



NAČELA ZDRAVLJENJA RAKA GLAVE IN VRATU

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: pstrojan@onko-i.si

Povzetek

V Sloveniji je zdravljenje rakov glave in vratu zaradi njihove nizke incidence centralizirano in multidisciplinarno. Poteka izključno v obeh univerzitetnih kliničnih centrih, v Ljubljani in Mariboru (kirurgija), in na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (radioterapija, sistemska terapija). Odločitev o namenu in vrsti zdravljenja vedno sprejme multidisciplinarni konzilij, ki izbira med različnimi terapevtskimi možnostmi glede na njihovo učinkovitost, potencialno toksičnost ter splošno stanje in želje bolnika. Manjši (začetni) tumorji so lahko zdravljeni z enim samim terapevtskim načinom, kirurgijo ali radioterapijo, pri večjih, a še operabilnih tumorjih se odločamo med primarno operacijo oziroma nekirurškim zdravljenjem. Bolniki z neoperabilnimi tumorji so zdravljeni z različnimi kombinacijami radioterapije in sistemske terapije. Za paliacijo simptomov se uporabljajo prilagojeni režimi radioterapije in sistemska terapija. Ker je zdravljenje agresivno, je treba bolnika ves čas natančno spremljati, pomembno vlogo pa imajo tudi različne podporne dejavnosti, kot je protibolečinska in prehranska obravnava.

Ključne besede: rak glave in vratu, zdravljenje, kirurgija, radioterapija, sistemska terapija

Uvod

V Sloveniji je zdravljenje rakov glave in vratu centralizirano, saj je njihova incidenca nizka, uspešnost pa dokazano največja, kadar poteka znotraj specializiranih multidisciplinarnih timov. Vsi bolniki so po opravljenem diagnostičnem postopku oziroma pred prvim zdravljenjem, kot tudi pred vsakim adjuvantnim zdravljenjem, predstavljeni na enem od multidisciplinarnih konzilijev, ki vsak teden potekajo v obeh univerzitetnih kliničnih centrih in na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (1). Izbira zdravljenja je prilagojena vsakemu bolniku posebej; modaliteta zdravljenja oziroma kombinacije različnih terapevtskih načinov in njihovo zaporedje so izbrani glede na stadij bolezni, bolnikovo splošno stanje in pridružene bolezni ter pričakovanja. Multidisciplinarni konzilij vedno presoja z vidika učinkovitosti posameznih zdravljenj in njihove toksičnosti (2).

Zdravljenje

Operacije teh bolnikov potekajo izključno na treh kirurških oddelkih v državi, to so Klinika za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo in Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, oba UKC Ljubljana, ter Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, UKC Maribor. Vsa obsevanja in sistemska terapija pa potekajo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (1).

Lokalno omejeni tumorji (T1-2, N0-1, M0)

Bolniki s tumorji v začetnem stadiju bolezni in brez radiološko ali histopatološko (velja za operirane tumorje) ugotovljenih negativnih prognostičnih kazalnikov so zdravljeni unimodalno, bodisi samo z operacijo bodisi radioterapijo (2, 3). To velja za primarne tumorje, velike do 2 cm (T1), in brez ali z eno samo manjšo metastatično bezgavko na vratu, brez znakov preraščanja kapsule (N0-1). Pri tumorjih, večjih od 2 cm, k odločitvi prispeva ocena velikosti znotraj stadija T2 in tudi lega tumorja (na primer samo obsevani so pogosteje tumorji orofarinksa, medtem ko s tumorji ustne votline ali hipofarinska običajno zdravljeni multimodalno) (2).

Lokalno napredovali tumorji, ki so operabilni

Večje tumorje, običajno s področnimi zasevki na vratu, ki so še operabilni, zdravimo s primarno operacijo ali nekirurško (2, 3). V prvem primeru vedno sledi adjuvantna radioterapija, ob neugodnih prognozičnih kazalnikih, najdenih med histopatološkim pregledom odstranjenega tkiva (nepopolna odstranitev tumorja, preraščanje bezgavčne kapsule), pa adjuvantna kemoradioterapija. Nekirurško zdravljenje obsega sočasno aplikacijo obsevanja in kemoterapije (sočasna ali konkomitantna radiokemoterapija); najpogosteje nastopa v kombinaciji z obsevanjem citostatik cisplatin (40 mg/m²/teden iv.), redkeje karboplatin (okvara sluha, nevropatija, nefropatija; 1,5 AUC/teden iv.) (4). Medtem ko so vsi bolniki z operabilnimi tumorji v ustni votlini napoteni na operacijo, so vsi tumorji nazofarinksa in velik del bolnikov s tumorji orofarinksa (predvsem pa večina s tumorji, povezanimi s HPV) zdravljeni nekirurško.

Izjema so bolniki s tumorji grla in hipofarinksa, pri katerih se kot edina kirurška možnost ponuja popolna odstranitev grla (totalna laringektomija). Zaradi morbiditete oziroma psiholoških učinkov ter posledično okrnjene kakovosti življenja je bolnikom s sicer še primerno ohranjeno funkcijo grla in pljuč ponujena možnost nekirurškega zdravljenja (5). Namen tega je uničiti tumor in ohraniti funkcijo grla (grlo ohranjajoče zdravljenje). Tako zdravljenje vključuje indukcijsko kemoterapijo, s katero preverjamo potencialno občutljivost tumorja na citostatike in radioterapijo (navzkrižna občutljivost) (6). Če se tumor dovolj zmanjša, pomeni, da se bo verjetno dobro odzval tudi na obsevanje: v tem primeru sledi sočasna kemoradioterapija, v nasprotnem primeru pa je bolnik napoten na operacijo. Če bolnik že izhodiščno kategorično odkloni operacijo kot terapevtsko možnost, je zdravljen samo s sočasno radiokemoterapijo.

Lokalno napredovali tumorji, ki so neoperabilni

Ti tumorji so zdravljeni s sočasno radiokemoterapijo. Izjema so zelo obsežni primarni tumorji, ki povzročajo hujše bolečine, težave pri požiranju ali ogrožajo dihanje, in tumorji z močno napredovalo regionalno boleznijo na vratu, zlasti kadar se zasevki pojavljajo nizko na vratu ali na obeh straneh vratu (2, 3). V teh primerih je verjetnost sistemskih zasevkov zelo velika. Ti bolniki so kandidati za indukcijsko kemoterapijo (2–4 krogi kombinirane iv. kemoterapije po shemi TPF: docetaksel, cisplatin, 5-fluorouracil), ki ji sledi sočasna kemoradioterapija.

S kemoterapijo, če je tumor občutljiv nanjo, hitreje dosežemo njegovo zmanjšanje, s čimer se bolnik izogne izdelavi hranilne stome ali traheostome, dokazljivo učinkovito pa uničuje tudi morebitne mikrozasevke, ki jih z obstoječimi slikovnimi preiskavami ne moremo dokazati (7).

Sistemska razširjena bolezen (M1)

Raki glave in vratu najpogosteje zasevajo v pljuča, jetra in kosti, lahko pa tudi v druge organe (3). Taki bolniki prejmejo sistemsko zdravljenje v obliki 6 krogov kombinirane kemoterapije po shemi TPF. Običajno sledi še obsevanje, ki je predvsem usmerjeno v uničenje lokoregionalne bolezni, lahko tudi ostankov posameznih sistemskih metastaz po kemoterapiji (2, 3). Kako agresivna bo radioterapija, je odvisno od učinka predhodne kemoterapije oziroma števila in velikosti zasevkov. Zlasti pri oligometastatski bolezni je zaporedje zdravljenja lahko obrnjeno, samo zdravljenje bolj agresivno in lahko vključuje tudi kirurgijo.

Ponovitev že zdravljenih bolezni in novi primarni tumorji v že zdravljenem predelu

Izbira zdravljenja je odvisna od vrste predhodnega zdravljenja in stranskih učinkov (morbidity), ki jo je to povzročilo. V izbranih primerih se uporabi predvsem kirurgija, lahko tudi obsevanje (če bolnik še ni bil obsevan) oziroma ponovna radioterapija (tako imenovana reiradiacija). Večina bolnikov pa je napotena na sistemska zdravljenja. Izbor najprimernejšega zdravila je odvisen od splošnega in prehranskega stanja bolnika ter pridruženih bolezni, že prejetih onkoloških sistemskih zdravil in izraženosti faktorja PD-L1 (8). Uporabimo lahko različna zdravila iz skupine kemoterapevtikov, tarčnih zdravil in imunoterapevtikov, ki jih bolnik prejme v obliki monoterapije ali različnih kombinacij (1, 2).

Prognoza

Tudi pri raku glave in vratu velja, da manj ko je bolezni oziroma nižji ko je stadij, boljša je prognoza. Pogoji seveda, da je zdravljenje pravilno izbrano in izpeljano po načelih dobre klinične prakse. Ozdravljivost lokalno napredovalih tumorjev je 80-odstotna ali več, zaradi manj intenzivnega (unimodalnega) zdravljenja je povzročena morbiditeta manjša. Pri lokalno napredovalih operabilnih in neoperabilnih tumorjih je ozdravljivost 20- do 80-odstotna (3). Razpon

ozdravljivosti kaže na heterogenost posameznih skupin tumorjev. Izhodiščno metastatska bolezen je načeloma neozdravljiva in namen zdravljenja paliativen, čeprav v obdobju imunoterapije pri manjšem deležu (manj kot 20 %) tako zdravljenih bolnikov lahko pričakujemo dolgotrajne, večletne remisije (8). Med bolniki z recidivnimi ali novimi primarnimi tumorji imajo največ možnosti za ozdravitev operirani bolniki (40 % po 5 letih od operacije) (9).

Zaključek

Da bo zdravljenje bolnika z rakom glave in vratu uspešno, mora biti prilagojeno značilnostim njegove bolezni in telesni zmogljivosti. Najboljše rezultate zdravljenja dosegajo visoko specializirani multidisciplinarni timi, ki zagotavljajo aktivnosti iz celotnega nabora potrebnih terapevtskih modalnosti in podpornih služb na dovolj visoki kakovostni ravni. V državah, kot je Slovenija, je to mogoče le, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana.

Literatura

1. Strojan P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76–84.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 2.2022, 2022. (dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
3. Strojan P, Grašič Kuhar C, Čižmarevič B, et al. Raki glave in vratu. In: Strojan P, Hočevar M (eds): *Onkologija – učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018:460–88.
4. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al; on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281–93.
5. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845–52.
6. Kiong KL, de Souza NN, Sultana R, et al. Meta-analysis of induction chemotherapy as a selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope* 2018;128:1594–601.

7. Strojan P, Haigentz M Jr, Bradford CR, et al. Chemoradiotherapy vs. total laryngectomy for primary treatment of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49:283–6.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28.
9. Strojan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37:134–50.