

DELJENO (SPLIT-COURSE) OBSEVANJE KARCINOMA EPIFARINKSA

SPLIT-COURSE IRRADIATION OF EPIPHARYNGEAL CARCINOMA

Budihna M., Šmid L.

Abstract — At the Institute of Oncology in Ljubljana 74 patients were treated for squamous cell carcinoma of the nasopharynx in the period from 1963 to 1978. The 5-year survival was 28/74 (38 %), although 6 patients were treated for palliation only. The early stage of tumour (T1), the age up to 50 years, the total tumour dose > 65 Gy and the poor histological differentiation in patients over 50 years of age were statistically significant favourable prognostic factors. The 5-year survival of patients treated by the split-course radiation technique (21/49 — 43 %) was not statistically significantly different from the 5-year survival of patients treated by continuous radiation technique (7/19 — 37 %). The distribution of patients by stage, age and histological differentiation was similar in both treatment groups. There were statistically significantly more patients treated with TD > 65 Gy in the split-course treatment group. By means of the isoeffect line ($TD = 1930 \cdot T_0^{0.31}$) it was found that the total tumour dose of the split-course radiation treatment had to be increased for $0.36 \text{ Gy} \pm 0.03 \text{ Gy}$ per day of the rest interval in the split-course treatment in order to achieve the same result as with the continuous radiation treatment. The increment of the tumour dose was needed to kill the acceleratedly growing tumour cells which survived the first part of the split-course treatment. The doubling time of those cells calculated by means of the survival curve was 4.3 ± 0.5 days.

UDC: 616.321-006.6:618.849

Key words: pharyngeal neoplasms, radiotherapy-methods, epipharynx

Orig. sc. paper

Radiol. lugosl. 20(4) 391—398, 1986

Uvod — Obsevanje karcinomov v dveh delih (split-course) nekateri še vedno priporočajo (17). Teoretična osnova za to naj bi bila razmeroma počasna mitotska aktivnost v tumorju v premoru deljenega obsevanja (22), obenem pa okrevanje normalnih tkiv, ki smo jih obsevali (15).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pogosto uporabljali deljeno obsevanje karcinomov različnih lokalizacij. Rezultati z deljenim obsevanjem karcinoma larinksa pa so močno nakazovali, da tumor med premorom ne miruje, temveč najverjetneje pospešeno raste (7).

Namen te retrospektivne študije je primerjati rezultate deljenega in nedeljenega obsevanja karcinoma epifarinksa in poskušati ugotoviti prednosti ali slabe strani deljenega obsevanja pri tem obolenju.

Material in metode — Bolniki — Od 1. januarja do 31. decembra 1978. leta je

Register raka za SR Slovenijo zabeležil 106 bolnikov z malignimi tumorji epifarinksa (21): 5 sarkomov mehkih tkiv, 21 malignih limfomov, 2 adenoidno-cistična karcinoma in 78 epidermoidnih karcinomov (E. C.). Od 78 E. C. jih je bilo 74 zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, 45 moških in 29 žensk, starih od 10—84 let, dve tretjini bolnikov je bilo starejših od 50 let.

Diagnoza in klasifikacija — Razsežnost primarnega tumorja smo ugotavljali s pomočjo posteriorne rinoskopije, z direktno preiskavo epifarinksa, rentgenskim posnetkom brez kontrasta in z njim, ter s tomografijo.

Tumorje smo retrospektivno reklasificirali po TNM sistemu, ki ga je priporočila UICC (27), (tabela 1).

Histologija — Vsi tumorji so bili histološko verifikirani in klasificirani po originalnih izvidih patologa v naslednje skupine: dobro diferencirani E. C. (9 s porože-

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	1	4	2	3	10	(13)
T ₂	3	4	1	9	17	(23)
T ₃	2	4	3	10	19	(26)
T ₄	9	6	4	9	28	(38)
Skupaj Total	15	18	10	31	74	(100)
(%)	(20)	(24)	(15)	(41)	(100)	

Tabela 1 — Porazdelitev bolnikov po T in N stadiju

Table 1 — The distribution of patients by T and N stage

nevanjem in 18 brez poroženjevanja, skupaj 27 bolnikov) in slabo diferencirani E. C. (7 s poroženjevanjem, 16 brez poroženjevanja, 11 limfoepiteliomov in 9 anaplastičnih karcinomov, skupaj 43 bolnikov). Štirje tumorji niso bili oklasificirani po stopnji malignosti.

Metastaze na vratu smo verificirali s citologijo.

Zdravljenje — S kobaltovimi žarki smo obsevali 68 bolnikov, 6 pa z ortovoltnimi žarki. V vseh primerih smo z dvema stranskima poljema pokrili epifarinks, orofarinks in bazo lobanje, zadeščno četrtno nosne votline in zgornjo tretjino vratu. Limfatično področje spodnjih 2/3 vratu in supraklavikularnih regij smo obsevali s poljem od spredaj z zaščito larinksa in hrbtnjače. Tako smo obsevali do tumorske doze 35–45 Gy. Nato smo pomaknili spodnjo mejo stranskih polj navzgor, tako da je bil zgornji del orofarinksa še vključen. Dodali smo 8 cm visoko sprednje polje na epifarinks in paraaringealne bezgavke z zaščito oči. Zgornja meja sprednjega vratnega polja je mejila na spodnjo mejo epifaringealnih polj.

Nedeljeno obsevanje smo uporabljali v večini primerov v prvih letih opazovanega obdobja. Deljeno obsevanje smo včasih uporabljali le pri bolnikih z napredujočimi tumorji. Od leta 1970 dalje pa smo obsevanje vse pogostejše prekinjali ne glede na stadij tumorja.

Šest bolnikov smo obsevali le paliativno, ker je bilo njihovo splošno stanje slabo. Preostalih 68 bolnikov smo obsevali kurativno, 19 z nedeljenim obsevanjem s celotno tumorsko dozo 50–65 Gy (povprečje

61,6 Gy), 49 pa z deljenim obsevanjem s celotno tumorsko dozo 60–80 Gy (povprečje 71,3 Gy). Dnevna tumorska doza je znašala 1,5–2 Gy v največ primerih 5x tedensko. Dnevna in celotna tumorska doza je bila manjša pri večjih obsevalnih volumnih. Premor je trajal 2–3 tedne. Pri 4 bolnikih se je podaljšal do 7 tednov bodisi zaradi interkurentne bolezni, bodisi zaradi slabega sodelovanja bolnika. Vsi bolniki, obsevani s kobaltovimi žarki, so imeli narisano izodozno razporeditev. Hrbtenjačo smo izključili iz obsevanja po dozi 40 do 46 Gy. Če pa je bil tumor blizu hrbtnjače, tega nismo naredili.

»Profilaktična doza« na bezgavke je bila do 40 Gy pri neprekinjenem obsevanju, 50 pri pr ekinjenem. Paliativno obsevanih bolnikov nismo upoštevali pri primerjavi rezultatov prekinjenega in neprekinjenega obsevanja.

Zaradi boljše primerjave obeh načinov obsevanja smo poiskali posamezne za 5-letno preživetje pomembne parametre in njihovo pogostnost v obeh skupinah.

Preživetje smo računali od prvega dne zdravljenja. Vse bolnike, ki so umrli prej kot v 5 letih, smo šteli za neozdravljene. Najkrajša doba opazovanja je bila 5 let.

Statistične metode — Signifikantnost razlike med dvema skupinama smo testirali z log rank testom (20). Razliko v pogostnosti nastopanja prognostično pomembnih dejavnikov v skupinah smo testirali s testom hi-kvadrat, pomembnost prognostičnih faktorjev pa smo določali z multivariatno analizo po metodi podobni »Automatic Interaction Detection« (AID) (25) in »Association Analysis« (11).

Ocenjevanje repopulacije — Poslužili smo se modifikacije metode s pomočjo izoeftne premice in preživetne krivulje, ki smo jo že objavili (7). Domnevali smo: a) 64 Gy podeljenih neprekinjeno, 5 × 2 Gy tedensko ozdravi 80 % tumorjev velikosti 1 ccm (= 10⁹ celic), b) vse celice v tumorju so klonogene, c) rast celic v tumorju je eksponencialna, d) občutljivost tumorskih celic na obsevanje je enaka v obeh delih obsevanja. Namesto klasične formule

za preživetje (S)
$$S = [1 - (1 - e^{-\frac{d}{\alpha D_{50}}})^2] N,$$

kjer je d dnevna tumorska doza, d_0 je doza, ki zmanjša tumorsko populacijo na 37 % prvotne, N pa število frakcij obsevanja, smo se poslužili inačice modernejšee »kvadratične enačbe« (10):

$$-\frac{\ln S}{\alpha} = n(d + kd^2) \quad (1),$$

pri čemer je $\ln S$ naravni logaritem preživetja, n = število frakcij, d = dnevna tumorska doza, k = konstanta in znaša 0,0026. Faktor α smo izračunali upoštevajoč domneve pod a) in b):

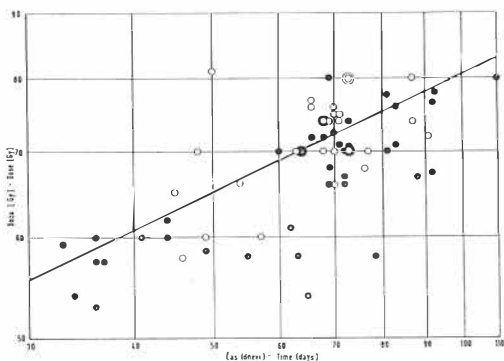
$$\alpha = \frac{22,335}{9728} = 0,0023$$

Sedaj lahko izračunamo negativni logaritem preživetne frakcije:

$$-\ln S = n\alpha(d + kd^2) \quad (2),$$

kjer oznake pomenijo isto kot v formuli (1).

Regresijsko premico, izračunano po metodi najmanjših kvadratov na podlagi podatkov za dozo in čas ozdravljenih bolnikov, smo imenovali izoeffektno premico (slika 1). Z njeno pomočjo smo poiskali celot-



Slika 1 — Karcinom epifarinksa obsevan z deljenim ali nedeljenim obsevanjem, s kurativno dozo. Regresijska premica (izoeffektna premica) je bila izračunana na osnovi podatkov za dozo in čas vseh ozdravljenih tumorjev (beli krogi). Črtkani krogi: neozdravljeni tumorji

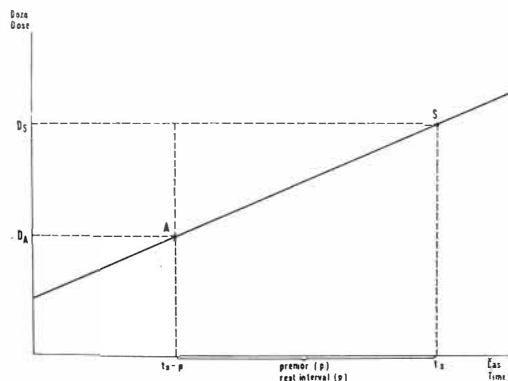
Fig. 1 — Carcinoma of the nasopharynx treated with the curative intent by split-course and continuous radiation treatment. The regression line (isoeffect line) was calculated on the basis of the data for dose and time per cured tumors (empty circles). Dashed circles: failures

no tumorsko dozo nedeljenega obsevanja (D_A), ki bi imela na tumor enak učinek kot celotna tumorska doza posameznega deljenega obsevanja (D_S) (slika 2). Število frakcij obsevanja D_A (n_A) je enako številu obsevalnih frakcij prekinjenega obsevanja D_S (n_S); čas, v katerem bi podelili D_A pa bi bil krajši toliko, kolikor znaša premor prekinjenega obsevanja, kjer smo aplicirali D_S . D_A lahko izračunamo iz D_S

$$D_A = D_S \left(\frac{t_s - p}{t_s} \right)^n \quad (3),$$

kjer pomeni:

- t_s = celokupni obsevalni čas prekinjenega obsevanja izražen v dnevih,
- p = premor v deljenem obsevanju izražen v dnevih,



Slika 2 — Določanje tumorske doze (D_A) hipotetičnega nedeljenega obsevanja (A), ki bi imela enak učinek na tumor, kot ga je imela tumorska doza (D_S) nedeljenega obsevanja (S). D_A in D_S ležita na izoeffektni premici. Čas, v katerem bi podelili D_A , je za dolžino premora krajši od časa (t_s), v katerem smo podelili D_S . Lahko tudi vidimo, da za enak učinek na tumor, kot ga dosežemo s tumorsko dozo nedeljenega obsevanja (D_A), moramo tumorsko dozo povečati za ($D_S - D_A$), če obsevanje prekinemo

Fig. 2 — The derivation of tumor dose (D_A) of the hypothetical continuous treatment (A) which would have the same effect on the tumor as the tumour dose (D_S) of the split-course radiation treatment. D_A and D_S are on the isoeffect line. The time in which D_A was applied is shorter than t_s in which the D_S was applied, for the duration of the rest interval. It can also be seen that in order to achieve the same effect on the tumour, the tumour dose of the continuous radiation treatment should be increased (for $D_S - D_A$) when the treatment is split

— n = eksponent nagiba izoeftne premice.

Ker imata obe obsevanji, D_S in D_A enak učinek, ker tumor po prvem delu obsevanja še ni uničen in ker $D_S > D_A$, in ob upoštevanju uvodne domneve pod točko d), sklepamo, da se preživele tumorske celice med premorom razmnožujejo in da je tumorska doza $D_S - D_A$ bila ravno pravšnja, da je uničila prirastek.

Za ocenitev velikosti prirastka moramo najti celokupno dozo nedeljenega obsevanja D_B , ki ima enako dnevno dozo kot nedeljeno obsevanje D_S . Izračunamo jo s pomočjo D_A :

$$\begin{aligned} n_S \propto (d_A + kd_A^2) &= \\ = n_B \propto (d_S + kd_S^2) &= -\ln S \end{aligned} \quad (4),$$

sledi:

$$n_B = \frac{n_S (d_A + kd_A^2)}{d_S + kd_S^2},$$

kjer

n_S = število frakcij pri posameznem prekinjenem sevanju,

d_S = dnevna doza prekinjenega obsevanja,

d_A = dnevna doza neprekinjenega obsevanja, ki ima enako število frakcij kot prekinjeno obsevanje,

n_B = število frakcij neprekinjenega obsevanja s celotno tumorsko dozo D_B in z dnevno dozo d_S ;

torej

$$D_B = n_B \cdot d_S \quad (5)$$

To neprekinjeno obsevanje bi steriliziralo 80 % tumorjev velikosti 1 ccm, kjer so vse celice klonogene. Ker je občutljivost tumorskih celic na obsevanje enaka v obeh delih obsevanja, je prirastek S_r enak številu živih celic, ki so še ostale v tumorju pri deljenem obsevanju, ko smo dosegli tumorsko dozo D_B , ko bi neprekinjeno obsevanje že ozdravilo tumor (slika 3):

$$S_r = (n_S - n_B) \propto (d_S + kd^2) \quad (6).$$

Če celice rastejo eksponentialno, potem je število živih celic ob koncu premora deljenega obsevanja (S_t):

$$S_t = S_0 \cdot 2^{\frac{p}{DT}} \quad (7),$$

kjer

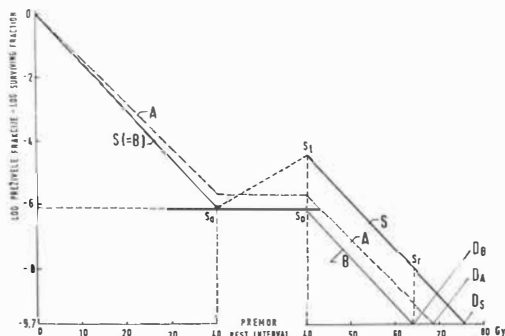
S_0 = število živih tumorskih celic v začetku premora deljenega obsevanja,

p = trajanje premora v dnevih,

DT = podvojitveni čas tumorskih celic.

Od tod izhaja:

$$DT = \frac{\log 2 \cdot p}{\log S_t - \log S_0}$$



Slika 3 — Preživetne krivulje za deljeno obsevanje (S) in za hipotetični nedeljeni obsevanje A in B (glej tekst). D_S , D_A in D_B so celotne tumorske doze teh obsevanj, ki bi zmanjšale celično populacijo tumorja 1 ccm (10^9 celic) na $10^{-9.7}$ kjer je verjetnost ozdravitve tumorja približno 80 %. S_r kaže, kolikšni del tumorja še živi, ko smo s prekinjenim obsevanjem (S) dosegli tumorsko dozo D_B , pri kateri bi bil tumor že ozdravljen, če bi ga obsevali (z enako dnevno dozo kot pri prekinjenem obsevanju) brez prekinitve (B), oziroma, če ne bi bilo repopulacije med premorom. Ta del tumorja je verjetno zrasel v premoru od S_0 (celice, ki so preživele prvi del deljenega obsevanja) do S_t (žive tumorske celice ob koncu premora)

Fig. 3 — The survival curves for the split-course treatment (S) and the hypothetical continuous treatments A and B (see text). D_S , D_A and D_B are the total tumour doses of those treatment which would reduce the tumour cell population of 1 ccm (10^9 cells) down to $10^{-9.7}$ where the chances to cure the tumour would be approximately 80 %. S_r shows what fraction of the tumour remains viable in the split-course treatment (S) when the tumor dose D_B (the daily dose being the same as in the split-course treatment) is reached; at that dose the tumor would be already cured if the treatment had been continuous (B) or if there were no repopulation in the rest interval. This fraction equals exactly the repopulation from S_0 (the viable cells which survived the first part of the split-course treatment) to S_t (the viable cells at the end of the rest interval)

Ker $\log S_t - \log S_0$ opisuje prirastek tumorja in je enak S_t v enačbi (6) (slika 3), sedaj lahko izračunamo podvojitveni čas.

Rezultati — Pet let po začetku obsevanja je bilo živih 28 (38 %) bolnikov, od katerih je bil eden z recidivo karcinoma v epifarinksu, ostalih 27 pa je bilo brez obolenja. Celokupno 5-letno preživetje po T in N stadiju za neprekinjeno in prekinjeno obsevanje kažeta tabeli 2 in 3. Celokupno preživetje je bilo v obeh skupinah približno enako: 43 % za prekinjeno in 37 % za neprekinjeno obsevanje. Enajst bolnikov je umrlo samo zaradi tumorja v epifarinksu, 16 zaradi primarnega tumorja in regionarnih metastaz, 11 zaradi oddaljenih metastaz (od katerih so štirje bolniki še imeli tumor prisoten v epifarinksu in v regionarnih bezgavkah, pri 7 bolnikih pa ni bilo znakov za loko-regionarno prisotni karcinom). Osem bolnikov je umrlo zaradi interkurentnega obolenja, vendar smo v tej študiji menili, da

jim karcinoma nismo ozdravili z obsevanjem.

Bolniki s karcinomom epifarinksa v stadiju T₁ so imeli statistično signifikantno boljše preživetje ($8/9 = 89\%$) od vseh ostalih ($20/59 = 34\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,9$; d. f. = 1; $p < 0,01$). Pri bolnikih s karcinomom v stadijih T₂, T₃ in T₄ ozdravitev primarnega tumorja ni bila odvisna od stadija (tabeli 2 in 3). Ravno tako ni bila ozdravitev odvisna od regionarnega stadija pri N₀, N₁ in N₂. Bolniki s fiksiranimi bezgavkami (N₃) pa so preživel znatno slabše ($7/28 = 25\%$) od ostalih ($21/40 = 53\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,6$; d. f. = 1; $p < 0,01$). Vpliv starosti, histološke diferenciacije in višine celotne tumorske doze na 5-letno preživetje, smo opazovali samo pri bolnikih z obolenjem v T₂, T₃ in T₄ stadiju. To smo storili zato, ker so bili bolniki z obolenjem v T₁ stadiju vsi razen enega, mlajši kot 50 let in so vsi razen enega imeli slabo diferenciran karcinom epifarinksa. To bi povzročilo zbiranje bolnikov z dobro prognozo v posameznih skupinah in ocena naštetih vplivov na ozdravitev bi bila pristranska. Bolniki, stari 50 let in mlajši so ozdraveli v večjem odstotku ($11/12 = 52\%$) kot bolniki, stari več kot 50 let ($9/38 = 24\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,8$, d. f. = 1, $p < 0,001$); bolniki, obsevani s celotno tumorsko dozo več kot 65 Gy, so ozdraveli v večjem odstotku ($17/41 = 41\%$) kot bolniki, obsevani s tumorsko dozo 50 do 65 Gy ($3/18 = 17\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 3,9$; d. f. = 1; $p < 0,05$). Histološka diferenciacija karcinoma ni imela vpliva na preživetje pri bolnikih, starih 50 let in manj, imela pa je močan vpliv pri bolnikih iznad 50 let: bolniki s slabo diferenciranim karcinomom so ozdraveli v 24 % ($9/38$), medtem ko nobeden od 14 bolnikov z dobro diferenciranim karcinomom ni preživel 5 let ($0/14 = 0\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 9,9$; d. f. = 1; $p < 0,005$).

Med ženskami in moškimi ni bilo razlike v 5-letnem preživetju.

Bolniki z ugodno (neugodno) prognozo so bili približno enakomerno zastopani v obeh skupinah z različnim načinom zdravljenja. Edinole bolniki, obsevani s celotno tumorsko dozo 50–65 Gy so bili bistveno krepkeje zastopani ($p < 0,001$) v skupini z neprekinjenim obsevanjem.

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	—	1/1	—	2/2	3/3	(100)
T ₂	—	1/2	0/1	0/3	1/6	(17)
T ₃	—	1/1	0/1	1/3	2/5	(40)
T ₄	—	0/2	—	1/3	1/5	(20)
Skupaj Total (%)	—	3/6 (50)	0/2 (0)	4/11 (36)	7/19 (37)	

Tabela 2 — 5-letno preživetje po T in N stadiju. Nedeljeno obsevanje

Table 2 — 5-year survival of patients related to T and N stage. Continuous radiation treatment

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	1/1	2/3	2/2	—	5/6	(83)
T ₂	2/3	1/2	—	1/5	4/10	(40)
T ₃	1/2	2/3	2/2	1/6	6/13	(46)
T ₄	2/9	2/2	1/3	1/6	6/20	(30)
Skupaj Total (%)	6/15 (40)	7/10 (70)	5/7 (71)	3/17 (18)	21/49 (43)	

Tabela 3 — 5-letno preživetje po T in N stadiju. Deljeno obsevanje

Table 3 — 5-year survival of patients related to T and N stage. Split-course radiation treatment

Enačba izoeftne premice je bila $TD = 1930 \cdot T^{0.31}$, kjer pomeni TD celotno tumorsko dozo, ki jo podelimo v času T.

Celice, ki so preživele prvi del obsevanja, podvojijo svoje število v $4,3 \pm 0,5$ dneva.

Pri prekinjenem obsevanju karcinoma epifarinksa smo morali povečati tumorsko dozo za $0,36 \pm 0,03$ Gy na dan premora, da smo dosegli enak učinek kot pri neprekinjenem obsevanju.

Učinek obsevanja na zdrava tkiva — Mukozitis, suha usta in izguba okusa so bile zgodnje težave pri obsevanju. Med premorom so te težave praktično izginile. Težave, ki jih je povzročal tumor, so se v premoru še nadalje zmanjšale. Pozni nezaželeni učinki so bili največkrat zobna karies s pomanjkanjem sline. Pri dveh bolnikih se je sluh občutno poslabšal zaradi zmanjšanja prehodnosti Eustachijevih tub. Pri dveh bolnikih se je pojavil Lhermittov znak, ki je pri enem bolniku izginil, pri drugem pa ne. Ocenjena doza na hrbtenjačo je bila pri prvem bolniku 46—50 Gy, pri drugem pa nad 64 Gy. Na splošno so bile težave po obsevanju izrazitejšje pri višjih dozah in večjih obsevalnih volumnih.

Diskusija — Rezultati zdravljenja bolnikov s karcinomom epifarinksa v opazovalnem obdobju pri nas so podobni, kot so jih dobili drugod (3, 4, 8, 9).

Pri naših bolnikih se prognoza ni povsem ujemala niti s T stadijem niti z N stadijem. O podobnih opažanjih poročajo tudi drugi (5, 6, 8, 9, 19). Pri nas bi to lahko pojasnili mogoče z razmeroma majhnim številom opazovanih bolnikov in z dejstvom, da v opazovanem obdobju nismo imeli na razpolago računalniške tomografije. Zatorej smo najbrž ocenili stadij včasih previsoko, včasih prenizko. Poleg tega je bilo med bolniki s T₂ in T₃ stadijem razmeroma več fiksi-ranih metastaz na vratu (N₃), kot jih je bilo pri bolnikih s tumorjem v stadiju T₄.

Pri prekinjenem obsevanju smo obsevali tumorje z višjo dozo kot pri neprekinjenem obsevanju. Pokazalo se je tudi, da smo z višjo tumorsko dozo obsevanja, ne glede na način obsevanja, dosegli več ozdravitev kot z nižjo. Kljub temu pa ni statistično pomembne razlike v rezultatih enega in drugega načina obsevanja. To je presenetljivi-

vo, saj je bila porazdelitev bolnikov po teži obolenja v obeh skupinah podobna. Potreba po večji dozi pri deljenem obsevanju bi teoretično lahko nastala iz dveh razlogov: a) tumorske celice, ki so preživele prvi del obsevanja, so bolj odporne proti obsevanju, b) med premorom se preživele tumorske celice delijo hitreje kot pred začetkom obsevanja.

Andrews (1) misli, da je malo verjetnosti, da bi se inherentna občutljivost celic med obsevanjem večala. Pretok krvi skozi tumor se lahko za nekajkrat zmanjša med kurativnim obsevanjem (26). S tem bi se zmanjšala oksigenacija in z njo občutljivost celic na obsevanje. Vendar so meritve pokazale (2), da je pa oksigenacija v tumorju v drugem delu obsevanja boljša kot pred obsevanjem. Vzrok za to je verjetno v tem, da obsevanje veliko učinkoviteje prizadene tumor kot pa njegovo žilje. Na sliki 3 lahko vidimo, da se število živih celic v tumorju zmanjša za približno milijonkrat v primerjavi z začetno vrednostjo, kar verjetno pojasnjuje boljšo oksigenacijo tumorskih celic v drugem delu obsevanja. Zato smo menili, da se je število tumorskih celic v premoru pomnožilo, in si tako razlagali potrebo po znižanju doze pri prekinjenem obsevanju.

Znižanje doze, ki je potrebno zaradi premora, smo ocenjevali s pomočjo regresijske linije, ki smo jo imenovali izoeftna premica zato, ker smo jo izračunali na podlagi podatkov za dozo in čas samo ozdravljivih tumorjev in ker so bili rezultati obeh načinov obsevanja enaki. Dobljeni nagib izoeftne premice za karcinom epifarinksa je podoben tistemu, ki smo ga dobili za laringealni karcinom (7), in nagibom izoeftnih premic, dobljenih za karcinome drugih lokalizacij (12, 14, 23, 24).

Izračunali smo, da znaša potrebno povečanje doze pri deljenem obsevanju na dan premora 0,36 Gy. Približno enako je potrebno povečati celotno tumorsko dozo na dan premora tudi pri karcinomu larinksa (7, 16). Če doze pri prekinjenem obsevanju ne zvišamo, so rezultati slabši kot pri neprekinjenem obsevanju (18).

Podvojitveni čas preživelih tumorskih celic, izračunan na opisani način, 4,3 dni, ve-

Ija za primer, če so vse celice klonogene. Če pa domnevamo, da je klonogenih le 1 % celic, je podvojitveni čas 5,4 dni. Ta čas je mnogo krajši kot je podvojitveni čas klinično vidnega tumorja. Morda bi skrajšanje podvojitvenega časa lahko obrazložili s tem, da imajo celice, ki so preživele prvi del deljenega obsevanja, ker jih je približno milijonkrat manj, mnogo boljše pogoje za življenje. Trajanje podvojitvenega časa v primeru prekinjenega obsevanja se ne razlikuje mnogo od tistega, ki ga opisujejo za recidive operiranih karcinomov po operaciji zgornjega prebavnega in respiratornega trakta (13).

Zaključki — Pri deljenem obsevanju mora biti celotna tumorska doza večja kot pri nedeljenem obsevanju, ker se med premorom tumorske celice, ki so preživele prvi del obsevanja, pospešeno množijo.

Deljeno obsevanje je primerno le pri oslabilih bolnikih, ki niso sposobni prestati nedeljenega obsevanja.

Povzetek

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v razdobju od 1963 do 1973 obsevali 74 bolnikov zaradi epidermoidnega karcinoma epifarinksa. Petletno preživetje je bilo 28/74 (38 %), čeprav je 6 bolnikov bilo obsevanih le paliativno.

Nizki tumorski stadij (T_1), starost do 50 let, celotna tumorska doza večja od 65 Gy in pri bolnikih, starejših od 50 let, slaba histološka diferenciacija, so bili statistično pomembni dobri prognostični dejavniki. Petletno preživetje bolnikov, obsevanih z deljenim obsevanjem (split-course) (21/49 = 43 %) se ni statistično pomembno razlikovalo od preživetja bolnikov, obsevanih z nedeljenim obsevanjem (7/19 = 37 %), čeprav so bili bolniki po stadiju, starosti in diferenciaciji približno enakomerno porazdeljeni v obe skupini z različnim obsevanjem, in čeprav je bilo v skupini z deljenim obsevanjem statistično pomembno več obsevanih s tumorsko dozo, večjo od 65 Gy.

S pomočjo izoeffektne premice ($TD = 1930 \times x T_0^{0.31}$) smo ugotovili, da je bilo potrebno zvišati celotno tumorsko dozo deljenega obsevanja za $0,36 \pm 0,3$ Gy na en dan premora zato, da je bil dosežen enak učinek obsevanja kot z nedeljenim obsevanjem. Povečanje doze je bilo potrebno zaradi pospešenega deljenja tumorskih celic v premoru deljenega obsevanja. Podvojitveni čas za celice, izračunan s pomočjo preživetne krivulje, je znašal $4,3 \pm 0,5$ dneva.

Literatura

1. Andrews R. J.: The radiobiology of human radiotherapy. Saunders, Philadelphia, 1968 (45).
2. Badib O. A., Webster J. H.: Changes in tumor oxygen tension during radiation therapy. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 8: 247—57, 1969.
3. Bedwinek J. M., Perez C. A., Keys D. J.: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 45: 2725—9, 1978.
4. Baker S. R.: Nasopharyngeal carcinoma: clinical course and results of therapy. *Head Neck Surg.* 3: 8—14, 1980.
5. Bertelsen K., Andersen A. P., Elbrond O., Lund C.: Malignant tumours of the nasopharynx. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 14: 177—86, 1975.
6. Bohorquez J.: Factors that modify radio-response of cancer of the nasopharynx. *Am. J. Roentgenol.* 126: 863—76, 1976.
7. Budihna M., Škrk J., Šmid L., Furlan L.: Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 156: 402—8, 1980.
8. Cachin Y., Schwaab G., Sancho-Garnier H., Marandas P.: Clinical aspects and natural history of nasopharyngeal carcinoma in Western Europe. In: Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control (De-Th G., Ito Y. eds.) International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1978 (131—45). (IARC scientific publications; 20).
9. Cellai E., Chivacci A., Olmi P., Carcangiu M. L.: Carcinoma of the nasopharynx. *Acta Radiol. Oncol.* 21: 87—103, 1982.
10. Douglas B. G.: Implications of the quadratic cell survival curve and human skin reaction "tolerance doses" on fractionation and superfractionation dose selection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 1143—53, 1982.
11. Everitt B.: Cluster analysis. Heinemann Educational Books, London, 1977 (21—3).
12. Fletcher G. H., Shukovsky L. J.: Isoeffect exponents for the production of dose response curves in squamous carcinomas treated between 4 to 8 weeks. *J. Radiol. Electrol.* 57: 825—7, 1976.
13. Galante E., Gallus G., Chiesa F., Bono A., Betoni I., Molinari R.: Growth rate of head and neck tumours. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18: 707—12, 1982.
14. Ghossein N. A., Bataini J. P., Ennuyer A., Stacey P., Krishnaswamy V.: Local control and site of failure in radically irradiated supraglottic laryngeal cancer. *Radiology* 112: 187—92, 1974.
15. Holsti L. R.: Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized clinical trial. *Radiology* 92: 591, 1969.
16. Holsti L. R., Salmo M.: Split-course radiotherapy of cancer of the larynx: ten years results of a randomized study. In: UICC conference on clinical oncology, Lausanne 1981. Book of conference abstracts. International Union Against Cancer, Geneva 1981, (38).
17. Marcial V. A., Hanley J. A., Davis L. W., Hendrickson F., Ortiz H.: Split-course radiation therapy of carcinoma of the base of the tongue: results of a prospective national collaborative

clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 437—43, 1983.

18. Parsons J. T., Bova F. J., Million R. R.: A reevaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1645-52, 1980.

19. Perez C. A., Ackerman L. V., Mill W. B., Ogura J. H., Powers W. E.: Cancer of the nasopharynx. *Cancer* 24: 1—17, 1969.

20. Peto R., Pike M. C., Armitage P. et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Surg.* 35: 1—39, 1977.

21. Ravnihar B., ed.: Cancer in Slovenia 1963—1978. Institute of Oncology, Ljubljana, 1966—1982.

22. Sambrook D. K.: Theoretical aspects of dose-time factors in radiotherapy technique. Part II. Time factors. *Clin. Radiol.* 14: 433, 1963.

23. Shukovsky L. J., Baeza M. R., Fletcher G. H.: Results of irradiation in squamous cell carcinomas of the glossopalatine sulcus. *Radiology* 120: 405-8, 1976.

24. Shukovsky L. J., Fletcher G. H.: Time-dose and tumour volume relationships in the irradiation of squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Radiology* 107: 621-6, 1973.

25. Sonquist J. A., Morgan J.: The detection of interaction effects. Survey research center monograph 35. 6th ed. University of Michigan, Ann Arbor, 1970.

26. Tanaka Y.: Regional tumours blood flow and radiosensitivity. In: Fraction size in radiology and radiotherapy (Sugaharata T., Revesz L., Scott O. C. A., eds.) Urban & Schwarzenberg, München, 1974, (13—18).

27. TNM classification of malignant tumours. 3rd ed. International Union Against Cancer, Geneva, 1982.

Naslov avtorja: Doc. dr. Budična Marjan, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana.