

Smernice za obravnavo rakov glave in vratu

Primož Stojan

Po natanko 10 letih so znova v celoti izdelane (in ne le spremenjene) nacionalne smernice za zdravljenje rakov glave in vratu (1). Pri izdelavi smernic so sodelovali strokovnjaki vseh štirih slovenskih ustanov, kjer poteka zdravljenje te vrste rakov: Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo ter Kliničnega oddelka za maksilofacialno kirurgijo in oralno kirurgijo UKC Ljubljana, Oddelka za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor ter Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL).

Pri izdelavi smernic so se avtorji zgledovali po smernicah ameriške NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (2). V njih so shematično predstavljena priporočila za dokazovanje bolezni in ugotavljanje njene razširjenosti, zdravljenje in spremljanje bolnikov po zdravljenju. Smernice se nanašajo na obravnavo karcinomov, ne pa tudi drugih manj pogostih malignih tumorjev (melanom, limfomi, sarkomi idr.) tega predela. Vključene so vsa anatomsko podobna mesta – mesta vznika rakov glave in vratu.

Poudarki iz novih smernic in komentar, namenjen temu, da bodo smernice zaživele v slovenskem prostoru, so naslednji.

Diagnostični postopek

Bolnik, napoten na multidisciplinarni konzilij, naj ima opravljene vse potrebne preiskave, da bo lahko podano mero-dajno mnenje o priporočenem zdravljenju. Osnovni (spodaj naštet) in po potrebi dopolnilni diagnostični postopki morajo biti opravljeni v matičnih ustanovah, ki bolnika napotijo na konzilij!

- Vsi tumorji morajo biti histološko opredeljeni v skladu z razvrstitvijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (3). Samo citološka opredelitev je dopuščena le izjemoma (npr. bezgavka neznanega porekla na vratu).
- Stadij (razsežnost) bolezni mora biti določen po merilih razvrstitvenega sistema TNM Mednarodne zveze za boj proti raku (International Union Against Cancer, UICC) (tabela 1). Novost zadnje revizije sistema TNM iz leta 2002 je razdelitev stadija T4 na podskupini T4a in T4b ter skupnega stadija TNM na IVa in IVb; stadij IVc označuje sistemsko razširjeno bolezen (4).
- Rutinski postopek za opredelitev razsežnosti bolezni poleg ostalega (anamneza, klinični pregled, po potrebi klinični pregled možganskih živcev [karcinom nazofarinksa], endoskopske preiskave) zajema še ultrazvočno preiskavo (UZ) ali računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MR) vratu, rentgensko slikanje prsnega koša in UZ trebuha. S standardnim naborom krvnih preiskav (hemogram, diferencialna krvna slika, elektroliti, retenti, hepatogram) ocenimo funkcijsko stanje organizma oz. posameznih organskih sistemov. Samo v primeru karcinoma nazofarinksa je pred koncem zdravljenja in po njem priporočena tudi določitev serumskega/plazemskega bremena DNA

virusa Epstein-Barr, ki naj bi imelo prognostično vrednost.

- Če je izvid nejasen (npr. RTG pc, UZ trebuha), je treba že opravljene preiskave nadgraditi z zahtevnejšimi: s CT prsnega koša in bronhoskopijo, ki vključuje odvzem(-e) tkiva iz sumljivih mest, s CT trebuha in/ali UZ-vodeno citološko punkcijo sumljivih lezij ter s scintigrafijo skeleta in ciljanim RTG-slikanjem mest kopičenja izotopa.
- Dosledno je zahtevana podrobnejša slikovna diagnostična obdelava območja primarnega tumorja (CT, MR, UZ) – za vse tumorje nosne in obnosnih votlin, nazofarinksa in večje tumorje drugih podobmočij glave in vratu. Prednostna preiskava pri karcinomu nazofarinksa je MR.
- Izjema so začetni tumorji glasilk, omejeni na srednji del glasilke: v teh primerih preiskave za sistemsko zamejitev bolezni niso potrebne (RTG pc je potreben za izključitev sinhronega primarnega malignoma!). Večji tumorji glasilk, še posebno če rastejo proti sprednji komisuri, zahtevajo CT grla za izključitev prizadetosti ščitastega hrustanca.
- V primeru napredovalga karcinoma nazofarinksa (stadij N+, še posebno N3) so namesto preprostejših slikovnih preiskav že na začetku potrebne natančnejše preiskave: CT prsnega koša in trebuha, scintigrafija kosti.
- Mesto in vloga pozitronske emisijske tomografije (PET) z radiofarmakom ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza v diagnostiki in zdravljenju rakov glave in vratu sta v fazi evaluacije.

Ustna votlina, oro-/hipofarinks, grlo, nosne in obnosne votline, žleze slinavke		Nazofarinks	
Skupni stadij	Stadij TNM	Skupni stadij	Stadij TNM
I	T ₁ N ₀ M ₀	I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀	IIA	T _{2a} N ₀ M ₀
		IIB	T ₁ N ₁ M ₀ , T _{2a} N ₁ M ₀ , T _{2b} N ₀₋₁ M ₀
III	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀₋₁ M ₀	III	T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₀₋₂ M ₀
IVA	T ₁₋₃ N ₂ M ₀ , T _{4a} N ₀₋₂ M ₀	IVA	T ₄ N ₀₋₂ M ₀
IVB	T _{vs1} N ₃ M ₀ , T _{4b} N _{vs1} M ₀	IVB	T _{vs1} N ₃ M ₀
IVC	T _{vs1} N _{vs1} M ₁	IVC	T _{vs1} N _{vs1} M ₁

Tabela 1. Razvrstitveni sistem UICC TNM (velja le za karcinome).

Zdravljenje

V Sloveniji vsak teden potekajo štirje multidisciplinarni konziliji, na katerih je – ob prisotnosti bolnika in po pregledu dokumentacije, usmerjeni anamnezi in kliničnem pregledu – podano mnenje o priporočenem zdravljenju. Na treh konzilijih sodelujejo predstavniki operativnih strok in radioterapije (dva potekata v Ljubljani in eden v Mariboru), na enem pa se jim pridružijo še predstavniki internistične onkologije (konzilij poteka na OIL).

- Noben bolnik ne sme začeti z zdravljenjem brez obravnave in mnenja multidisciplinarnega konzilija!
- Začetne tumorje (stadijev I–II) enako uspešno zdravimo z operacijo ali radioterapijo (RT) (tele- ali brahiradioterapija). Odločitev je predmet presoje vsakega posameznega primera, saj je zgornja trditev podprta le z rezultati retrospektivnih raziskav!
- Standardno zdravljenje *resektabilnih lokalno in/ali področno napredovalih* tumorjev (stadijev III–IV) je kombinacija operacije, ki po potrebi vključuje rekonstrukcijske posege, in pooperativne RT. Pri povečanem tveganju za lokalno ali področno ponovitev bolezni (resekcija R1 in/ali preraščanje bezgavčne kapsule) je pooperativni RT dodana sočasna (konkomitantna) monokemoterapija (KT) s cisplatinom, tj. radiokemoterapija (RT-KT).
 - Kadar je pri resektabilnih tumorjev pričakovati slabši/nesprejemljiv funkcionalni izid operativnega zdravljenja, ima prednost konkomitantna RT-KT.
 - Da bi ohranili organ (grlo), je pri izbranih bolnikih z napredovalim, a še resektabilnim rakom grla in hipofarinksa, kjer pa bi bila potrebna odstranitev vsega grla, indicirana indukcijska KT, ki ji sledi obsevanje. Rezultat takega zdravljenja je statistično nepomembno večji delež lokalnih in območnih ponovitev bolezni in manj oddaljenih zasevkov, kot če bi bili bolniki zdravljeni z operacijo in pooperativno RT. Preživetje brez ponovitve bolezni in skupno preživetje se med obema načinoma zdravljenja prav nič ne razlikujeta. Z uporabo konkomitantne RT-KT, ki sledi indukcijski KT, je delež ohranjenih grl večji, kot če so bolniki zdravljeni z indukcijsko KT, ki ji sledi samo RT, ali samo z RT, kar pa se ne zrcali tudi v daljšem preživetju bolnikov.
- Zdravljenje izbire pri *neresektabilnih* tumorjih je konkomitantna RT-KT.
- Pri *karcinomu nazofarinksa* začetne stadije (I–IIA) zdravimo z RT, napredovale (III–IVB) pa s konkomitantno RT-KT s cisplatinom. Kombinirano zdravljenje je sprejemljiva možnost tudi pri bolezni stadija IIB. Adjuvantna in indukcijska KT (v kombinaciji s konkomitantno RT-KT) ne podaljšata preživetja bolnikov.
- Zdravljenje izbire *operabilne lokalizirane ponovitve* bolezni je kirurgija ali ponovno obsevanje (reiradiacija: tele- ali brahiradioterapija, konvencionalna 3-dimenzionalna RT, IMRT ali stereotaktično obsevanje) s sočasno kemoterapijo ali brez nje. Žal je za večino bolnikov edina možnost paliativna KT. Najučinkovitejša je kombinacija cisplatina (ali karboplatina), 5-FU in cetuksimaba, ki izboljša tudi preživetje bolnikov. Sprejemljivo učinkovito je zdravljenje s tedenskimi odmerki metotreksata (za bolnike v slabšem stanju zmogljivosti). Kombinirana KT s cisplatinom, 5-FU ali taksani daje več odgovorov in daljši čas brez ponovitve bolezni kot zdravljenje z metotreksatom, vendar ne podaljšuje življenja.
- Zdravljenje z obsevanjem, s katerim želimo bolnika ozdraviti (t. i. radikalna ali pooperativna RT), naj bo izvedeno po načelih 3-dimenzionalne konformne RT in/ali intenzitetno modulirajoče RT (Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT). Rezultati do sedaj izvedenih raziskav dokazujejo pozitivno vlogo PET-CT z ¹⁸F-fluorodeoksiglukozo pri načrtovanju obsevanja (za natančnejšo zamejitev tumorja, tj. tarče).
- Sočasno zdravljenje lokalno in/ali območno razširjene bolezni z RT in biološkim zdravilom cetuksimab (Erbix[®]) je učinkovitejše kot samo obsevanje. Raziskave, ki primerjajo učinkovitost kombinacij RT-cetuksimab in RT-cisplatin, so v teku.

- Indukcijska KT ta trenutek (še) ni standardno zdravljenje napredovale bolezni (lokalno in/ali območno resektabilne ali neresektabilne), čeprav je bila večja učinkovitost kombinacije cisplatina, 5-FU in docetaksela (v primerjavi s standardno kombinacijo cisplatin-5-FU) ustrezno dokazana.
- Neželene učinke med zdravljenjem je treba sistematično zapisovati in vrednotiti njihovo resnost po enotni in mednarodno priznani lestvici (lestvica Nacionalnega inštituta za raka, NCI-CTCAEv3.0) (5).

Spremljanje bolnikov po zdravljenju

Bolnike po zdravljenju redno spremljamo v naslednjih intervalih:

1. leto na 1 do 2 meseca,
2. leto na 2 do 4 mesece,
3. do 5. leto na 3 do 6 mesecev.

Po petih letih je spremljanje indicirano le še izjemoma (npr. zaradi pomoči pri obvladovanju oz. lajšanju poznih posledic zdravljenja).

Bolnike, ki so bili samo operirani ali so bili po operaciji tudi obsevani, spremlja njihov operater. Bolnike, ki niso bili operirani, spremlja radioterapevt. Bolniki, po operaciji zdravljeni s konkomitantno RT-KT, se redno kontrolirajo pri operaterju (v zgoraj navedenih intervalih) in prvi dve leti po zdravljenju tudi pri radioterapevtu (na 3 do 4 mesece).

- Za oceno odgovora na zdravljenje praviloma uporabljamo isto slikovno metodo kot med diagnostičnim postopkom. Pri neoperiranih tumorjih uspešnost zdravljenja ocenjujemo 3 mesece po njegovem koncu.
- Namen spremljanja bolnikov z rakom glave in vratu po zdravljenju je zgodnje odkritje lokalne ali področne ponovitve bolezni, ko je še ozdravljiva, ali novega primarnega malignoma. Obisk bolnika pri zdravniku vključuje ORL-pregled, slikovne (RTG pc na 1 leto) in krvne preiskave (pregled ščitničnih hormonov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z RT vratu na 6 do 12 mesecev) oz. druge preiskave, če to zahteva bolnikovo klinično stanje.
- Uporaba PET-CT je na mestu, ko z drugimi preiskavami ne uspemo razjasniti, ali gre za ostanek bolezni oz. njeno ponovitev, še posebno po zdravljenju z RT-KT. Negativna napovedna vrednost preiskave je ta trenutek večja kot njena pozitivna napovedna vrednost.
- Izjemnega pomena je sistematično zapisovanje neželenih učinkov zdravljenja, predvsem če so povezani s požiranjem in dihanjem.

Nove smernice za obravnavo rakov glave in vratu bodo dostopne na spletnih straneh Onkološkega inštituta.

Viri

1. Lešničar H, Šmid L, Budihna M. Priporočila za diagnostiko in zdravljenje raka v predelu glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 1999; 3: 89–92.
2. https://subscriptions.nccn.org/login.aspx?returnurl=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
3. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 2005.
4. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). *International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 19–51.
5. https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjcts/webhelp/welcome_to_ctcae.htm