imunosustav, u nedostatku druge zaštite, usporavaju odumiranje koštanog matriksa zubiju.

Gusta slina ne može učinkovito "ispirati" dentalni aparat, što dovodi do upale i odumiranja peridentalnog triva. Tome pridonosi i oslabljena

mikrocirkulacija prouzročena fibrozom i okluzijom sitnih žila u pulpi i vezivnom tkivu oko zuba (1,3,24,66).

Pojačana demineralizacija alveolarnih grebena mandibule i maksile udružena je često s infekcijom acidofilnih mikroorganizama kao što je *Streptococcus mutans*.

Preventivna fluoridacija tijekom zračenja te uporaba posebno mekih četkica za zube i fluoriranih pasti mogu spriječiti, smanjiti i odgoditi pojavu kariesa u tromjesečnom razdoblju tijekom i poslije zračenja. Iznimno je bitno prije početka zračenja temeljito sanirati zubalo.

### 1.11.3. KANDIDIJAZA

Najčešća infekcija u vezi tumora orofarinksa je upravo kandidijaza. *Candida albicans* spada u normalnu floru ustiju u ravnoteži s drugim mikroorganizmima. Padom pH vrijednosti dolazi do manifestne upale i stvaranja bijelih naslaga u usnoj šupljini. No i drugi sojevi non-albicans kandidate mogu izazvati slične simptome. Među te rjeđe uzročnike spadaju *C. Glabrata*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis* (3,24,66).

Jači stupnjevi gljivičnih infekcija mogu stvarati pseudomembranozne naslage i tada je etiološko liječenje otežano te zahtijeva dulju obično parenteralnu terapiju uz prekid zračenja (gradus 3 - 4).

### 1.11.4. MUKOZITIS

Najčešća rana reakcija na zračenje je nespecifična upala sluznice - mukozitis. Prisutna je u 80% bolesnika koji se liječe zračenjem i/ili kemoterapijom.

Ako su polja zračenja velika, odnosno ako je unutar volumena tkiva više od polovine ukupne površine sluznice, prva oštećenja javljaju se već pri dozama od 10 - 20 Gy-a kod standardnog frakcioniranja (1,8 - 2,0 Gy-a

dnevno). Ionizirajuće zračenje uzrokuje stvaranje slobodnih radikala koji iniciraju nespecifičnu upalu s produkcijom citokina, prostaglandina, interleukina te tumor nekroza faktora (TNF-alfa). Epitelna faza karakterizirana je destrukcijom bazalnog sloja stanica te gubitkom normalne stratifikacije. Zbog kompromitirane mikrocirkulacije, guste sline, pada kiselosti dolazi do kumulacije toksičnih metabolita, što stvara začarani krug otežanog cijeljenja i progresije stanja.

Kod prekida zračenja, vrijeme oporavka ovisi o dobi, konkurentnoj upali, parenteralnoj nadoknadi hranjivih sastojaka, minerala, vitamina i volumena krvi. Najjače stupnjevani mukozitis G 4 spada u životno opasna stanja (*engl.life threatening*) s mortalitetom i do 25% te nužnim zbrinjavanjem u jedinicama intenzivnog liječenja. Uobičajen oporavak nakon završetka radikalne kure zračenja traje 2 - 3 tjedna, no dugoživući bolesnici doživotno imaju izraženu kserostomiju blažeg ili srednjeg stupnja.

#### STUPNJEVANJE NUSPOJAVE - MUKOZITISA PO KRITERIJIMA SZO-a (WHO GRADING)

<i>STUPANJ</i>	<i>SIMPTOMI</i>	<i>LIJEČENJE</i>
GRADUS 0	bez simptoma	liječenje nije potrebno
GRADUS 1	blago crvenilo, suhoća	oroantiseptici
GRADUS 2	umjereno crvenilo, bol, mogućnost prehrane	analgetici prema potrebi i oroantiseptici
GRADUS 3 (3 A)	ulkusi sluznice, moguća tekuća prehrana	opijati, antibiotici, intenzivno liječenje
GRADUS 4 (3 B)	nemogućnost oralne ishrane	parenteralna prehrana, liječenje u jedinicama intenzivne njege

Tablica 5: stupnjevanje nuspojava



Pojedine klasifikacije ne razlikuju stupanj oštećenja sluznice gradusa 3 i 4, već kao najveći supanj oštećenja navode G3A ili G3B.

## 1.12. LIJEČENJE KOMPLIKACIJA

Kod pojave komplikacija gradusa 1 i 2 pojačavaju se higijensko-dijetetske mjere koje uključuju blage antiseptike, po potrebi analgetike te lokalne anestetike u obliku gela ili tekućine.

Liječenje se obično ne prekida ako je aplicirano više od 2/3 doze ili se smanjuje dnevna tumorska doza za 10 - 20 %. Kod jače izraženih nuspojava prelazi se na hranjenje tekućom hranom putem nazogastrične sonde ili preko gastrostome, koja može biti privremeno rješenje tijekom zračenja. U takvim se slučajevima na nekoliko dana obustavi zračenje te se doza još više reducira. Kada se mukozitis smanji, može se koristiti umjetna slina na bazi polisaharida i celuloze. Nažalost, na našem tržištu nema odobrenih i registriranih preparata kao ni radioprotektora koji se u nekim zemljama rutinski primjenjuju (amifostin).

Nuspojave gradusa 3 i 4 nespojive su sa simultanom iradijacijom te spadaju u područje liječnika intenzivne skrbi. U našem ispitivanju u obje skupine ispitanika nije bilo po život opasnih nuspojava, ni akutnih ni kroničnih. Bolesnici su prije uključivanja u studiju bili dobro educirani, pregledavani jednom tjedno, a ispunjavali su ankete te su se rutinski obavljale češće kontrole.

U bolesnika s izraženim mukozitisom 2 i 3 stadija, dnevna doza zračenja smanjena je za 10 - 15 % te su u ranoj fazi primjenjivani oroantiseptici, antimikotici, analgetici i lokalni anestetici, čime smo zasigurno spriječili određen postotak prehrane preko nazogastrične sonde ili putem gastrostome. Stomatoloških intervencija nismo imali tijekom zračenja ispitanika, kao ni slučajeva radionekroze i izvanrednih ekstrakcija zubiju, već su prethodno izvršene sve nužne ekstrakcije i popravci, barem dva tjedna prije početka radikalnog zračenja u obje skupine ispitanika, što je i bio uvjet za početak liječenja i ispitivanja.

## 2. MATERIJAL I METODE

Disertacija je koncipirana kao epidemiološko prospektivna klinička studija s ispitivanjem na vlastitom bolesničkom materijalu.

Dobiveni su podaci rezultat obrade podataka obavljene na Zavodu za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci.

Tijekom uzastopnih pet godina, od 1997. do 2002. godine, ispitivane su dvije skupine bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti glave i vrata.

U prvoj, standardnoj grupi bolesnika provedena je klasična, standardna iradijacija koja se zasniva na jednoj dnevnoj frakciji - seansi zračenja s obično dva bočna, nasuprotna, paralelna polja na regiju lica i vrata, ili i dodatnim poljima ako je to zahvaćenost tumorom zahtijevala.

U drugoj, jednako velikoj skupini, istih ili sličnih karakteristika u vezi dobi, spola, vrste i veličine tumora (TNM), zračenje je provedeno bifrakcioniranom metodom, čije su karakteristike bile dvostruko dnevno ozračivanje oba nasuprotna polja ležišta tumora i/ili zahvaćenih regija limfne drenaže. Pauza između dvije dnevne seanse ili frakcije iznosila je barem 6 sati, tako da je prva seansa aplicirana u jutarnjim satima, a druga u popodnevnim ili večernjim satima.

Zračenje je u obje skupine ispitanika bilo provedeno u podjednakim omjerima na dva aparata za zračenje kojima Zavod raspolaže i koji daju jednak radioterapijski učinak. Približno polovina bolesnika zračena je gama zrakama energije 1,4MV - 4MV kobaltnim uređajem (bombom), dok su ostali zračeni fotonima energije 6 MV dobivenim linearnim akceleratorom proizvođača Siemens (Mevatronik 1995 g.). Veličine polja zračenja u obje su skupine bolesnika bile standardne, tako da je i ciljani volumen engl.(target volume) bio

grupama ispitanika jednak, kao što je i poštovana veličina polja s obzirom na stadij bolesti, odnosno TNM klasifikaciju

Dnevna aplicirana doza pri standarnom, jednodnevnom modusu ozračivanja iznosila je 1,8 - 2,0 Gya, a kod bifrakcioniranog načina ozračivanja iznosila je 1,1 - 1,2 Gya po seansi, odnosno 2,2 - 2,4 Gya dnevne doze. Svakome od 279 ispitivanih bolesnika pristupalo se radioterapijski individualno, što je podrazumijevalo planiranje veličine polja, dnevne, tjedne i ukupne doze zračenja te zaštite osjetljivih i rizičnih struktura od početka ili tijekom provođenja zračenja. To se osobito odnosi na zaštitu leće oka radi sprječavanja nastanka naknadne katarakte (mrene) te produžene moždine, da bi izbjegli neugodnu i neželjenu demijelinizaciju s trajnim posljedicama (radijacijski mijelitis). Neželjene nuspojave tjedno su praćene, a zbir su objektivnih promjena na sluznici ždrijela, usne šupljine, kože te ankete o subjektivnome osjećanju i podnošenju radioterapijske procedure.

Stupnjevanje, odnosno gradacija obavljana je po smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a opći status po ECOG-u i Karnofsky indeksu.

ECOG neželjene pojave, odnosno mukozitis gradiran je u 3 stupnja po jačini i opsegu promjena na zračevoj sluznici, a Karnofski ljestvica iznosila je od maksimalnih 100, naniže po 10 indeksnih poena u svakoj grupi. Bolesnici s lošijim performance statusom, manjim od 70, nisu uzimani u ispitivanje ili su isključivani naknadno te nisu evaluirani (vrednovani).

Razina krvnog hemoglobina, kao i ostali rutinski nalazi dobiveni su iz Centralnog laboratorija KBC-a, s oba lokaliteta, ali i iz područnih laboratorija okolnih Domova zdravlja odakle su ambulantni bolesnici upućivani na zračenje. Analizirane su samo one vrijednosti koje su imale u nalazu ispisane referentne vrijednosti određene metode, dok su drugi rezultati ponavljani u laboratorijima KBC-a. Bolesnici obiju skupina morali su imati vrijednosti hemoglobina unutar normalnih vrijednosti (+/- 10%), procijenjene do 10 dana prije početka zračenja i barem jednu izmjerenu vrijednost tijekom zračenja, ukoliko nije bilo

evidentnog krvarenja niti jačih nuspojava, te još jedan nalaz krvne slike (hemoglobina) pri završetku zračenja, odnosno unutar deset dana od kraja zračenja.

Indeks tjelesne mase kao uobičajena metoda procjene uhranjenosti određivan je jednostavnom formulom kvocijenta tjelesne mase izražene u kilogramima-kilopondima i tjelesne visine izražene u kvadratnim metrima. BMI je određivan neposredno prije početka zračenja, kao i nakon završenog tretmana, a ukoliko je bilo značajnijih nuspojava u smislu otežanog hranjenja te proljeva ili sličnih zbivanja, analiziranje BMI-ja bilo je ponavljano, a prethodni rezultati korigirani. Svi su bolesnici prije uključivanja u skupine bili informirani o prednostima i manama koje mogu očekivati tijekom i poslije zračenja te su svojevrijem pristali na jednu od ponuđenih metoda.

Oboljeli s početno niskim vrijednostima hemoglobina ispod 8 g/dl primali su nadomjesnu terapiju transfuzijom eritrocita, odnosno dekantirane krvi, a ako ni tada nisu zadovoljavali minimalne kriterije od 9 g/dl nisu ulazili u ispitivanu skupinu bolesnika, već su zračeni drugim protokolima, obično palijativnim ili se odustajalo od iradijacije ako je opći status bio niži od 70 po Karnofskom ili je bolesnik spadao u ECOG skupinu 3 ili 4. Naknadne kontrole, po definitivnom ozračivanju, obavljane su svakoga mjeseca u svih bolesnika te su tako dobivani podaci o povratu bolesti, bilo lokoregionalnom recidivu ili udaljenim presadnicama. Podaci koji se odnose na smrtni ishod (mortalitet) također su praćeni iz medicinske dokumentacije i bilježeni u mjesečnim intervalima (engl. *follow-up*).

Svi oboljeli i analizirani morali su zadovoljiti i osnovni uvjet posjedovanja pismene dokumentacije o svojoj bolesti, koja je uključivala datum i vrstu operacije ili biopsije te patohistološku dijagnozu klasificiranu po 10. reviziji međunarodne klasifikacije bolesti, koja vrijedi od 1992. godine (MKB-10).

Same citološke nalaze, npr. promijenjenih i povećanih čvorova na vratu, kao i klinički evidentnu bolest bez histološke potvrde nismo uzimali u analizu ispitivanih skupina.

Rezultati su prikazani grafički i slikama, a izvršena je usporedba rezultata dobivenih u dvije kompatibilne i usporedive skupine bolesnika s jednakom dobnom i spolnom raspodjelom te bolešću koja se biološki ponaša jednako u regiji glave i vrata (bolest s lokalnom invazijom i sklonošću recidiviranju).

Na kraju ispitivanja i obrade podataka dane su smjernice za liječenje zloćudnih bolesti regije glave i vrata, najčešćeg entiteta - ravnostaničnog raka (ca planocellulare), koje mogu zadovoljiti uvjeti u kojima se naše zdravstvo trenutačno nalazi s obzirom na bruto društveni prihod te na broj radioterapijskih uređaja i educiranog osoblja. Rezultate, koji se tiču neželjenih nuspojava kao i ukupnog broja recidiva i relapsa bolesti, smo usporedili s rezultatima sličnih ispitivanja kod nas i u svijetu.

## CILJ ISTRAŽIVANJA

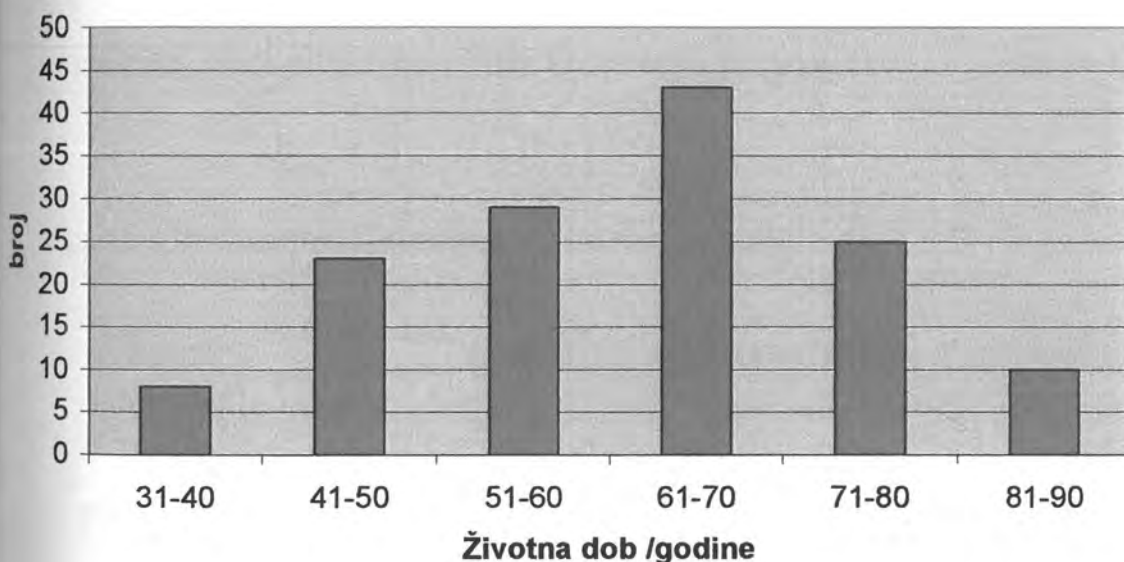
### CILJEVI DISERTACIJSKOG ISTRAŽIVANJA SU:

- Ispitati populaciju oboljelih od raka u području glave i vrata, njihove spolne i dobne karakteristike, životne navike i tjelesnu uhranjenost.
- Proučiti učinkovitost hiper(bi)frakcioniranog zračenja na vlastitom bolesničkom materijalu u onosu na standardnu metodu zračenja, kako u primarnom liječenju, tako i kod naknadnog (adjuvantnog) ili poslijeoperacijskog tretmana.
- Ispitati kako razina krvnog hemoglobina utječe na ishod liječenja pri svakom od ispitanih modaliteta (metoda) liječenja.
- Ispitati kao Indeks tjelesne mase (BMI) utječe na rezultate liječenja standardnom i bifrakcioniranom metodom zračenja.
- Proučiti stupanj i učestalost nuspojava te razlike u pojavljivanju kod obje metode zračenja tumora glave i vrata.
- Usporediti oba modaliteta liječenja s obzirom na pojavu recidiva kao lokalne kontrole bolesti.
- Proučiti kako zračenje u ispitivanim skupinama utječe na pojavu udaljenih metastaza.

- Ispitati dvogodišnje preživljavanje kontrolne skupine ispitanika sa skupinom liječenom hiperfrakcioniranom metodom.
- Dati preporuke i smjernice, s obzirom na dob, karakteristike tumora i opće stanje bolesnika o naknadnom liječenju objema metodama zračenja.

### 3. REZULTATI

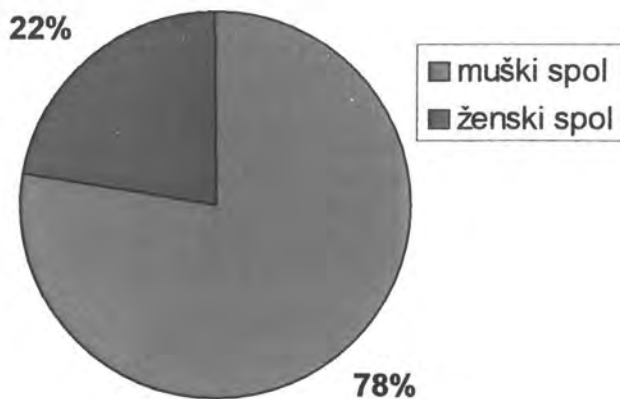
#### 3.1. ISPITANICI PODVRGNUTI POSTUPKU STANDARDNOG FRAKCIONIRANJA



Slika 17. prikazuje raspodjelu bolesnika prema životnoj dobi

Prosječna životna dob ispitanika u skupini standardnog frakcioniranja (N=138) iznosila je 62 (40 - 81) godine. Najmlađi ispitanik imao je 31 godinu, a najstariji 88.

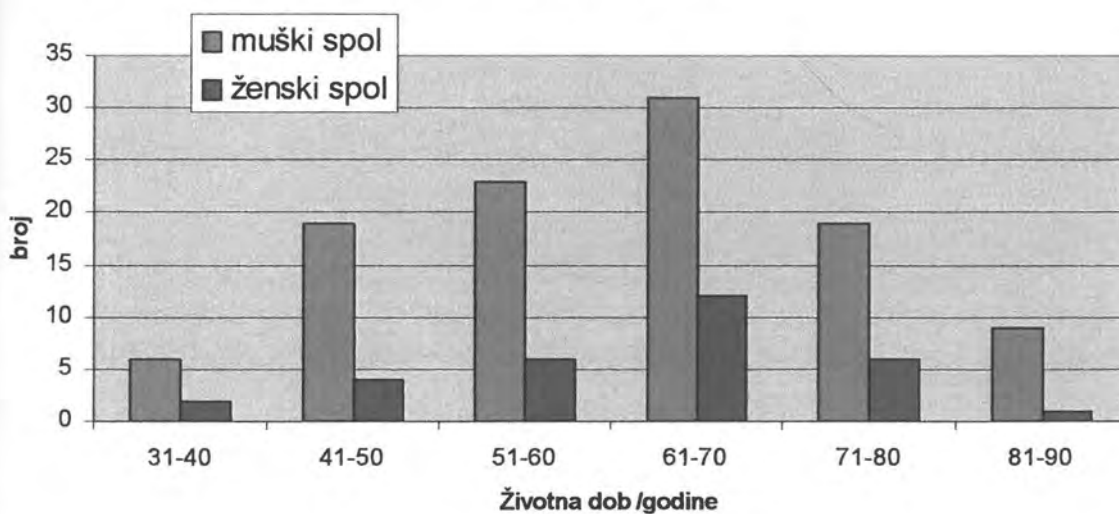




**Slika 18.** Raspodjela bolesnika prema spolu

U skupini pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja znatno je više ispitanika muškog spola nego ženskog (107 vs. 31), ( $p < 0,001$ ).

### Raspodjela prema životnoj dobi i prema spolu



**Slika 19.** Raspodjela prema životnoj dobi i spolu.

Prosječna životna dob ispitanika ženskog spola iznosila je 62 (40 - 80) godine. Najmlađa pacijentica imala je 37 godina, a najstarija 82 godine.

Prosječna životna dob ispitanika muškog spola iznosila je 62 (40 - 81) godine. Najmlađi pacijent imao je 31 godinu, a najstariji 88 godina.

Unutar svih dobnih skupina ima znatno više muškaraca nego žena ( $p < 0,001$ ).

### Raspodjela prema dijagnozi

**Tablica 6.:** Raspodjela ispitanika podvrgnutih postupku standardne frakcionacije prema dijagnozi desete revizije MKB-a.

dijagnoza	N	%
C04	16	12
C06	9	7
C10	31	22
C12	31	22
C13	25	18
ostale	26	19
ukupno	138	100

Raspodjela zastupljenosti dijagnoza klasificiranih po MBK-10 unutar skupina bolesnika ne razlikuje se značajno ( $p < 0,001$ ).

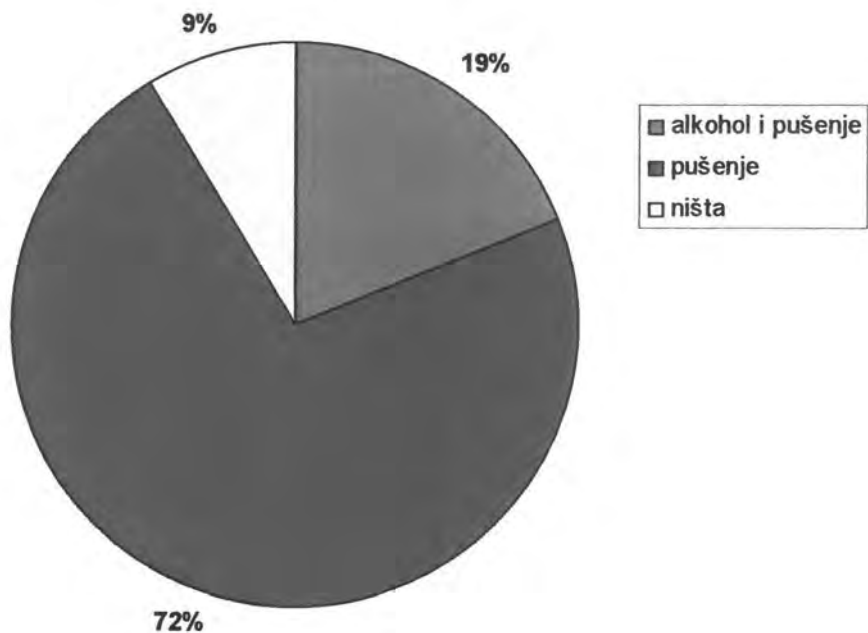
## Vrijednosti hemoglobina i BMI-ja

Po dolasku u bolnicu svim pacijentima je utvrđena vrijednost hemoglobina te je srednja vrijednost iznosila  $109 \pm 17$  g/dl krvi. Također je izmjerena masa i visina te je temeljem tih vrijednosti izračunan BMI. Srednja vrijednost BMI-ja iznosila je  $22,0 \pm 3,3$ .

**Tablica 7.:** Inicijalne vrijednosti hemoglobina i BMI-ja u ispitanika podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja.

	Ženski spol	Muški spol	P
Hg (g/dl)/ $x \pm SD$	$112 \pm 15$	$109 \pm 18$	0,329
BMI / $x \pm SD$	$22,2 \pm 4,0$	$21,9 \pm 3,1$	0,658

Vrijednosti hemoglobina i BMI-ja izmjerene su pri prijemu pacijenata u bolnicu prema spolu. Žene imaju veće srednje vrijednosti hemoglobina (112 vs.109) i BMI indeksa (22,2 vs.21,9) u odnosu na muškarce, ali te razlike nisu značajne ( $p > 0,05$ ; u oba slučaja).



**Slika 20.** Raspodjela ispitanika u skupini podvrgnutoj postupku standardnog frakcioniranja prema porocima.

U skupini pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja najviše ima ispitanika koji puše (100), ali i broj oboljelih koji piju i puše (26) je puno veći od onih koji ne konzumiraju alkohol i ne puše (12); ( $p < 0,001$ ).

## Raspodjela prema stadiju oboljenja i operaciji

**Tablica 8.:** Raspodjela ispitanika podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja prema stadiju bolesti i operativnom liječenju.

Stadij	1b	2a	2b	3a	3b	Ukupno
Operacija	37	41	28	4	14	124
Bez operacije	6	0	3	1	6	14
Ukupno	43	41	31	5	20	138

Broj operiranih pacijenata je znatno veći ( $p=0.008$ ) od broja neoperiranih pacijenata u svim stadijima oboljenja osim kod stadija 3.

## Raspodjela doza zračenja prema stadiju oboljenja

**Tablica 9:** Prosječne vrijednosti primijenjenih doza zračenja u pojedinim stadijima oboljenja.

Stadij	1b	2a	2b	3a	3b
Doze zračenja /Gy	62,3(60,2-66,4)	62,3(60,8-66,0)	64,4(59,8-68,8)	65,0(62,2-69,0)	66,2(61,2-68,8)

Primijenjene doze zračenja ne ovise o stadiju oboljenja ( $p>0,05$ ) te je prosječna doza zračenja kod svih pacijenata podvrgnutih standardnom frakcioniranju iznosila 64,4 (59,8 - 68,8) Gya.

**Tablica 10.:** Raspodjela pacijenata prema broju primljenih frakcija i vremenskom periodu primjene terapije standardnog frakcioniranja.

	Frakcija 2 Gy	Frakcija 1,8 Gy
N pacijenata	47	91
N frakcija	33 (29-39)	35 (30-39)
N dana	50 (37-57)	47 (39-54)

Znatno je veći broj pacijenata koji su po jednoj frakciji dobili 1,8 Gya ( $p=0,007$ ). Razlika u prosječnom broju dobivenih frakcija (doza) nije značajna ( $p>0,005$ ), kao ni razlika u duljini trajanja dolaska pacijenata na terapiju zračenja ( $p>0,05$ ).

### Parametri utvrđivani nakon provedbe postupka standardnog frakcioniranja

**Tablica 11.:** Raspodjela zastupljenosti nuspojava nakon provedbe postupka standardnog frakcioniranja.

	Broj (N)	%	p vrijednost
Nuspojave	G I	26	$p<0,001$
	G II	67	
	G III	45	
Ukupno	138	100	

Nuspojave su dijagnosticirane kod svih ispitanika podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja. Značajno je manje nuspojava G I naspram GII i GIII.

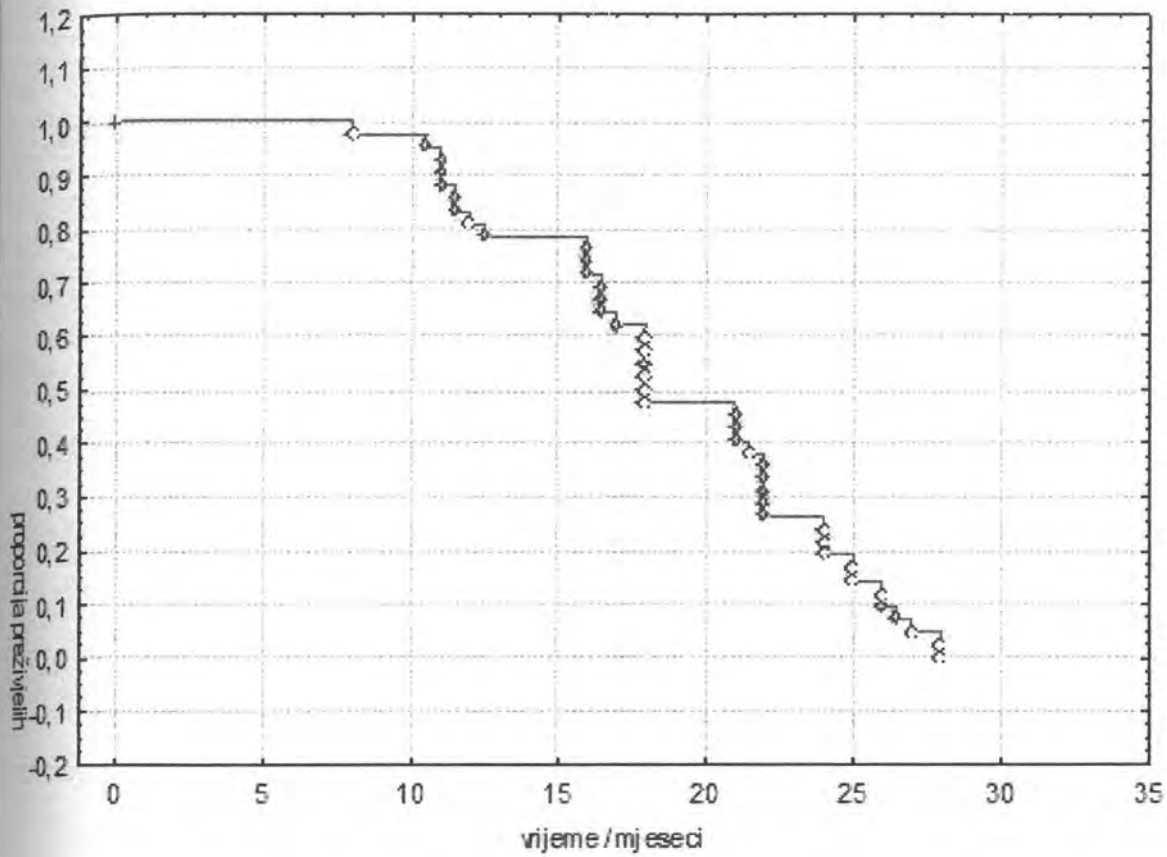
Nuspojave GII su puno češće izraženije od nuspojava GIII i GI ( $p < 0,001$ ).

**Tablica 12.:** Raspodjela zastupljenosti recidiva, metastaza i mortalitet kod pacijenata nakon provedbe postupka standardnog frakcioniranja.

	broj	%	broj	%	P vrijednost
<b>Recidivi</b>	41	30	97	70	$p < 0,001$
<b>Metastaze</b>	25	18	113	82	$p < 0,001$
<b>Mortalitet</b>	42	30	96	70	$p < 0,001$

Broj pacijenata kod kojih se ne pojavljuju recidivi, metastaze izvan okolnog područja kao i broj preživjelih pacijenata nakon završenog postupka standardnog frakcioniranja značajno je veći od broja pacijenata gdje se pojedina komplikacija pojavljuje.

Prosječno vrijeme do pojave recidiva iznosilo je  $12,8 \pm 5$  mjeseci, najkraće vrijeme nakon kojega se pojavljuju recidivi bilo je 5 mjeseci, a najduže 24 mjeseca. Prosječno vrijeme pojavljivanja metastaza izvan ozračenog područja iznosilo je  $13 \pm 5$  mjeseci. Najkraće vrijeme nakon kojega su dijagnosticirane metastaze iznosilo je 6 mjeseci, a najduže vrijeme 22 mjeseca. Smrtnost je ustanovljena kod 42 pacijenta nakon prosječnog vremena od  $19 \pm 5,5$  mjeseci. Najranije je smrt nastupila nakon 8 mjeseci, a najduže nakon 28 mjeseci.



**Slika 21.** Kaplan-Meirova krivulja preživljavanja za pacijente podvrgnute postupku standardnog frakcioniranja.

Medijan preživljenja je 18 mjeseci (16 - 23); (25 percentila - 75 percentila).



**Tablica 13.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x \pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja u podskupinama kreiranim prema tipu nuspojave.

Nuspojava	Hb (g/dl) / $x \pm SD$		
		F	p
<b>GI</b>	117 $\pm$ 12	8,78	<0,001
<b>GII</b>	111 $\pm$ 17		
<b>GIII</b>	101 $\pm$ 16		

Analiza one-way ANOV-om metodom je statistički značajna te je dodatno učinjen post-hoc test. Pacijenti kod kojih su opažene promjene na sluznici opisane kao GI imaju puno veće vrijednosti Hb od vrijednosti opaženih kod pacijenata s promjenama GIII ( $p < 0,001$ ). Bitno veće vrijednosti Hb imaju pacijenti s GII od pacijenata s GIII ( $p = 0,004$ ). Razlike u vrijednostima Hb između pacijenata s GI i GII nisu statistički značajne ( $p = 0,312$ ).

**Tablica 14.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x \pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja u podskupinama kreiranim prema tipu nuspojave i prema spolu.

	Nuspojava			p
	Hb (g/dl) / $x \pm SD$			
	GI	GII	GIII	
<b>Muški spol</b>	115 $\pm$ 12	112 $\pm$ 18	100 $\pm$ 15	<0,001*
<b>Ženski spol</b>	120 $\pm$ 10	111 $\pm$ 15	108 $\pm$ 18	<0,001*
<b>p</b>	0,973	0,956	0,770	

\* Učinjen je Tukey HSD test za post-hoc analizu.

Srednje inicijalne vrijednosti hemoglobina određene kod žena nisu bitno različite od srednjih vrijednosti određenih kod muškaraca za pojedini tip nuspojave. Dodatno, ako promatramo unutar istog spola, kod muškaraca puno veća vrijednost hemoglobina ide uz GI tip nuspojavu od vrijednosti koja ide uz GIII ( $p=0,009$ ). GI i GII ( $p=0,952$ ). GII i GIII ( $p=0,011$ ).

Međutim, kod žena nije nađena bitna razlika u vrijednosti hemoglobina koja ide uz GI u odnosu na vrijednost koja ide uz GIII ( $p=0,661$ ). Vrijednost Hb određena kod pacijenata gdje su dijagnosticirane nuspojave tipa GI u odnosu na vrijednost Hb uz GII nije bitno veća ( $p=0,758$ ), kao ni između GII i GIII ( $p=0,998$ ).

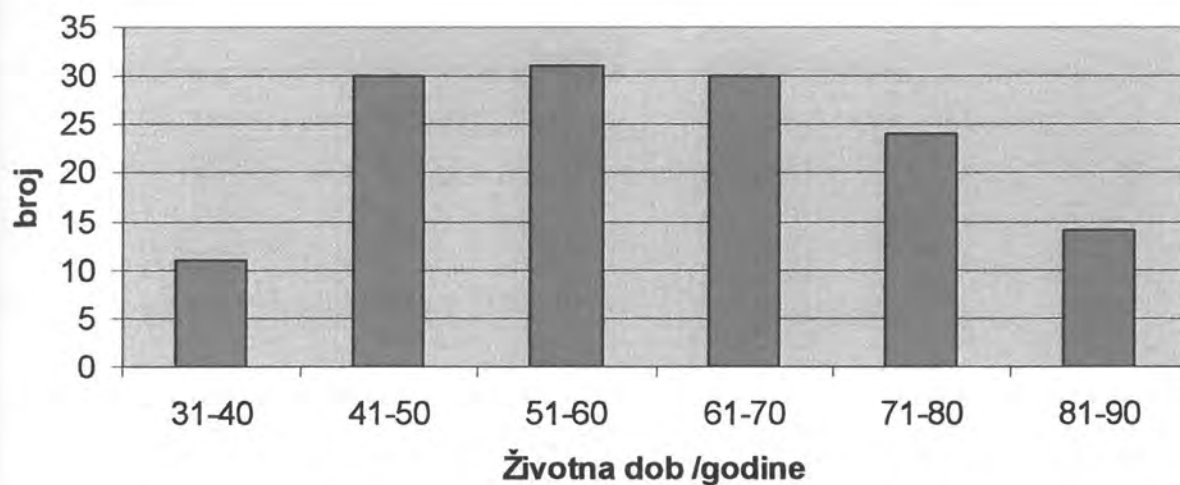
**Tablica 15.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x \pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja u podskupinama kreiranim prema rezultatu liječenja.

	Hb (mg/dl) / $x \pm SD$		F	p
	Postoji	Ne postoji		
<b>Recidivi</b>	104 $\pm$ 15	111 $\pm$ 17	4,84	0,029*
<b>Metastaze</b>	111 $\pm$ 17	109 $\pm$ 17	0,21	0,645
<b>Mortalitet</b>	108 $\pm$ 16	110 $\pm$ 18	0,358	0,550

Vrijednost Hb je znatno veća kod pacijenata kod kojih nisu opaženi recidivi ( $p=0,029$ ). Kod pacijenata s opaženim metastazama i pacijenata kod kojih se nisu opazile metastaze nema bitne razlike u vrijednostima Hb ( $p=0,645$ ).

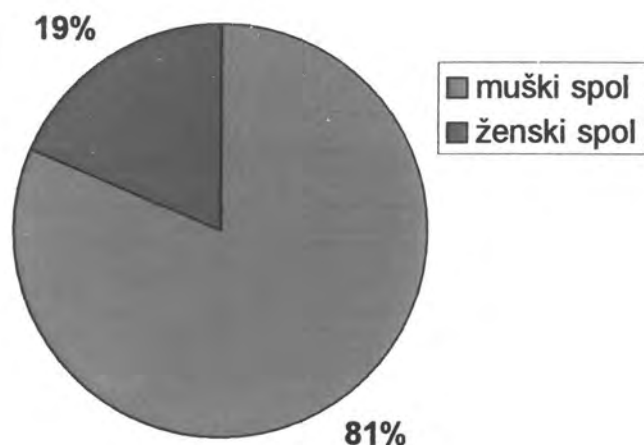
Također kod umrlih i preživjelih pacijenata nema značajne razlike u izmjerenim početnim vrijednostima Hb ( $p=0,550$ ).

### 3.2. ISPITANICI PODVRGNUTI POSTUPKU HIPERFRAKCIONIRANJA



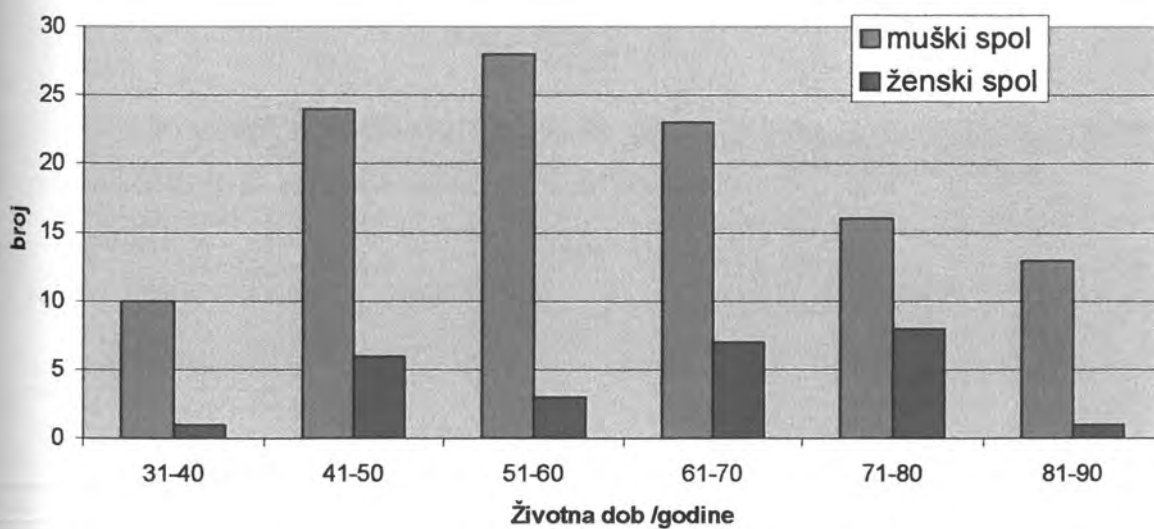
**Slika 22.** Pokazuje raspodjelu ispitanika prema životnoj dobi.

Prosječna životna dob ispitanika u skupini hiperfrakcioniranja (N=140) iznosila je 57 (39 - 81) godina. Najmlađi ispitanik imao je 39 godina, a najstariji 81.



**Slika 23.** Raspodjela ispitanika prema spolu.

U skupini pacijenata podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja značajno je više ispitanika muškog spola nego ženskog (114 vs.26), ( $p < 0,001$ ).



**Slika 24.** Raspodjela ispitanika prema životnoj dobi i spolu.

Prosječna životna dob ispitanika ženskog spola iznosila je 67 (42 - 77) godina. Najmlađa pacijentica imala je 36 godina, a najstarija 82 godine.

Prosječna životna dob ispitanika muškog spola iznosila je 56 (39 - 83) godina. Najmlađi pacijent imao je 34 godine, a najstariji 87 godina.

Unutar svih dobnih skupina ima puno više muškaraca nego žena ( $p < 0,001$ ).

### Raspodjela prema dijagnozi

**Tablica 16.:** Raspodjela ispitanika podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja prema dijagnozi.

dijagnoza	N	%
C04	7	5
C06	11	8
C08	7	5
C10	38	27
C12	35	25
C13	28	20
ostale	14	10
ukupno	140	100

Raspodjela zastupljenosti pacijenata prema pojedinim dijagnozama klasificiranim prema MBK-10 ne razlikuje se bitno između sebe ( $p < 0,001$ )

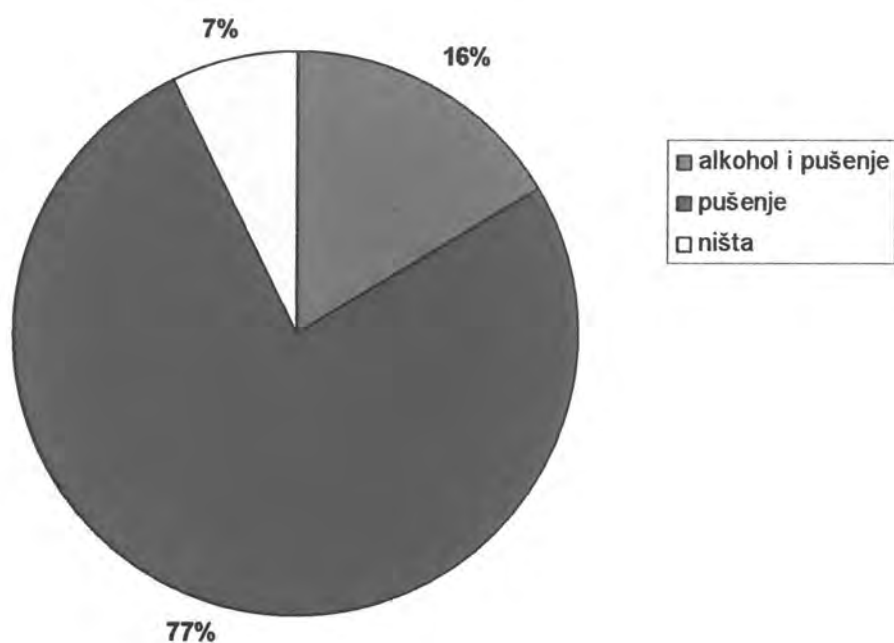
## Vrijednosti hemoglobina i BMI-ja

Po dolasku u bolnicu svim pacijentima je utvrđena vrijednost hemoglobina te je srednja vrijednost iznosila  $115 \pm 20$  g/dl krvi. Također je izmjerena masa i visina te je temeljem tih vrijednosti izračunan BMI. Srednja vrijednost BMI-ja iznosila je  $22,9 \pm 2,8$ .

**Tablica 17.:** Inicijalne vrijednosti hemoglobina i BMI-ja u ispitanika podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja.

	Ženski spol	Muški spol	P
Hg (g/dl)/ $x \pm SD$	111 $\pm$ 21	115 $\pm$ 20	0,291
BMI / $x \pm SD$	23,2 $\pm$ 2,8	22,8 $\pm$ 2,8	0,512

Vrijednosti hemoglobina i BMI-ja izmjerene su pri prijemu pacijenata u bolnicu prema spolu. Muškarci imaju veće srednje vrijednosti hemoglobina (115 vs.111,  $p=0,291$ ), dok je vrijednost BMI indeksa veća kod žena (23,2 vs.22,8), ali ta razlika nije značajna ( $p=0,512$ ).



**Slika 25.** Raspodjela ispitanika skupine podvrgnute postupku hiperfrakcioniranja prema (ne)konzumiranju alkohola i/ili cigareta.

U skupini pacijenata podvrgnutih postupku standardnog frakcioniranja najviše ima ispitanika koji puše (107), ali i broj oboljelih koji piju i puše (23) je znatno veći od onih koji ne konzumiraju alkohol i ne puše (10), ( $p < 0,001$ ).



## Raspodjela prema stadiju oboljenja i operaciji

**Tablica 18.:** Raspodjela ispitanika podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja prema dijagnozi.

Stadij	1b	2a	2b	3a	3b	Ukupno
Operacija	41	33	19	16	18	127
Bez operacije	6	3	3	0	1	13
Ukupno	47	36	22	16	19	140

Broj operiranih pacijenata je znatno veći ( $p < 0,001$ ) od broja neoperiranih pacijenata u svim stadijima.

## Raspodjela prema stadiju oboljenja i dozi zračenja

**Tablica 19.:** Prosječne vrijednosti primijenjenih doza zračenja u pojedinim stadijima oboljenja.

Stadij	1b	2a	2b	3a	3b
Doze zračenja /Gy	68,8 (64,2-72,2)	70,0 (65,1-72,8)	70,5 (65,9-74,6)	71,5 (66,0-74,3)	70,5 (66,6-74,6)

Primijenjene doze zračenja se minimalno razlikuju od stadija do stadija, ali ta razlika nije značajna ( $p > 0,05$ ) te je prosječna doza zračenja kod svih pacijenata podvrgnutih hiperfrakcioniranju iznosila 70,5 (64,2 - 74,6) Gya.

## Raspodjela frakcija prema iznosu primijenjene doze zračenja

**Tablica 20.:** Raspodjela pacijenata prema broju primljenih frakcija i vremenskom periodu primjene terapije hiperfrakcioniranja.

	Frakcija 1,1 Gy	Frakcija 1,15 Gy	Frakcija 1,2 Gy
N pacijenata	28	80	32
N frakcija	35 (32-38)	35 (32-38)	33 (31-37)
N dana	49 (45-53)	48 (42-54)	47 (40-51)

Znatno je veći broj pacijenata koji su po jednoj frakciji dobili 1,8 Gya ( $p=0,007$ ). Razlika u prosječnom broju dobivenih frakcija (doza) nije velika ( $p>0,05$ ), kao ni razlika u duljini trajanja dolaska pacijenata na terapiju zračenja ( $p>0,05$ ).

## Parametri utvrđivani nakon provedbe postupka hiperfrakcioniranja

**Tablica 21:** Raspodjela zastupljenosti nuspojava nakon provedbe postupka standardnog frakcioniranja.

	N (postoji)	%	p vrijednost
Nuspojava	G I	33	24
	G II	87	62
	G III	20	14
Ukupno	140	100	$p<0,001$

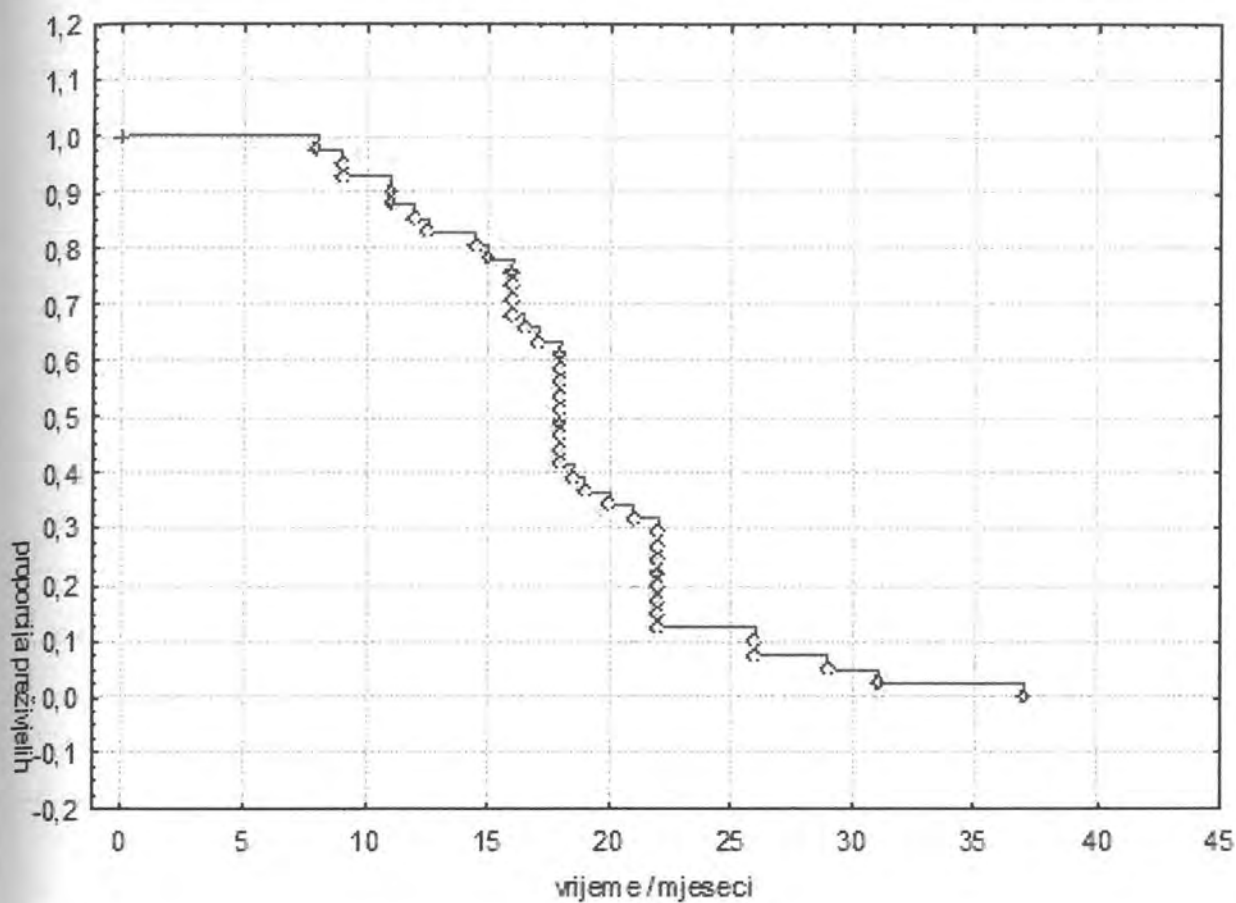
Nuspojave su dijagnosticirane kod svih ispitanika podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja. Nuspojave GII su češće izražene od nuspojava GIII i GI ( $p<0,001$ ).

**Tablica 22:** Raspodjela zastupljenosti nuspojava, recidiva i metastaza kod pacijenata nakon provedbe postupka hiperfrakcioniranja.

	N (postoji)	%	N (ne postoji)	%	p vrijednost
<b>Recidivi</b>	29	21	111	79	p<0,001
<b>Metastaze</b>	34	24	106	76	p<0,001
<b>Mortalitet</b>	41	29	99	71	p<0,001

Broj pacijenata kod kojih se ne pojavljuju recidivi, metastaze izvan ozračenog područja, kao i broj preživjelih pacijenata nakon provedenog postupka hiperfrakcioniranja, je puno veći od broja pacijenata gdje se isti tip komplikacija pojavljuje.

Prosječno vrijeme pojave recidiva iznosilo je  $14,5 \pm 6,2$  mjeseci, najkraće vrijeme nakon kojega se pojavljuju recidivi bilo je 4 mjeseca, a najduže 26 mjeseci. Prosječno vrijeme pojavljivanja metastaza izvan ozračenog područja iznosilo je  $14,6 \pm 6,8$  mjeseci. Najkraće vrijeme nakon kojega su dijagnosticirane metastaze iznosilo je 6 mjeseci, a najduže 35 mjeseci. Smrtnost je utvrđena kod 41 pacijenta nakon prosječnog vremena od  $18,7 \pm 5,9$  mjeseci. Najranije je smrt nastupila nakon 8 mjeseci, a najkasnije nakon 37 mjeseci.



**Slika 26.** Kaplan-Meirova krivulja preživljavanja za pacijente podvrgnute postupku hiperfrakcioniranja.

Medijan preživljenja je 18 mjeseci (16 - 22); (25 percentila - 75 percentila).

**Tablica 23.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x \pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja u podskupinama kreiranim prema tipu nuspojave.

Nuspojava	Hb (mg/dl) / $x \pm SD$		
		F	p
<b>GI</b>	118 $\pm$ 18	0,78	0,459
<b>GII</b>	115 $\pm$ 18		
<b>GIII</b>	112 $\pm$ 17		

Analiza one-way ANOV-om metodom pokazala je statistički nebitnu vrijednost. Kod pacijenata koji su podvrgnuti postupku hiperfrakcioniranja nema razlike u vrijednostima hemoglobina.

**Tablica 24.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x \pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja u podskupinama kreiranim prema tipu nuspojave i prema spolu.

	Nuspojava			p
	Hb (g/dl) / $x \pm SD$			
	<b>GI</b>	<b>GII</b>	<b>GIII</b>	
<b>Muški spol</b>	116 $\pm$ 19	119 $\pm$ 17	97 $\pm$ 18	<0,001*
<b>Ženski spol</b>	126 $\pm$ 6	112 $\pm$ 22	89 $\pm$ 8	<0,001*
<b>Statistika p</b>	0,771	0,718	0,961	

\*Učinjen je Tukey's HSD test za post-hoc analizu.

Srednje inicijalne vrijednosti hemoglobina određene kod muškaraca nisu toliko različite od srednjih vrijednosti određenih kod žena za pojedini tip nuspojave. Dodatno, ako promatramo unutar istog spola, statistički je važno da kod muškaraca veća vrijednost hemoglobina ide uz GI od vrijednosti hemoglobina koja ide uz GIII nuspojavu ( $p=0,012$ ). Između GI i GII je  $p=0,953$ .

Ali između GII i GIII postoji bitna razlika u vrijednosti Hb ( $p<0,001$ ). Kod žena je također izračunana veća vrijednost hemoglobina koja ide uz GI od vrijednosti izračunane za GIII tip nuspojave ( $p=0,007$ ). Za GI i GII nije nađena statistički značajna vrijednost ( $p=0,556$ ), između GII i GIII nema bitne razlike u vrijednosti Hb ( $p=0,125$ ).

**Tablica 25.:** Srednje vrijednosti hemoglobina ( $x\pm SD$ ) kod pacijenata podvrgnutih postupku hiperfrakcioniranja u podskupinama kreiranim prema tipu komplikacija.

	Hb (mg/dl) / $x\pm SD$		Statistika	
	Postoji	Ne postoji	F	p
<b>Recidivi</b>	111 $\pm$ 21	116 $\pm$ 19	1,53	0,218
<b>Metastaze</b>	108 $\pm$ 19	117 $\pm$ 18	5,18	0,024
<b>Mortalitet</b>	111 $\pm$ 21	116 $\pm$ 19	1,52	0,220

Vrijednost Hb je puno veća kod pacijenata kod kojih nisu opažene metastaze ( $p=0,024$ ). Kod pacijenata s opaženim recidivima i pacijenata kod kojih nisu opaženi recidivi nema veće razlike u vrijednostima Hb ( $p=0,218$ ). Također, kod umrlih i preživjelih pacijenata nema bitne razlike u izmjerenim početnim vrijednostima Hb ( $p=0,220$ ).

### 3.3. USPOREDBE PARAMETARA MEĐU ISPITANICIMA PODVRGNUTIM POSTUPKU STANDARDNOG FRAKCIONIRANJA I HIPERFRAKCIONIRANJA

**Deskriptivni parametri** (životna dob, spol, inicijalne vrijednosti Hb i BMI)

**Tablica 26.:** Srednje vrijednosti deskriptivnih parametara (životna dob, spol, inicijalne vrijednosti Hb i BMI) određene kod pacijenata podvrgnutih standardnom postupku frakcioniranja i postupku hiperfrakcioniranja.

	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	p vrijednost
Životna dob	62(40-81)	57(39-81)	0,562
Hb (g/dl)	Muški spol	109±18	0,017*
	Ženski spol	112±15	0,385
BMI	Muški spol	21,9±3,1	0,024*
	Ženski spol	22,2±4,0	0,288

\* Označava statistički značajne razlike.

Vrijednosti su prikazane medijanom (5-95) percentila za životnu dob, dok su za Hb i BMI prikazane  $x \pm SD$  (što ovisi o normalnosti raspodjele). Ovisno o podacima, primijenjen je svrsishodan statistički test.

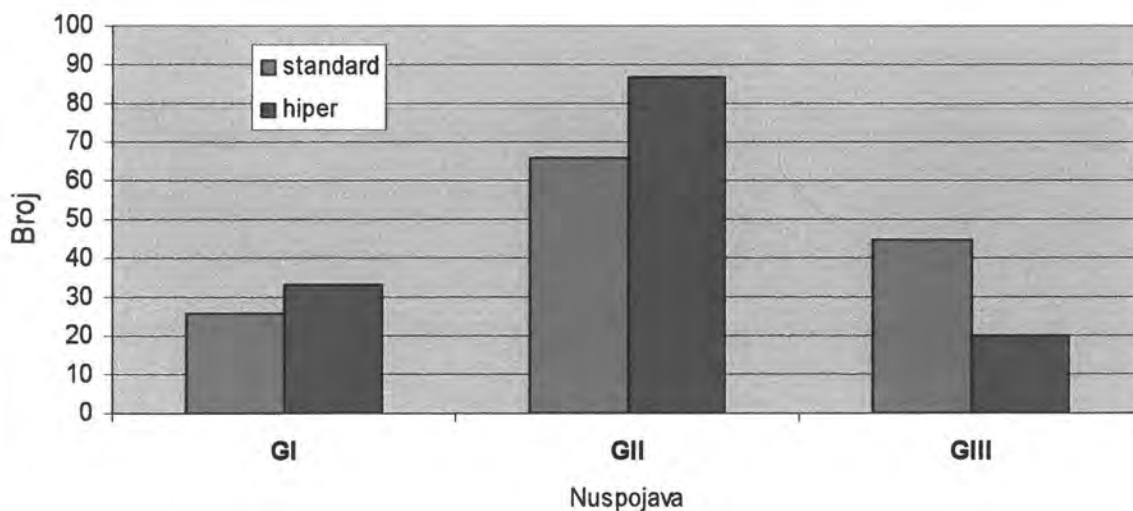
Muškarci koji su podvrgnuti zračenju metodom hiperfrakcioniranja imali su znatno veće inicijalne vrijednosti hemoglobina od muškaraca iz skupine koji su zračeni standardnom metodom ( $p=0,017$ ). Isto vrijedi i za BMI ( $p=0,024$ ).

**Tablica 27.:** Srednje vrijednosti doza zračenja određenih kod pacijenata podvrgnutih standardnom postupku frakcioniranja i postupku hiperfrakcioniranja.

	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	P vrijednost
Doze zračenja/ Gy	64,4(59,8-68,8)	70,5(66,7-74,4)	<0,001

Prosječne doze zračenja su znatno veće kod pacijenata koji su zračeni metodom hiperfrakcioniranja ( $p < 0,001$ ). Mann-Whitney test.

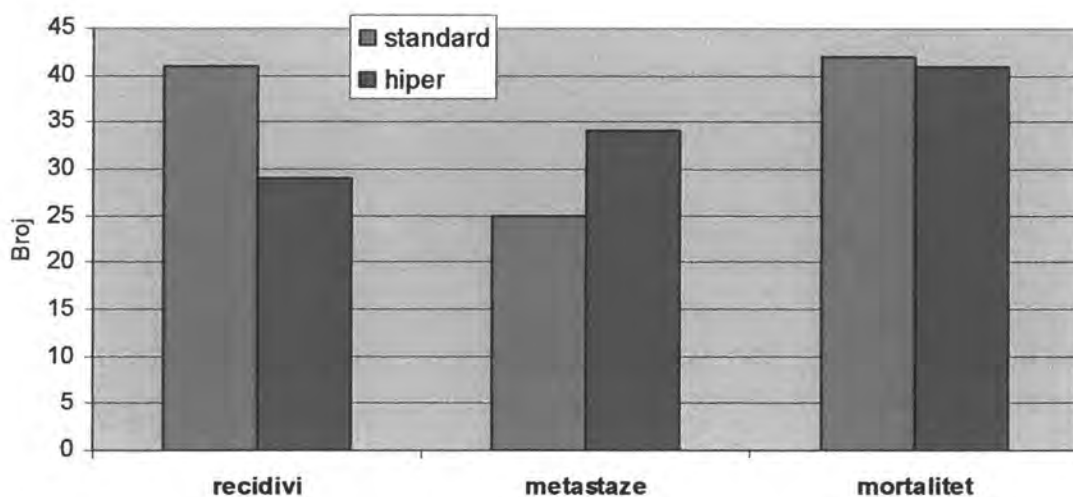
**Parametri definirani kao posljedice liječenja** (nuspojave, recidivi, metastaze, mortalitet)



**Slika 27.** Broj nuspojava prema stupnju oštećenja tkiva kod pacijenata podvrgnutih postupku standardnog i hiperfrakcioniranja.



Nema značajnih razlika u broju pacijenata s određenim tipom nuspojava (hi kvadrat,  $p=0,199$ ). Nuspojave tipa GI i GII češće se javljaju kod pacijenata pri hiperfrakcioniranju, dok se nuspojava tipa GIII češće javlja kod pacijenata podvrgnutih standardnom postupku .



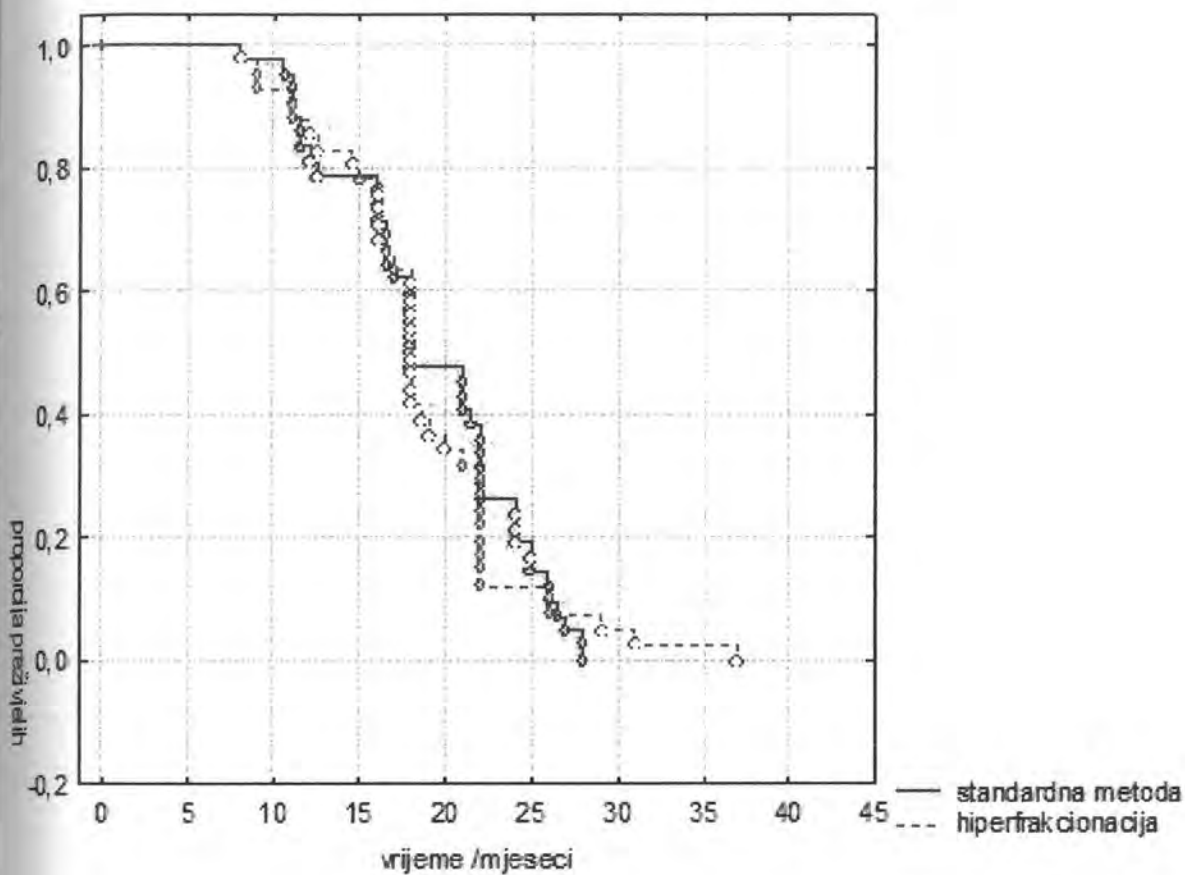
**Slika 28.** Raspodjela nastalih komplikacija kod pacijenata nakon provedenih postupaka standardnog i hiperfrakcioniranja.

Recidivi i broj umrlih se neznatno učestalije javljaju kod pacijenata podvrgnutih standardnom postupku, dok se metastaze češće javljaju kod pacijenata podvrgnutih hiperfrakcioniranju. Sve navedene razlike nisu značajne (hi kvadrat,  $p=0,180$ ).

**Tablica 28.:** Srednje vrijednosti vremena u kojem se javljaju pojedine komplikacije kod pacijenata nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja.

	Vrijeme (mjeseci) / $\bar{x} \pm \text{SD}$		p vrijednost
	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcio- niranja	
<b>Recidivi</b>	12,8±5	14,5±6,2	0,209
<b>Metastaze</b>	13±5	14,6±6,8	0,422
<b>Mortalitet</b>	19±5,5	18,7±5,9	0,811

Recidivi i metastaze se kod pacijenata koji su podvrgnuti zračenju metodom hiperfrakcioniranja javljaju 51 dan (1,7 mjeseci) kasnije, ali to kasnije pojavljivanje recidiva i metastaza nije značajno. Dodatno, pacijenti podvrgnuti metodi hiperfrakcioniranja umiru devet dana ranije od pacijenata podvrgnutih standardnoj metodi, ali tih devet dana nije statistički važan rezultat ( $p=0,811$ ).



**Slika 29.** Kaplan-Meirove krivulje preživljavanja u skupini pacijenata zračenih standardnom metodom i u skupini pacijenata zračenih metodom hiperfrakcioniranja.

Long-rank test je  $p=0,938$  te se može zaključiti da nema veće razlike u vremenu preživljavanja.

**Tablica 29.:** Srednje vrijednosti Hb kod pacijenata koji nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja imaju određene komplikacije.

	Hb (g/dl) / $\bar{x} \pm SD$		p
	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	
<b>GI</b>	117±12	118±18	0,808
<b>GII</b>	111±17	115±18	0,163
<b>GIII</b>	101±16	112±17	0,015*
<b>Recidivi</b>	104±15	111±21	0,108
<b>Metastaze</b>	111±17	108±19	0,534
<b>Mortalitet</b>	108±16	111±21	0,466

\* Označava statistički značajnu razliku.

Početna vrijednost Hb kod pacijenata koji su bili zračeni metodom hiperfrakcioniranja znatno je veća od vrijednosti Hb kod pacijenata zračenih standardnom metodom, ali samo u pacijenata kod kojih je dijagnosticirana nuspojava GIII ( $p=0,015$ ).

Kod pacijenata koji su zračeni metodom hiperfrakcioniranja početna vrijednost Hb je veća za sve tipove nuspojave od početne vrijednosti Hb određene kod pacijenata zračenih standardnom metodom. Ta razlika je puno veća jedino kod nuspojave GIII ( $p=0,015$ ).

Za recidive, metastaze i mortalitet razlike u početnoj vrijednosti Hb nisu statistički značajne.

**Tablica 30.:** Srednje vrijednosti Hb kod žena koje nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja imaju određene komplikacije.

	Hb (g/dl) / $\bar{x} \pm SD$		p
	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	
<b>GI</b>	120±10	126±6	0,227
<b>GII</b>	111±15	112±22	0,773
<b>GIII</b>	108±18	89±8	0,002*
<b>Recidivi</b>	112±12	104±22	0,434
<b>Metastaze</b>	115±17	107±22	0,524
<b>Mortalitet</b>	114±14	113±25	0,922

\* Označava statistički značajnu razliku.

**Tablica 31.:** Srednje vrijednosti Hb kod muškaraca koji nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja imaju određene komplikacije.

	Hb (mg/dl) / $\bar{x} \pm SD$		p
	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	
<b>GI</b>	115±12	116±19	0,841
<b>GII</b>	111±14	119±17	0,013*
<b>GIII</b>	100±15	97±18	0,543
<b>Recidivi</b>	104±16	113±21	0,079
<b>Metastaze</b>	109±18	108±21	0,864
<b>Mortalitet</b>	106±16	111±20	0,265

\* Označava statistički značajnu razliku.

**Tablica 32.:** Srednje vrijednosti BMI-ja kod žena koje nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja imaju određene komplikacije.

	BMI / $\bar{x} \pm SD$		p
	Standardna metoda	Metoda hiperfrakcioniranja	
<b>GI</b>	26,5±4,0	24,6±2,0	0,316
<b>GII</b>	22,0±3,4	23,9±2,2	0,079
<b>GIII</b>	19,3±1,2	19,5±2,3	0,832
<b>Recidivi</b>	23,7±5,3	23,1±2,3	0,766
<b>Metastaze</b>	27,4±4,2	23,1±3,3	0,089
<b>Mortalitet</b>	25,2±4,4	23,5±2,7	0,346

**Tablica 33.:** Srednje vrijednosti BMI-ja kod muškaraca koji nakon provedenog standardnog frakcioniranja i hiperfrakcioniranja imaju određene komplikacije.

	BMI / $\bar{x} \pm SD$		p
	Standardna Metoda	Metoda hiperfrakcio- niranja	
<b>GI</b>	25,0 $\pm$ 3,5	23,6 $\pm$ 2,6	0,083
<b>GII</b>	22,3 $\pm$ 2,9	23,4 $\pm$ 2,4	0,011*
<b>GIII</b>	19,6 $\pm$ 1,9	19,1 $\pm$ 1,7	0,316
<b>Recidivi</b>	22,2 $\pm$ 3,5	22,7 $\pm$ 2,6	0,517
<b>Metastaze</b>	22,9 $\pm$ 3,8	22,3 $\pm$ 2,8	0,488
<b>Mortalitet</b>	22,3 $\pm$ 3,5	22,5 $\pm$ 2,6	0,769

\* Označava statistički značajnu razliku.

Na osnovi ovih rezultata nema razlike u korištenim metodama. Doza zračenja kod hiperfrakcioniranja puno je veća od doze zračenja koja se koristi u standardnom postupku. Ukupno vrijeme od početka do kraja zračenja je podjednako, neželjeni učinci (nuspojave) blaži su kod hiperfrakcionirane metode.

Lokalna kontrola bolesti također je bolja nego kod standardne metode zračenja. Bolesnici se inicijalno u ispitivanim skupinama nisu razlikovali po srednjoj vrijednosti hemoglobina niti po indeksu tjelesne mase (BMI). U hiperfrakcioniranoj metodi zračenja stupanj radijacijskog mukozitisa (Gradus-G) ne ovisi o razini hemoglobina u krvi, dok je kod standardne metode niska razina hemoglobina povezana s većom učestalošću i višim stupnjem radijacijskog mukozitisa.

Pojavljivanje udaljenih presadnica (metastaza) izvan polja zračenja, kao i smrtnost bilo kojeg uzroka engl. *overall survival*), ne razlikuju se bitno u dvjema skupinama ispitanika.



Hiperfrakcionirana metoda dopušta uz jednake ili manje nuspojave aplicirati veću tumorsku dozu, što omogućuje bolju lokalnu kontrolu bolesti.

Zamjerku hiperfrakcioniranoj metodi svakako predstavlja utrošeno vrijeme (osoblje i uređaji) jer se bolesnici moraju dvaput dnevno pozicionirati i podvrgavati zračenju.

Metoda dvostrukog dnevnog ozračivanja svakako ima svoje mjesto u iradijacijskom liječenju pojedinih stadija i slučajeva bolesnika s malignim bolestima glave i vrata. Pošto u našim uvjetima i stupnju zdravstvenog standarda hiperfrakcionirana metoda zračenja ne može biti standardna, ona može biti pogodna kod većih tumora stadija IIb i IIIb, mlađih bolesnika, brzorastućih tumora, kao i u slučajevama s relativnom anemijom, refrakternih anemija te kada se transfuzijom i drugim metodama ne može podići razina hemoglobina.

## 4. RASPRAVA

Tijekom pet godina, od 1997. do 2002. godine na Zavodu za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci uz ostale zloćudne bolesti, solidne i hematopatske (osim dječjih) liječio se znatan broj oboljelih od malignih bolesti područja glave i vrata.

Po incidenciji i zastupljenosti u sveukupnom broju liječenih zauzimaju peto mjesto, kako kod muške tako i kod ženske populacije. Podaci dobiveni iz Registra za rak Hrvatske podudaraju se s europskim i svjetskim statistikama o učestalosti pobola i pomora.

Muški je spol zastupljen u znatno većem broju te se on podudara sa svjetskim statistikama o pojavi (incidenciji).

U našem je ispitivanju muški spol zastupljen u većem broju. U skupini standardnog frakcioniranja sa 78% zastupljen je muški spol prema 22% ženskog spola. Kod hiperfrakcioniranog zračenja taj odnos nije bitno drukčiji i ne razlikuje se signifikantno te je po spolnoj zastupljenosti odnos dvije metode radijacije usporediv.

Ukupan broj bolesnika koji je uključen u metodu standardnog frakcioniranja, te predstavlja kontrolnu skupinu, iznosio je 138, a u skupini bolesnika koji su provodili hiperfrakcioniranu metodu bio je 140.

Bolesnicima je uz standardni pristanak na liječenje zračenjem, koji se rutinski potpisuje u svim zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj te predstavlja zakonsku obavezu o pravima bolesnika, bio ponuđen jedan od dva modaliteta liječenja zračenjem. Iscrpno im je objašnjeno osnovno o oba modaliteta, njihovim eventualnim manama i nuspojavama. Obje su metode u svijetu podjednako zastupljene i vrednovane te izbor metode ovisi individualno o afinitetu radijacijskog onkologa ili ustanove.

U Sjedinjenim Američkim Državama te Velikoj Britaniji preferira se akcelerirano - ubrzano zračenje, gdje je to logistički moguće (1,3,14,122,123). Akcelerirani protokoli podrazumijevaju, također, sedam dnevnih frakcija, jedna dnevno, ukoliko se radi o standardnom frakcioniranju - svih sedam dana u tjednu, bez pauze vikendom. Za takve protokole kod nas u Hrvatskoj zasad ne postoje mogućnosti uslijed nedovoljnog broja radioterapijskih centara, osoblja i aparata za zračenje.

Većina radijacijskih centara u Europi koristi standardno frakcioniranje s obveznom pauzom (obično za vikend) radi radioterapijskog oporavka zdravog tkiva((53,73,75).

Zadnjih je desetak godina primjenjivana simultana, konkomitantna radioterapija tumora glave i vrata, osobito kod uznapredovalih stadija (88,89,90,169). Citostatski agensi koji se uglavnom koriste su iz skupine antimetabolita, a to su obično Cis platinol i 5-fluorouracil, koji osim citostatskog učinka imaju i radiomimetsko djelovanje te se apliciraju intravenski u bolusu ili kao kontinuirana infuzija prije ili/i tijekom same iradijacije (111,114,175). Radiomimetski učinak podrazumijeva povećanu osjetljivost tumorskih stanica, fiksirajući ih u osjetljivijim fazama mitoze.

U našem se ispitivanju citostatska terapija nije koristila, već je ispitivana sama učinkovitost radioterapijskog liječenja.

Najveća prepreka izboru hiperfrakcionirane metode zračenja bila je dvostruka dnevna iradijacija, koja je zahtijevala provođenje postupka pozicioniranja dva puta dnevno u razmaku od 6 do 10 sati između pojedine frakcije odnosno seanse.

U prosjeku je razmak između jutarnje i popodneвно-večernje seanse iznosio između 7 i 9 sati, što se smatra idealnim.

Raspodjela po dobnim skupinama kod metode standardnog frakcioniranja kao i kod metode hiperfrakcioniranja bila je slična i usporediva.

U jednodnevnoj, standardno zračevoj skupini od 138 bolesnika srednja životna dob iznosila je 62 godine; najmlađi oboljeli imao je 31 godinu, a najstariji 88 (slika 16).

U skupini liječenoj hiperfrakcioniranom metodom (No. 140) srednja životna dob bila je 57 godina; najmlađi je pacijent imao 38, a najstariji 81 godinu (slika (21)).

Pri svim dobnim skupinama, koje su podijeljene u dekade, u obje skupine ispitanika muški spol zastupljen je u podjednakom omjeru i kreće se od 4:1 do 3:1. Najbliži omjer muško-ženskog spola imali smo u dobnoj skupini između 70 - 80 godina u skupini bolesnika liječenih hiperfrakcioniranom metodom (omjer 2:1) te u standardno zračevoj skupini (omjer 2,5:1) u dobi između 60 - 70 godina. Najveće razlike, s najvećim omjerom spolne razlike, bilježene su u najmlađim i najstarijim dobnim skupinama u bolesnika liječenih s oba modaliteta zračenja (omjer 5 - 6:1).

Rezultati u obje skupine pokazuju statistički značajniju zastupljenost muškog spola ( $p \leq 0,001$ ) (slika 17 i 21).

Lokalizacija, odnosno ishodište primarnog tumora, bilježeno je šiframa desete revizije međunarodne klasifikacije tumora (MKB).

Broj ispitanika u standardno zračenih pokazuje najzastupljenije dijagnoze:

C12 i C10 (22%), C13 s 18%, C04 12%, C06 s 9%, a ostale manje zastupljene dijagnoze bilježe ukupni udjel od 19%. Statistički se po zastupljenosti dijagnoza prema broju bolesnika ne razlikuju od vrijednosti  $p \leq 0,001$  (tablica 6.i 16).

Raspodjela ispitanika u skupini zračenih metodom dvostrukog dnevnog zračenja bila je približno proporcionalna apsolutnim brojevima te postotnim vrijednostima. Opet su najzastupljenije dijagnoze C10 i C12 s 27, odnosno 25% zastupljenosti, zatim C13 s 20%, C06 s 8%, C08 i C04 s 5%, dok na ostale dijagnoze otpada 10 %.

Vrijednost hemoglobina neposredno prije početka iradijacije u skupini standardno frakcioniranih ispitanika iznosila je  $109 \pm 16,9$  mg/dl krvi, a u skupini hiperfrakcionirano zračenih iznosila je  $114 \pm 19,6$  mg/dl krvi. Statistički bitne razlike u vrijednosti hemoglobina u obje skupine nema.

Kada se analizira početni indeks tjelesne uhranjenosti (BMI), on je u skupini hiperfrakcioniranih iznosio  $22,9 \pm 2,8$ , a u kontrolnoj skupini standardno frakcioniranih BMI je iznosio  $22 \pm 3,3$ . Skupine su usporedive na visokom stupnju signifikantnosti, jer razlike zapravo niti nema. Visina i tjelesna masa bolesnika-ispitanika također je mjerena neposredno prije početka liječenja zračenjem, uvijek na istom analognom aparatu - vagi, a visina altmetrom u istome aktu. Vrijednosti su mjerene punim jedinicama - centimetrima i kilogramima, bez decimalnih vrijednosti, da bi se postupak pojednostavio i ubrzao.

Od životnih navika (poroka) anketnim je upitnikom ispitivana sklonost alkoholu i pušenju cigareta. Ispitanicima su ponuđeni odgovori: pušim, pijem alkohol s da i ne, a ukoliko je odgovor bio DA, ponuđena je opcija prosječnog broja dnevno popušanih cigareta te godine pušačkog staža. Kod osoba sklonih alkoholu također je ispitan broj dnevno ispijenih alkoholnih pića (vino, pivo, žestoko, ostalo) te broj godina takve navike. Osobe koje su se izjasnile kao apstinenti dulje od 5 godina smatrane su nepušačima i nealkoholičarima.

U obje skupine ispitanika puno je veći broj pušača, a najmanje su zastupljeni oboljeli koji nikada nisu ni pušili ni pili.

U bolesnika zračenih standardnom metodom 72% osoba izjasnilo se pušačima, 9% ne pije i ne puši, a preostalih 19% konzumiralo je redovito i alkohol i nikotin.

U skupini ispitanika liječenih hiperfrakcioniranom metodom izjasnili su se kao pušači 77%, konzumenti oba poroka 16%, a na apstinente u ovoj skupini otpada 7% oboljelih. Raspodjela u obje metode liječenja je podjednaka i dakle

usporediva i govori u prilog visokog udjela upotrebe nikotina i alkohola u populaciji s malignim bolestima glave i vrata. Po statistikama Hrvatskog zavoda za statistiku udio odraslih osoba koje se izjašnjavaju kao nepušači i nekonzumenti alkohola, a koji ne boluju od tumora (sveukupna populacija) iznosi između 40 i 60%.

U obje skupine ispitanika udio osoba koje puše puno je veći od ostalih podskupina (koji piju i koji apstiniraju), ali je bitno veći broj osoba koje i piju i puše od onih koje ni ne piju ni ne puše. Razlika je statistički važna unutar podskupina na razini  $p \leq 0,001$ . (Slike 4. i 8.)

Liječenje zračenjem može biti jedini modalitet liječenja oboljelih od neoplazmi glave i vrata, nakon histološke verifikacije i određivanja stadija uznapredovalosti bolesti - TNM klasifikacija (T-tumor, N-nodus, M- metastaza). Tada govorimo o primarnom, definitivnom liječenju koje se provodi kod uznapredovale, inoperabilne bolesti ili kontraindikacija za kirurški zahvat. Kada se provodi poslijeoperacijsko zračenje, govorimo o adjuvantnom ili naknadnom liječenju s ciljem eradikacije-sterilizacije rezidualne mikroskopske bolesti, kada operater nije siguran u svoj radikalitet ili je lokalizacija multifokalna, odnosno ako je rizik od povrata bolesti-recidiva velik. Bolesnici su u oba modaliteta svrstavani po intenciji-namjeri liječenja. U radioterapiji je odavno poznata veličina aplicirane doze u jedinici vremena u odnosu na volumen zračenog tkiva kod primarnog, odnosno naknadnog adjuvantnog zračenja. Potrebne su veće doze zračenja za kontrolu i eradikaciju tumora kod inoperabilnih slučajeva za 15-20% od adjuvantno zračenih, što dovodi i do većih toksičnih promjena (nuspojava), kako ranih, privremenih ili tranzitornih, tako i kasnih i trajnih.

U skupini ispitanika liječenih standardnom metodom u svim stadijima bolesti bilo je puno više operiranih ( $p \leq 0,008$ ), osim u kliničkom stadiju IIIB, gdje je ta razlika najmanja (14 operiranih prema 6 neoperiranih).

U skupini ispitanika liječenih bifrakcioniranom metodom, broj radikalno operiranih bolesnika također je puno veći od broja neoperiranih na razini

statističke relevantnosti od  $p \leq 0,001$  u svim stadijima te su i s te strane oba modaliteta zračenja usporediva. (Tablice 2. i 9.)

Ukupna aplicirana doza zračenja izračunavana je u standardnim jedinicama cGy (centigrey) odnosno Gy (Grey) kao 100 puta većoj jedinici apsorbirane doze zračenja. Obje su skupine bolesnika zračene u jednakom omjeru na kobaltnom uređaju (bombi X zrake) i na linearnom akceleratoru (fotoni energije MV-a) te su svugdje u svijetu jednako vrijedne metode koje su rezultatima i biološkim učinkom izjednačene.

Prosječna doza zračenja u pojedinim stadijima bolesti (od IB - IIIB) u skupini standardnog frakcioniranja iznosila je 64,4 - 68,8 Gya, a primijenjene doze ne ovise bitno o stadiju bolesti ( $p \leq 0,05$ ). Raspon ukupnih doza je od 59,8 - 68,8 Gya (tablica 9).

U ispitanika liječenih hiperfrakcioniranim načinom liječenja, doze zračenja bile su veće u prosjeku 10 posto (tablica 19). Srednja aplicirana doza iznosila je 70,5 Gya, a raspon 66,7 do 74,4 Gya. Primijenjene doze zračenja ne razlikuju se bitno ni u ovoj skupini u odnosu na stadij bolesti. Ta statistička nesigurnost se tumači time što se u svim slučajevima želi postići maksimalna ili submaksimalna doza, koja se može postići s obzirom na toksične pojave, poznatu biologiju tumora glave i vrata, odnosno sklonost recidiviranju. (Tablice 3. i 10.)

Dnevnu isporučenu (appliciranu) i apsorbiranu dozu izračunavali smo također u mjerama Gy i cGy, a ona je iznosila između 1,8 i 2,0 Gya odnosno 180 - 200 cGya (tablica 10).

Uobičajene doze su se planirale s obzirom na veličinu tumora, odnosno veličinu ulaznih polja zračenja, što znači kod standardno zračenih bolesnika jednom dnevnom frakcijom od 1,8 - 2,0 Gya. Također je analiziran broj frakcija u broju dana od početka do kraja zračenja. Kod 47 bolesnika u kontrolnoj skupini standardnog frakcioniranja, koji su primili 2 Gya dnevne doze, iznosio

je 33 (29 - 39) frakcije, a ukupan broj dana od početka do kraja iznosio je 47 (39 - 54) dana.

Bolesnicima u istoj skupini frakcioniranja, ali s 1,8 Gya dnevno iznosio je 91, broj dnevnih frakcija 35 (30 - 39), a ukupno trajanje liječenja iznosilo je 47 dana (raspon od 39 - 54). (Tablica 4.) Puno je veći broj bolesnika koji su primali 1,8 Gya po frakciji od onih koji su primili 2,0 Gya ( $p \leq 0.007$ ). Razlika u prosječnom broju frakcija kao i duljini trajanja zračenja nije signifikantna ( $p \leq 0.005$ ).

Ispitanici zračeni hiperfrakcioniranom metodom primali su po frakciji 1,1, 1,15 i 1,12 Gya. Najveća podgrupa unutar hiperfrakcioniranja primala je prosječno 1,15 Gya po frakciji odnosno 2,3 Gya dnevno (No 80) dok je doze od 1,1 i 1,2 Gya po frakciji primalo 28 i 32 bolesnika (tablica 20).

Broj dana i duljina trajanja zračenja nisu se po podgrupama bitno razlikovali i iznosili su 33 - 35 dana zračenja, odnosno ukupna duljina trajanja liječenja od 47 - 49 dana. (Tablica 11.) Puno je veći broj bolesnika primio pojedinačnu dozu od 1,15 (doza po frakciji) od ostalih doza ( $p$  manji od 0.007). Ne postoji razlika u duljini sveukupnog trajanja liječenja po danima s obzirom na pojedinačnu dozu (po frakciji)  $p \leq 0.005$ .

Pri analiziranju ishoda i podnošenja zračenja, analizirane su i štetne popratne pojave zračenja, odnosno rane nuspojve koje se manifestiraju u obliku jače ili slabije izraženog mukozitisa. Radijacijski mukozitis je stupnjevan od najslabije izraženog (GI) do najjačeg (GIII), a kao popratna pojava pri kraju tretmana zračenjem prisutan je u gotovo svih bolesnika zračenih s radikalnom namjerom.

Kod ispitanika zračenih standardnom metodom zračenja u zadnjoj trećini liječenja (4. i 5. tjedan) mukozitis GI iskazalo je 26 bolesnika (26%); GII 67 (48%), a GIII 45 (33%). Pojava GII mukozitisa je učestalija od GI i GIII. ( $p \leq 0,001$ ). (Tablica 5.)



U istom vremenu promatranja kod hiperfrakcionirane metode zračenja mukozitis GI iskazalo je 33 bolesnika (24%); GII 87 (62%), a GIII 20 bolesnika ili 14%.

I u ovoj skupini ispitanika pojava mukozitisa GII je statistički najčešća uz vrijednost  $p \leq 0,001$ . (Tablica 12.)

Učestalost i gradus nuspojava u obliku mukozitisa kod obje skupine ispitanika su uobičajeni i nije bio potreban prekid zračenja, već pojačane mjere higijene usne šupljine i dijetalni režim ishrane. Mukozitis GIII je zahtijevao smanjenje dnevne doze zračenja, upotrebu medikamenata kao što su antibiotici, antimikotici, lokalni anestetici ili privremeni prekid zračenja.

Bolesnici su nakon završenog zračenja kontrolirani u mjesečnim razmacima te su analizirane pojave povrata bolesti u obliku recidiva, udaljenih metastaza i smrtnosti.

U skupini ispitanika liječenih standardnom metodom nakon srednjeg vremena promatranja od 36 mjeseci, recidiv bolesti-povrat u području polja zračenja iskazao je 41 bolesnik ili 30% od ukupno zračenih tom metodom.

Udaljene metastaze, koje se nisu mogle detektirati prije ili tijekom zračenja, nakon ili u tijeku razdoblja od 36 mjeseci praćenja iskazalo je 34 bolesnika ili 25%.

Broj umrlih (mortalitet) iz bilo kojeg razloga, nakon 3 godine praćenja u svim stadijima bolesti, iznosio je 42 ili 30%. (Tablica 5.)

Razlike u rezultatima među pojedinim podgrupama su statistički međusobno bitne na razini signifikantnosti od  $p \leq 0,001$ .

U skupini ispitanika liječenih hiperfrakcioniranom metodom recidive je iskazalo 14 bolesnika u vremenskom periodu od 36 mjeseci praćenja (10%). Metastaze u regionalne limfne čvorove izvan polja zračenja ili u udaljene organe iskazalo je 34 bolesnika ili 24%, a mortalitet zbog bilo kojeg uzroka iznosio je nakon 36 mjeseci praćenja 29%, odnosno umro je 41 bolesnik od

ukupno 140 zračenih. Razlike u konačnom ishodu među podgrupama su statistički značajne  $p \leq 0.001$ . (Tablica 12.)

Uspoređujući recidive bolesti među modalitetima zračenja vidljivo je da je recidiva u skupini liječenih standardnom metodom znatno više (41:14), dok je pojava udaljenih ili lokoregionalnih metastaza izvan primarnog polja zračenja gotovo identična. (Tablice 5. i 12.)

U standardnoj metodi zračenja prosječno vrijeme do pojave recidiva iznosilo je 12,8 mjeseci (raspon od 5 - 24 mjeseca).

Pojava metastaza u istoj skupini javljala se prosječno nakon 13,5 mjeseci (od 6 - 22 mj). Također se smrtnost pri standardnom frakcioniranju kod 42 umrla bolesnika javila u prosjeku  $19 \pm 5,5$  mjeseci, u rasponu od 8 - 28 mjeseci.

U skupini hiperfrakcioniranog zračenja prosječno vrijeme do pojave recidiva iznosilo je  $14,5 \pm 6,2$  mjeseci, u rasponu od 4 - 26 mjeseci. Metastaze su se pojavile nakon prosječnog vremena od  $14,6 \pm 6,8$  mjeseci, a mortalitet se u prosjeku javljao nakon 18,7 mjeseci (raspon 9 - 29 mjeseci).

Brza pojava povrata bolesti u obje skupine ispitanika potvrđuje činjenicu teške, trajne kontrole bolesti te čestih smrtnih ishoda unatoč modernom liječenju. Podaci o recidivima, metastazama i smrtnosti podudaraju se s podacima iz literature u svijetu. Upotreba modernih (i skupih), a također i toksičnih citostatskih lijekova produžila je život bolesnika s metastatskom bolešću.

Kod analiziranja međusobne povezanosti razine hemoglobina na početku zračenja s iskazanim nuspojavama - mukozitisa 3. stupnja (GIII) u skupini standardno zračenih bolesnika, dolazi se do zaključaka da bolesnici s mukozitisom GI imaju znatno veće vrijednosti hemoglobina od onih koji su manifestirali mukozitis GIII. Razlike su statistički značajne, dok odnos visine hemoglobina i mukozitisa GII i GIII nije međusobno bitan.

U skupini ispitanika zračenih u dvije dnevne frakcije odnos razine hemoglobina i iskazanih nuspojava mukozitisa raznih gradusa ne iskazuje veće

razlike u vrijednostima hemoglobina sa stupnjevima mukozitisa. Prema razlici u metodama liječenja metoda hiperfrakcioniranja je neovisna o visini hemoglobina, za razliku od standardnog zračenja te bi mogla biti metoda izbora u slučajevima kada ne možemo često kontrolirati razinu hemoglobina ili nije moguće davati transfuzije (vjerski ili drugi razlozi). Kod standardnog zračenja jasna je povezanost visine krvnog hemoglobina s razvijanjem viših stupnjeva nuspojava i većeg stupnja mukozitisa. Iz toga proizlazi važnost korigiranja krvnim pripravcima ili intenzivnim liječenjem preparatima željeza prije početka liječenja ako mislimo zračiti standardnom metodom liječenja, dok kod hiperfrakcioniranja to nije bitno.

U iskazivanju lošeg krajnjeg ishoda liječenja (recidivi i metastaze) u odnosu na visinu hemoglobina, zapaženo je da je razina hemoglobina znatno veća kod bolesnika koji nisu "doživjeli" povrat bolesti, ( $p \leq 0,0029$ ). Moglo bi se reći i da bolesnici s normalnom ili višom vrijednosti hemoglobina bolje prolaze, ili obrnuto, kada se povrat bolesti pojavi, recidivi i metastaze koincidiraju s nižom razinom hemoglobina te to može biti predilekcijski i prognostički faktor.

Pojava metastaza, kao i smrtnost u podgrupama s obzirom na razinu hemoglobina, nema statističke razlike s obzirom na početnu vrijednost hemoglobina ( $p \leq 0,550$ ). (Tablica 7.)

Kod ispitanika iz skupine hiperfrakcioniranog zračenja odnos podgrupa s obzirom na ishod prema razini hemoglobina pokazuje da u vrijednosti hemoglobina nema razlike ( $p \leq 0,024$ ). Kod bolesnika s opaženim recidivima i onih koji ih nisu razvili nema velike razlike u početnoj vrijednosti hemoglobina ( $p \leq 0,0645$ ).

Također u skupini živih nakon 36 mjeseci praćenja, prema umrlima s obzirom na početnu vrijednost hemoglobina nema statistički bitne razlike ( $p \leq 0,220$ ). (Tablica 14.)

Kada međusobno uspoređujemo mukozitis raznih stupnjeva s obzirom na modalitet zračenja, nema bitnih razlika u pojavi mukozitisa GI i GII ( $p \leq 0,199$ ). Znatno veći postotak iskazivanja jačeg stupnja mukozitisa GIII pokazala je skupina ispitanika zračena standardnom, jednodnevnom metodom zračenja, što potvrđuje podatak o lakšem podnošenju te metode iako je ukupna dnevna i totalna doza veća za 10-ak posto u toj skupini.

Unutar 36 mjeseci praćenja u obje skupine ispitanika veću pojavu recidiva i veći mortalitet iskazuju bolesnici zračeni standardnom metodom, iako ta razlika nije bitna. Također, metastaze, kao ishod nakon zračenja unutar vremena praćenja od 36 mjeseci, iskazuje u nešto većem omjeru skupina zračena hiperfrakcioniranom metodom. Niti ovdje ta razlika nije statistički bitna, već je možemo smatati slučajnom. (Tablica 10.)

Analizirajući vrijeme do pojave recidiva, metastaza ili smrti bilo kojeg uzroka u obje skupine ispitanika, vidi se da se recidivi kod standardne metode zračenja javljaju nakon  $12,8 \pm 5$  mjeseci, a kod hiperfrakcionirane metode nakon  $14,5 \pm 6,2$  mjeseca. Metastaze se u standardnoj kontrolnoj skupini javljaju nakon 13 mjeseci, a u hiperfrakcioniranoj nakon 14,6 mjeseci. Mortalitet kao ishod liječenja unutar 36 mjeseci praćenja gotovo je jednak i nije statistički relevantan ( $19,5:18,7$  mj).

Razlike koje se odnose na vrijeme do nastanka recidiva i metastaza znatno su veće u skupini ispitanika liječenih hiperfrakcioniranom metodom, koja dakle polučuje bolje rezultate krajnjeg ishoda i ukupno manje nuspojave, a kad se one i pojave nižeg su stupnja, odnosno gradusa. Ovi rezultati nedvojbeno pokazuju prednost hiperfrakcionirane metode zračenja nad standardnom metodom. Jedini parametar u kojem su metode izjednačene je ukupni mortalitet, gdje se ne iskazuju razlike. Među umrlim bolesnicima oba modaliteta zračenja bilo je i smrtnih ishoda prouzročenih i nezloćudnim bolestima po tipu nastanka, no zato što u većine bolesnika nije izvršena patološko-antomska obdukcija, podaci su nesigurni i nisu razmatrani.

Analiza podataka koji se tiču srednje vrijednosti hemoglobina i iskazanih nuspojava (mukozitisa) raznih gradusa u dvjema skupinama ispitanika, te recidiva i metastaza, kao i smrtnosti, ne pokazuje razlike. (Tablica 15.)

Kaplan-Meirova krivulja preživljavanja u skupini ispitanika zračenih standardnom metodom pokazuje 50% proporciju nakon 18 do 20 mjeseci i medijan od 18 mjeseci (25-75 percentila). (Slika 5.)

Kod skupine liječene hiperfrakcioniranom metodom zračenja, medijan preživljavanja od 18 mjeseci (raspon 16 - 22 mjeseca) prikazan je na slici 10.

Analiza povezanosti težine i neželjenih nuspojava u skupini hiperfrakcioniranja prema razini hemoglobina, prikazana na tablici 18., nije pokazala statističku relevantnost (analiza *one-way* ANOV-om metodom).

U kontrolnoj skupini standardnog frakcioniranja takve su razlike bitne na statističkoj razini signifikantnosti, što do sada nije bio predmet ispitivanja u sličnim radovima o istraživanju razlika među različitim metodama akceleriranih i hiperfrakcioniranih zračenja bilo kojih tumora.

Kada se raščlanjuju razlike među spolovima u vezi nuspojava i razine hemoglobina, vidi se da se tip neželjenih pojava izazvanih zračenjem prema razini hemoglobina ne razlikuje kod muškog i ženskog spola.

Kod zračenih muškaraca viša početna vrijednost hemoglobina ide uz znatno veću proporciju mukozitisa prvog stupnja (GI), nego uz GIII. Razlika je statistički bitna ( $p \leq 0,012$ ). Razlike u nuspojavi (mukozitisu) između GI i GII u odnosu na razinu hemoglobina nisu značajne ( $p \leq 0,953$ ). Kada se usporede nuspojave GII i GIII kod muškaraca, razlika je opet značajna ( $p \leq 0,001$ ).

Kod ženskog spola relacije su slične, tako da u odnosu na višu razinu hemoglobina otpada veći stupanj nuspojava GI prema GIII ( $p \leq 0,007$ ).

Razlike između pojave GI i GII te GII i GIII nisu nađene ( $p \leq 0,556$  i  $0,125$ ).

U tablici broj 20. prikazani su rezultati ispitivanja vrijednosti razine hemoglobina u postupku hiperfrakcioniranja prema krajnjem ishodu liječenja

nakon promatranog razdoblja, odnosno prema pojavi povrata bolesti i smrtnog ishoda.

Bolesnici koji nisu doživjeli metastaze ili nisu umrli unutar ispitivanog vremena imaju znatno višu početnu vrijednost hemoglobina. Pojava recidiva nema statistički bitne razlike prema početnoj razini hemoglobina ( $p \leq 0,218$ ). Vrijednost hemoglobina umrlih i preživjelih nakon 24 i 36 mjeseci promatranja nije statistički značajna ( $p \leq 0,220$ ).

## 5. ZAKLJUČCI

1. Tumori glave i vrata bitno utječu na morbiditet i mortalitet (pobol i pomor) muške populacije kod nas i u svijetu.
2. Liječenje zračenjem zauzima važno mjesto u lokalnoj kontroli bolesti, produžujući vrijeme do povrata bolesti (recidiva) ili dovodi do konačnog izlječenja.
3. Hiperfrakcionirana metoda zračenja ima stanovite prednosti nad standardnom metodom, koje se očituju u lakšem podnošenju liječenja, manjem stupnju popratnih pojava i boljoj kontroli bolesti (dulje vrijeme do pojave recidiva).
4. Ukupno vrijeme preživljavanja u skupinama ispitanika tretiranih standardnom metodom i hiperfrakcioniranjem nije statistički značajno.
5. Razina hemoglobina, kao najjednostavnije procjene anemije i transfera kisika do ciljnih organa (kako tumora, tako i zdravog tkiva), utječe na lakše podnošenje oba načina liječenja zračenjem.
6. Primjerena uhranjenost i dobar opći-performance status daju veće mogućnosti za bolje podnošenje zračenja i dulje ukupno preživljavanje.
7. Sanacija zubala, higijena usne šupljine uz uredne vrijednosti hemoglobina i BMI-ja jamče veću dobrobit od zračenja (vrijeme do progresije, ukupno preživljavanje i kvalitetu života), što ističe važnost korekcije anemije prije i tijekom zračenja, kao i potpomognute alimentacije hranjivim sastojcima, vitaminima i mineralima.

8. Prognostički parametri ne razlikuju se bitno kod muškog i ženskog spola iako je muški spol 3 - 4 puta zastupljeniji.

9. Hiperfrakcionirana metoda zračenja je "skuplja" jer zahtijeva dvostruko više utrošenog vremena od standardne metode zračenja.

10. Prednosti hiperfrakcionirane metode zračenja tumora glave i vrata mogu se s uspjehom koristiti kod mlađih bolesnika s većim i/ili inoperabilnim tumorima, kod kojih nije moguće korigirati blaže stupnjeve anemije.

11. Najbitnija razlika u usporedbi dva modaliteta zračenja je neovisnost nuspojava gradusa II i III u odnosu na vrijeme do pojave recidiva kod hiperfrakcionirane metode s obzirom na razinu hemoglobina.

12. Zadnjih desetljeća uvođenjem citostatskih agensa, prije, tijekom i nakon zračenja, u još većoj mjeri poboljšavaju se rezultati liječenja zračenjem.

13. Lokalnoregionalna iradijacija je bitan čimbenik u kontroli bolesti tumora glave i vrata, koji spadaju u rezistentne tumore s tendencijom brzog širenja u lokalne limfne čvorove.

14. Kronična upotreba nikotina i žestokih alkoholnih pića bitni su faktori u nastanku zloćudnih novotvorina ishodišta sluznice usne šupljine, grla, ždrijela, paranazalnih sinusa i njihovih adneksa (žlijezda slinovnica).



## 6. POPIS LITERATURE

1. Shaha AR, Strong EW. Cancer of the head and neck. In: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE, eds. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta: American Cancer Society, 1995:355-377.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
3. Schwartz G. Ueber Desensibilisierung Gegen röntgen- und Radiumstrahlen. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1909;24:1-2.
4. Molls M, Stadler P, Becker A et al. Relevance of oxygen in radiation therapy—mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels. *Strahlenther Onkol* 1998;174:13-16.
5. Hollaender A, Stapleton GE, Martin FL. X-ray sensitivity of *E. coli* as modified by oxygen tension. *Nature* 1951;167:103-104.
6. Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.
7. Churchill-Davidson I, ed. *Oxygen Effect on Radiosensitivity. Proceedings of the Conference on Research of the Radiotherapy of Cancer*. New York: American Cancer Society, 1961.
8. Dische S. Hyperbaric oxygen: the Medical Research Council trials and their clinical significance. *Br J Radiol* 1978;51:888-894.
9. Henk JM, Smith CW. Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. Interim report of second clinical trial. *Lancet* 1977;2:104-105

10. Overgaard J, Horsman MR. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:10-21.
11. Wasserman TH. Hypoxic cell radiosensitizers—present and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:849-852.
12. Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1065-1068.
13. Fein DA, Lee R, Hanlon AL et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995;13:2077-2083
14. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:347-353.
15. Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B et al. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:101-106.
16. van Acht MJ, Hermans J, Boks DE et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992;23:229-235.
17. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201:553-558.
18. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1007-1011.

19. Lee WR, Berkey B, Marcial V et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1069-1075.
20. Kumar P, Wan J, Viera F. Analysis of survival outcome and prognostic factors (PF) in the treatment of unresectable head and neck (H/N) squamous cell carcinoma (SCCa) using supradose intra-arterial targeted cisplatin (SIT-P) and concurrent radiation therapy (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:390a.
21. Kumar P, Wan J, Viera F. The impact of radiation related factors upon long term outcome in the management of advanced head and neck (H/N) squamous cell carcinoma (SCCa) treated with supradose intra-arterial targeted (SIT) cisplatin (P) and radiation therapy (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:321.
22. Heldmann HJ, Molls M, Vaupel P. Blood flow and oxygenation status of human tumors: clinical investigations. *Strahlenther Onkol* 1999;175:1-9.
23. Mundt AJ, Connell PP, Campbell T et al. Race and clinical outcome in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998;71:151-158.
24. William T. Moss, James D. Cox; *Radiation Oncology – rationale, technique, results*; sixth edition, 1989., The C.V. Mosby Company
25. Okunieff P, de Bie J, Dunphy EP et al. Oxygen distributions partly explain the radiation response of human squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 1996;27(suppl):S185-S190.
26. Teicher BA. Physiologic mechanisms of therapeutic resistance: blood flow and hypoxia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:475-506.

27. Harrison LB, Shasha D, Shiao L et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:471a.
28. Evans SM, Jenkins WT, Shapiro M et al. Evaluation of the concept of "hypoxic fraction" as a descriptor of tumor oxygenation status. *Adv Exp Med Biol* 1997;411:215–225.
29. Jund R, Feldmann H-J, Wollenberg B et al. Changes in head and neck tumor hypoxic fraction during split-course radiochemotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:73–78.
30. Molls M, Stadler P, Becker A et al. Relevance of oxygen in radiation oncology: mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels. *Strahlenther Onkol* 1998;174(suppl 4):13–16.
31. Rockwell S. Oxygen delivery: implications for the biology and therapy of solid tumors. *Oncol Res* 1997;9:383–390
32. Stüben G, Stuschke M, Knühmann K et al. The effect of combined nicotinamide and carbogen treatments in human tumour xenografts: oxygenation and tumour control studies. *Radiother Oncol* 1998;48:143–148.
33. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:347–353.
34. Hellman S. Principles of cancer management: radiation therapy. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:307-331.
35. Alarcón R, Koumenis C, Geyer RK et al. Hypoxia induces p53 accumulation through MDM2 down-regulation and inhibition of E6-mediated degradation. *Cancer Res* 1999;59:6046–6051.

36. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours [letter]. *Nature* 1996;379:88–91.
37. Movsas B, Chapman JD, Greenberg RE et al. Increasing levels of hypoxia in prostate carcinoma correlate significantly with increasing clinical stage and patient age: an Eppendorf pO<sub>2</sub> study. *Cancer* 2000;89:2018–2024.
38. Kondo A, Safaei R, Mishima M et al. Hypoxia-induced enrichment and mutagenesis of cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Res* 2001;61:7603–7607.
39. Reynolds TY, Rockwell S, Glazer PM. Genetic instability induced by the tumor microenvironment. *Cancer Res* 1996;56:5754–5757.
40. Yuan J, Glazer PM. Mutagenesis induced by the tumor microenvironment. *Mutat Res* 1998;400:439–446.
41. Yuan J, Narayanan L, Rockwell S et al. Diminished DNA repair and elevated mutagenesis in mammalian cells exposed to hypoxia and low pH. *Cancer Res* 2000;60:4372–4376.
42. Dunst J, Hänsgen G, Lautenschläger C et al. Oxygenation of cervical cancers during radiotherapy and radiotherapy + cis-retinoic acid/interferon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:367–373.
43. Stadler P, Feldmann HJ, Creighton C et al. Changes in tumor oxygenation during combined treatment with split-course radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:157–164.
44. Ballinger JR. Imaging hypoxia in tumors. *Semin Nucl Med* 2001;31:321–329.

45. Blower P, Dilworth JR, Maurer RI et al. Towards new transition metal-based hypoxic selective agents for therapy and imaging. *J Inorg Biochem* 2001;85:15–22.
46. Dietz A, Rudat V, Vanselow B et al. Rise of oxygenation in cervical lymph node metastasis during the initial course of radiochemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:789–796.
47. Stadler P. Comments on variations in tumour oxygen tension ( $pO_2$ ) during accelerated radiotherapy of head and neck carcinoma [Letter]. *Eur J Cancer* 1999;35:161–162.
48. Höckel M, Knoop C, Schlenger K et al. Intratumoral  $pO_2$  predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1993;26:45–50.
49. Höckel M, Vorndran B, Schlenger K et al. Tumor oxygenation: a new predictive parameter in locally advanced cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51:141–149.
50. Höckel M, Schlenger K, Aral B et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 1996;56:4509–4515.]
51. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW et al. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999;53:113–117.
52. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:285–289.
53. Fyles AW, Milosevic M, Wong R et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:149–156.

54. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ et al. Intratumoral pO<sub>2</sub>-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1999;53:99–104.
55. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996;41:31–39.
56. Rofstad EK, SundfØr K, Lyng H et al. Hypoxia-induced treatment failure in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix is primarily due to hypoxia-induced radiation resistance rather than hypoxia-induced metastasis. *Br J Cancer* 2000;83:354–359.
57. Rudat V, Vanselow B, Wollensack P et al. Repeatability and prognostic impact of the pretreatment pO<sub>2</sub> histography in patients with advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:31–37.
58. Stadler P, Becker A, Feldmann HJ et al. Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:749–754.
59. Strauss HG, Haensgen G, Becker A et al. Prognostic impact of changes in the tumor tissue pO<sub>2</sub> during early radiotherapy in cervical cancers: improved local control in primarily hypoxic tumors with "reoxygenation" and the impact of hemoglobin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):364.
60. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997;19:567–575.
61. Aquino-Parsons C, Lim P, Green A et al. Carbogen inhalation in cervical cancer: assessment of oxygenation change. *Gynecol Oncol* 1999;74:259–264.

62. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154–1161.
63. Harrison LB, Raben A, Pfister DG et al. A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumors of the head and neck. *Head Neck* 1998;20:497–503.
64. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–1143.
65. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144–1153
66. Oskar Kleinsasser; *Tumors of the Larynx and Hypopharynx*; 1988., Thieme Medical Publisher, Inc.
67. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339–1348.
68. Brown JM. The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy—Eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1999;59:5863–5870.
69. Overgaard J, Horsman MR. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:10–21.



70. Bussink J, Kaanders JH, Van der Kogel AJ. Clinical outcome and tumour microenvironmental effects of accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide. *Acta Oncol* 1999;38:875–882.
71. Fenton BM, Lord EM, Paoni SF. Enhancement of tumor perfusion and oxygenation by carbogen and nicotinamide during single- and multifraction irradiation. *Radiat Res* 2000;153:75–83.
72. Hoskin PJ, Saunders MI, Dische S. Hypoxic radiosensitizers in radical radiotherapy for patients with bladder carcinoma: hyperbaric oxygen, misonidazole, and accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. *Cancer* 1999;86:1322–1328.
73. Martinez J, Cabezon M, Fuentes C et al. Hyperfractionated chemoradiotherapy with carbogen breathing for advanced cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):377.
74. Saunders M, Dische S. Clinical results of hypoxic cell radiosensitisation from hyperbaric oxygen to accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide. *Br J Cancer* 1996;27(suppl):S271–S278.
75. Bernier J, Denekamp J, Rojas A et al. ARCON: accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide in head and neck squamous cell carcinomas. The experience of the Cooperative Group of Radiotherapy of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Radiother Oncol* 2000;55:111–119.
76. Miralbell R, Mornex F, Greiner R et al. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide in glioblastoma multiforme: report of European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 22933. *J Clin Oncol* 1999;17:3143–3149.

77. Grigsby PW, Winter K, Wasserman TH et al. Irradiation with or without misonidazole for patients with stages IIIB and IVA carcinoma of the cervix: final results of RTOG 80-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:513–517.
78. Lee DJ, Pajak TF, Stetz J et al. A phase I/II study of the hypoxic cell sensitizer misonidazole as an adjunct to high fractional dose radiotherapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a RTOG randomized study (#79-04). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:465–470.
79. Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA et al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:567–576.
80. Overgaard J, Bentzen SM, Kolstad P et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1069–1072.
- 81 Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1065–1068.
82. Overgaard J. Sensitization of hypoxic tumour cells—clinical experience. *Int J Radiat Biol* 1989;56:801–811.
83. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M et al. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998;46:135–146.

84. Wasserman TH, Lee DJ, Cosmatos D et al. Clinical trials with etanidazole (SR-2508) by the radiation therapy oncology group (RTOG). *Radiother Oncol* 1991;20(suppl 1):129–135.
85. Huncharek M. Meta-analytic re-evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 1998;18:1935–1939.
86. Eisbruch A, Robertson JM, Johnston CM et al. Bromodeoxyuridine alternating with radiation for advanced uterine cervix cancer: a phase I and drug incorporation study. *J Clin Oncol* 1999;17:31–40
87. Rosenthal DI, Nurenberg P, Becerra CR et al. A phase I single-dose trial of gadolinium texaphyrin (Gd-Tex), a tumor selective radiation sensitizer detectable by magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 1999;5:739–745.
88. Haffty BG, Son YH, Papac R et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale mitomycin randomized trials. *J Clin Oncol* 1997;15:268–276.
89. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29–36.
90. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115–1125.
91. Dobrowsky W. Mitomycin C, 5-fluorouracil and radiation in advanced, locally recurrent rectal cancer. *Br J Radiol* 1992;65:143–147.
92. Dobrowsky W, Dobrowsky E, Strassl H et al. Response to preoperative concomitant radiochemotherapy with mitomycin C and 5-fluorouracil in advanced head and neck cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:845–849.

93. Dobrowsky W, Naudé J, Widder J et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:803–806.
94. Dobrowsky WH, Naudé J, Widder J et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy and mitomycin C in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):148.
95. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90:206–223.
96. Sartorelli AC, Hodnick WF, Belcourt MF et al. Mitomycin C: a prototype bioreductive agent. *Oncol Res* 1994;6:501–508.
97. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P. Mitomycin C adjuvant chemotherapy after Wertheim's hysterectomy for stage IB cervical cancer. *Cancer* 1989;64:798–800
98. Keyes SR, Rockwell S, Sartorelli AC. Enhancement of mitomycin C cytotoxicity to hypoxic tumor cells by dicoumarol in vivo and in vitro. *Cancer Res* 1985;45:213–216.
- 99 .Keyes SR, Rockwell S, Sartorelli AC. Modification of the metabolism and cytotoxicity of bioreductive alkylating agents by dicoumarol in aerobic and hypoxic murine tumor cells. *Cancer Res* 1989;49:3310–3313.
100. Rockwell S, Keyes SR, Sartorelli AC. Modulation of the cytotoxicity of mitomycin C to EMT6 mouse mammary tumor cells by dicoumarol in vitro. *Cancer Res* 1988;48:5471–5474.
101. Rockwell S, Keyes SR, Sartorelli AC. Modulation of the antineoplastic efficacy of mitomycin C by dicoumarol in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24:349–353.

102. Brown JM, Wang LH. Tirapazamine: laboratory data relevant to clinical activity. *Anticancer Drug Des* 1998;13:529–539.
103. Keyes SR, Rockwell S, Sartorelli AC. Porfiromycin as a bioreductive alkylating agent with selective toxicity to hypoxic EMT6 tumor cells in vivo and in vitro. *Cancer Res* 1985;45:3642–3645
104. Rockwell S, Keyes SR, Sartorelli AC. Preclinical studies of porfiromycin as an adjunct to radiotherapy. *Radiat Res* 1988;116:100–113.
105. Fischer JJ. Phase III randomized study of mitomycin vs porfiromycin as an adjunct to radiotherapy for epidermoid carcinomas of the head and neck. Protocol YALE-HIC-6611, NCI-V92-0190. Available at: Accessed January 10, 2001.
106. Lee DJ, Trotti A, Spencer S et al. Concurrent tirapazamine and radiotherapy for advanced head and neck carcinomas: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:811–815.
107. Craighead PS, Pearcey R, Stuart G. A phase I/II evaluation of tirapazamine administered intravenously concurrent with cisplatin and radiotherapy in women with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:791–795.
108. Elsaid AA, Menke D, Dorie MJ et al. Anti-melanoma activity of tirapazamine in combination with dacarbazine (DTIC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:505a.
109. Gatzemeier U, Rodriguez G, Treat J et al. Tirapazamine-cisplatin: the synergy. *Br J Cancer* 1998;77(suppl 4):15–17.
110. Kovacs MS, Hocking DJ, Evans JW et al. Cisplatin anti-tumour potentiation by tirapazamine results from a hypoxia-dependent cellular sensitization to cisplatin. *Br J Cancer* 1999;80:1245–1251.

111. Siemann DW, Hinchman CA. Potentiation of cisplatin activity by the bioreductive agent tirapazamine. *Radiother Oncol* 1998;47:215–220.
112. Treat J, Johnson E, Langer C et al. Tirapazamine with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998;16:3524–3527.
113. Weitman S, Mangold G, Marty J et al. Evidence of enhanced in vivo activity using tirapazamine with paclitaxel and paraplatin regimens against the MV-522 human lung cancer xenograft. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:402–408.
114. Kim C, Pinto HA, Tate D et al. Tirapazamine, cisplatin & fluorouracil as induction chemotherapy & simultaneous chemoradiotherapy for organ preservation in advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:395a.
115. Peters LJ, Rischin D, Hicks RJ et al. Extraordinary tumor control in phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin and radiotherapy for far advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):148–149.
116. von Pawel J, von Roemeling R, Gatzemeier U et al. Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a report of the international CATAPULT I study group. *J Clin Oncol* 2000;18:1351–1359.
117. Evans JC, Bergsjø P. Influence of anemia on the results of radiation therapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965;84:709–716.
118. Bush RS, Jenkin RD, Allt WE et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978;37(suppl 3):302–306.

119. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2047–2050.
120. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:331–340.
121. Constantinou EC, Daly W, Fung CY et al. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:651–657.
122. Dische S. Radiotherapy and anaemia—the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991;20(suppl 1):35–40.
123. Dische S, Saunders MI, Warburton MF. Hemoglobin, radiation, morbidity and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1335–1338.
124. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201:553–558.
125. Dunphy EP, Petersen IA, Cox RS et al. The influence of initial hemoglobin and blood pressure levels on results of radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1173–1178.
126. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995;13:2077–2083.
127. Frommhold H, Guttenberger R, Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy: the Freiburg experience. *Strahlenther Onkol* 1998;174(suppl 4):31–34.
128. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:37–42.

129. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989;142:1448–1454.
130. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990;65:908–912
131. Hannisdal E, Fosså SD, Høst H. Blood tests and prognosis in bladder carcinomas treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993;27:117–122.
132. Hong J-H, Tsai C-S, Chang JT et al. The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:823–830.
133. Johansen LV, Overgaard J, Overgaard M et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: an analysis of 213 consecutive patients scheduled for primary radiotherapy. *Laryngoscope* 1990;100:985–990.
134. Kagei K, Shirato H, Nishioka T et al. High-dose-rate intracavitary irradiation using linear source arrangement for stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1998;47:207–213.
135. Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E et al. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:445–455.
136. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and IR-192 high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:531–540.



137. Lee WR, Berkey B, Marcial V et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1069–1075.
138. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:763–775.
139. Mendenhall WM, Thar TL, Bova FJ et al. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage IB and IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1984;53:2649–2654.
140. Obralić N, Bilenjki D, Bilbija ž. Prognostic importance of anemia related parameters in patients with carcinoma of the cervix uteri. *Acta Oncol* 1990;29:199–201.
141. Pedersen D, Søgaard H, Overgaard J et al. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol* 1995;34:787–795.
142. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP et al. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Cancer* 1994;74:2819–2827
143. Rader JS, Haraf DJ, Halpern HJ et al. Radiation therapy in the treatment of cervical cancer: the University of Chicago/Michael Reese Hospital experience. *J Surg Oncol* 1990;44:157–165.
144. Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B et al. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:101–106.

145. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67–77.
146. Teshima T, Chatani M, Hata K et al. High-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: I. General figures of survival and complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1035–1041
147. van Acht MJJ, Hermans J, Boks DES et al. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992;23:229–235.
148. Vigario G, Kurohara SS, George FW III. Association of hemoglobin levels before and during radiotherapy with prognosis in uterine cervix cancer. *Radiology* 1973;106:649–652.
149. Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L et al. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1309–1317.
150. Grant DG, Hussain A, Hurman D. Pre-treatment anaemia alters outcome in early squamous cell carcinoma of the larynx treated by radical radiotherapy. *J Laryngol Otol* 1999;113:829–833.
151. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1007–1011.
152. Guttenberger R, Lutterbach J, Beck C. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):203.

153. Becker A, Hänsgen G, Bloching M et al. Oxygenation of squamous cell carcinoma of the head and neck: comparison of primary tumors, neck node metastases, and normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:35–41.
154. Hirst DG. What is the importance of anaemia in radiotherapy? The value of animal studies. *Radiother Oncol* 1991;20(suppl 1):29–33.
155. Hirst DG. Anemia: a problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2009–2017.
156. Degner FL, Sutherland RM. Mathematical modelling of oxygen supply and oxygenation in tumor tissues: prognostic, therapeutic, and experimental implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:391–397.
157. Surgenor DM, Wallace EL, Hao SHS et al. Collection and transfusion of blood in the United States, 1982-1988. *N Engl J Med* 1990;322:1646–1651.
158. Henry DH. Changing patterns of care in the management of anemia. *Semin Oncol* 1992;19(suppl 8):3–7.
159. Chow E, Danjoux CE, Pataki I et al. Effect of hemoglobin on radiotherapy response in children with medulloblastoma: should patients with a low hemoglobin be transfused? *Med Pediatr Oncol* 1999;32:395–397.
160. Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1147–1152
161. Dusenbery KE, McGuire WA, Holt PJ et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1079–1084.
162. Henke M, Guttenberger R, Barke A et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiother Oncol* 1999;50:185–190.
163. Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy:

final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998;77:1996–2002.]

164. Shasha D, George MJ, Harrison LB. Once-weekly dosing of epoetin alfa increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Blood* 2000;96(part IA):434a.

165. Coltman CA. Phase II study of EPO with radiotherapy and CDDP for stage IIB/III/IVA cervical carcinoma. Protocol SWOG-9318. Available at: Accessed January 10, 2001.

166. Lavey RS. Clinical trial experience using erythropoietin during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998;174(suppl 4):24–30.

167. Lavey RS, Liu PY, Greer BE et al. Recombinant human erythropoietin (EPO) as an adjunct to concurrent radiation therapy (RT) and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Radiother Oncol* 2000;56(suppl 1):S92.

168. Lee JS, Komaki R, Touroutoglou N et al. Erythropoietin (EPO) prevents anemia during concurrent chemoradiation therapy (RT) for locally-advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:463a.

169. Rosen FR, Brockstein BE, Haraf D et al. Multicenter randomized phase II study of 1 hour infusion paclitaxel (T), fluorouracil (5-FU) and hydroxyurea (HU) with concomitant hyperfractionated (BID) radiotherapy (XRT) with or without erythropoietin (EPO) for advanced oral, pharynx and larynx cancer: an interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:393a.

170. Thews O, Koenig R, Kelleher DK et al. Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998;78:752–756.

171. Glaser C, Millesi W, Gössweiner S et al. R-HuErythropoetin supply increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:397a.
172. Glaser C, Millesi W, Wanschitz F et al. R-HuErythropoietin treatment increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy and improves cancer free survival of patient with oral squamous cell carcinoma: a 17 month follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:399a.
173. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV et al. Impact of hemoglobin (Hgb) level and use of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) on response to neoadjuvant chemoradiation therapy, tumor control, and survival in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCCA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 1):149.
174. Machtay M. Phase III randomized study of radiotherapy with or without epoetin alfa in anemic patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Protocol RTOG-9903, RTOG-DEV-1008. Available at: Accessed April 4, 2001.
- 175 .Agarwala,hematol.Oncol.North.Am. 13 (1999):743-752- Adjuvant chemotherapy
176. Clayman and Dreiling *Hematol. Oncol. Clin. North America* 13 (1999) :787-810
177. Forastiere et.al. *New England Journal Medicine* 345.(2001):1890-1900
178. Ganly and Kaye .*An. Oncol* 11 (2000)11-16 (recurent disease).
179. Khattab and Urba, *Hematol. Oncol.Clin. North Am.* 13 (1999):752-768
180. Mellot and Vokes, *Cancer treatement Res.* 106 (2001) :221-235.
181. Pignon and al. *Lancet* 355 (2000) :949-955 (meta analyses on chemotherapy added onal treatment.

182. Posner and al. *Seminars In Oncology* .27 (supplement 8) (2000):13-24 (role of induction chemotherapy).
183. Rudat and Wannemacher, *Semin. Surgical Oncology*.20 (2001):66-74 Multimodal treatment in oropharinks.
184. Vokes et al. *Semin. Oncol.* 27 (suppl. 8) 2001:34-38; Concurrent radiochemotherapy for locoregionally advanced diseases.
185. Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T et al. Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:319–327.
186. Stern S, Guichard M. Efficacy of agents counteracting hypoxia in fractionated radiation regimes. *Radiother Oncol* 1996;41:143–149.

## ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 1959.godine. Osnovnu školu i gimnaziju pohađao sam u Rijeci (prirodni smjer Prve riječke gimnazije).

Nakon mature, 1977. godine upisujem Medicinski fakultet u Rijeci.

Tijekom studija radim kao demonstrator na Zavodu za farmakologiju, gdje izrađujem i svoj diplomski rad koji branim 1982.godine a godinu kasnije i stručni ispit.

Nakon odslužene vojne obaveze te obaveznog pripravničkog staža radim jedno vrijeme u Epidemiološkoj službi ZZZZ-a u Rijeci, Medicinskom fakultetu i Stanici za hitnu medicinsku pomoć te u turističkoj ambulanti Malinska.

Od 1985. pa do 1990. radim kao liječnik u Hitnoj medicinskoj službi.

1990. godine primljen sam na rad u KBC, kao specijalizant iz radiacijske onkologije. Staž prekidam radi sudjelovanja u Domovinskom ratu (dragovoljac od studenog 1991. na Pakračkom i Slavonskom bojištu).

Specijalistički staž dovršavam 1995. godine, gdje u Zagrebu polažem uspješno ispit. Magistriram sa temom o liječenju bola kod koštanih metastaza raka dojke 1996. na riječkom Medicinskom fakultetu, a nakon završenog poslijediplomskog studija iz Kliničke patofiziologije.

Tijekom specijalizacije boravim 1995. godine u New Yorku kao gostujući liječnik u Sloan Katering Memorial Cancer Centru zanimajući se za onkološku problematiku.

Slijedeće godine boravim 2 tjedna na edukaciji iz Siemens programa u Sveučilišnoj bolnici Regensbourg (Njemačka).

1997. dobivam stipendiju Hrvatskog liječničkog zbora te boravim na onkološkom centru M.D. Anderson u Houstonu, Texas kao gostujući liječnik.

Položio sam i poslijediplomski tečaj prve kategorije iz dijagnostičkog ultrazvuka kojim se i danas bavim uz redoviti posao na Zavodu. Od 2000. godine obnašam funkciju Predstojnika Zavoda za radioterapiju i onkologiju.

Kao specijalizant i specijalist aktivno sudjelujem u domaćim i stranim kongresima i simpozijima iz onkološke problematike te objavljujem u publikacijama.

Član sam domaćih i stranih strukovnih udruga onkološke problematike.

U jednome mandatu sam i podpredsjednik hrvatskog društva za onkologiju.

Dobrovoljni sam darivatelj krvi (44 puta).

Oženjen sam i otac 2 sina (student i gimnazijalac).