



PRIKAZ PRIMERA: BOLNIK Z RAKOM OROFARINKSA

dr. Barbara Žumer, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: bzumer@onko-i.si

Povzetek

Čeprav rak ustnega žrela ni med najpogostejšimi, je precejšen diagnostični in terapevtski izziv. Namen prispevka je osvetliti razlike med osnovnimi značilnostmi bolnikov, potekom bolezni in odgovorom na zdravljenje pri raku ustnega žrela, povezanim oziroma nepovezanim z okužbo s humanim papilomavirusom.

Ključne besede: rak glave in vratu, rak ustnega dela žrela, humani virus papiloma, zdravljenje z obsevanjem

Uvod

V Sloveniji je rak glave in vratu peti najpogostejši rak pri moških, pri ženskah in moških, skupaj pa je po pogostosti na osmem mestu (1). Po podatkih Registra raka je bil leta 2019 rak ustnega žrela najpogostejši med raki glave in vratu, takšnih je bilo 30 % vseh rakov glave in vratu. Najpogostejša dejavnika tveganja za njegov nastanek sta tobak in alkohol, v zadnjih treh desetletjih pa je v svetu kljub upadu števila kadilcev opaziti porast *števil*a rakov ustnega žrela, povezanih z okužbo s humanim virusom papiloma (HPV) (2, 3).

Predstavitev primera

Tobak in alkohol sta odgovorna za nastanek približno 80 % vseh rakov glave in vratu (2). Tako je tudi tradicionalni bolnik z rakom ustnega žrela, tj. predela nebnic in jezičnih tonzil, starejši moški, kadilec, ki kronično uživa alkohol. V zadnjih treh desetletjih pa je okužba s HPV vse pomembnejši dejavnik tveganja za nastanek raka ustnega žrela (3). To skupino bolnikov sestavljajo moški srednjih let višjega socioekonomskega statusa, ki niso kadilci ali pa so v preteklosti kadili le občasno in ki so imeli več spolnih partnerjev, saj se virus prenaša s spolnimi stiki (3, 4). Večkrat se bolezen pri tej skupini bolnikov kaže z bolj napredovalo boleznijo na vratu (višji stadij N), zasevki so nemalokrat cistični, primarni tumor pa manjši (nižji stadij T) (3). Primerjava enakih stadijev tumorjev, povezanih ali nepovezanih z okužbo s HPV, kaže na boljše preživetje pri tumorjih, povezanih s HPV, predvsem zaradi večje občutljivosti na nekirurški način zdravljenja. Tako je dosežen delež lokalne in regionalne kontrole bolezni večji. Oddaljeni zasevki se pri tumorjih, povezanih z okužbo s HPV, pojavljajo podobno pogosto kot pri tistih, ki s HPV niso povezani. Vzorec pojavljanja oddaljenih zasevkov pa se med obema vrstama tumorjev nekoliko razlikuje, saj se pri bolezni, izzvani s HPV, večkrat pojavijo zunaj pljuč in po več kot dveh letih po zaključenem zdravljenju, kar pa ni značilnost HPV-negativne bolezni. Tveganje za nastanek oddaljenih zasevkov pa je v obeh skupinah tumorjev višji stadij T (T4) in N (N2c ali N3)(3,4).

Nova klasifikacija TNM (UICC/AJCC), ki je izšla januarja 2018, je prvič ločeno razvrstila rak ustnega žrela, povezan z okužbo s HPV, in rak ustnega žrela, nepovezan z okužbo s HPV. Tako je bolezen primerljivega obsega pri HPV-

pozitivnem raku ustnega žrela razvrščena v nižji stadij bolezni kot pri tistem raku ustnega žrela, ki z okužbo s HPV ni povezan.

Klinični primer 1: Šestintridesetletni bolnik je bil leta 2017 prvič predstavljen na multidisciplinarnem konziliju za zdravljenje rakov glave in vratu. Vzrok za napotitev na konzilij je bila nekaj mesecev trajajoča zatrdlina na vratu in nato histološka potrditev ploščatoceličnega raka ustnega žrela. Histološko je šlo za ploščatocelični karcinom (PCK), povezan z okužbo s HPV. Takratni stadij bolezni je bil cT2cN2M0. Bolnik je zdravljenje odklonil in na pregled na Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) ponovno prišel 14 mesecev kasneje v stadiju bolezni cT2cN3M0. Zdravljenje je začel s tremi krogi uvodne kemoterapije po shemi TCF (taksoter, cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU)) in delnim odgovorom bolezni na zdravljenje. Nato je bil obsevan in sočasno zaradi pancitopenije prejel le štiri od predvidenih sedemtedenskih aplikacij cisplatina. Tri mesece po končanem zdravljenju je bil na preiskavi PET-CT viden popoln odgovor bolezni. Po treh letih je prišlo do razsoja bolezni s citološko potrditvijo zasevka PCK supraklavikularno ter zasevkov mediastinalno in hilarno, vidnih na preiskavi CT. Od predlagane kemoimunoterapije je bolnik pristal le na kemoterapijo s 5-FU in karboplatinom. Ob petem krogu kemoterapije je bolnik podal še soglasje k priključitvi imunoterapije s pembilizumabom h kemoterapiji. Na preiskavi CT je bil po štirih krogih kemoterapije viden delni odgovor bolezni in bolnik trenutno kemoimunoterapijo nadaljuje.

Klinični primer 2: Zdravljeni alkoholik z jetrno cirozo in dolgoletni kadilec je zdravniško pomoč poiskal po pol leta trajajočih bolečinah v predelu čeljusti. Ob predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju je bil star 59 let, pri njem je bil potrjen p16-negativni in HPV-negativni rak ustnega žrela stadija cT4cN2cM0. Glede na opravljene preiskave (direktoskopija in CT) je bilo desno v ustnem delu žrela videti obsežno tumorsko formacijo ter zasevke na obeh straneh vratu, velike do 15 mm. Glede na mnenje multidisciplinarnega konzilija je bil zdravljen z obsevanjem in šestimi tedenskimi aplikacijami cisplatina. Dva tedna po končanem zdravljenju je bila njegova telesna teža kljub protibolečinskemu zdravljenju in prehranskim dodatkom 15 kg manjša kot ob začetku zdravljenja ter 6 kg manjša kot ob koncu obsevanja. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna anemija s Hb 77 g/l, ki je zahtevala transfuzijo krvi ter patološke jetrne teste. Kontrolni ultrazvok trebuha je pokazal le znano cirozo jeter brez zasevkov. Dva meseca in pol po koncu zdravljenja je bil na preiskavi MRI glave in vratu

viden progres tumorja ter na rentgenski preiskavi pljuč dve za zasevke sumljivi leziji. Zdravljenje je nadaljeval z imunoterapijo z nivolumabom ter prejel 13 aplikacij. Ob tem je bil prisoten počasen progres bolezni tako lokalno kot tudi progres zasevkov v pljučih. Enajst mesecev od začetka imunoterapije je zaradi napredovanja bolezni in slabega splošnega stanja bolnik s specifičnim onkološkim zdravljenjem končal ter bil vključen v akutno paliativno oskrbo ter bil v začetku letošnjega leta premeščen v Ljubhospic, kjer je tudi umrl.

Zaključek

Predstavljena klinična primera sta pokazala na glavne razlike med PCK ustnega dela žrela, povezanim ali nepovezanim z okužbo s HPV. Bolniki s HPV-pozitivnim rakom so večinoma nekadilci, mlajši, brez sočasnih bolezni ter zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo prenašajo bolje. Bolezen na nekirurški način zdravljenja odgovori dobro in ponovitve bolezni se pojavijo po daljšem prostem intervalu kot pri tistih s HPV-nepovezanim rakom ustnega žrela. Osma izdaja klasifikacije TNM prvič različno uvršča obe obliki raka ustnega žrela in tako HPV-pozitivne rake primerljivega obsega razvršča v nižji stadij v primerjavi s HPV-negativnim rakom ustnega žrela.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka RS, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancer? *Cancer* 2007;110:1429–35.
3. Powell NG, Evans M. Human papillomavirus-associated head and neck cancer: oncogenic mechanisms, epidemiology and clinical behaviour. *Diagn Histopathol* 2015;21:49–64.
4. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, et al. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and woman, aged 18–30 years. *Sex Transm Dis* 2012;39:559–66.