

Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi

Redakcja:

Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki

Zespół autorski:

**Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński,
Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem,
Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski**

Aktualizacja na dzień 07.08.2014

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

| | |
|--|----|
| Ogólna charakterystyka | 3 |
| Epidemiologia i etiologia | 3 |
| Diagnostyka | 4 |
| Badanie podmiotowe i przedmiotowe | 4 |
| Ocena patomorfologiczna | 4 |
| Ocena zaawansowania | 5 |
| Leczenie | 6 |
| Ogólne zasady leczenia radykalnego | 6 |
| Radioterapia | 6 |
| Leczenie chirurgiczne | 12 |
| Fracjonowanie niekonwencjonalne dawki napromieniania i jednoczesna chemioradioterapia | 13 |
| Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego | 14 |
| Rak wargi | 14 |
| Rak jamy ustnej | 15 |
| Rak ustnej części gardła | 16 |
| Rak nosowej części gardła | 18 |
| Rak krtani | 19 |
| Rak krtaniowej części gardła | 23 |
| Rak jamy nosowej i zatok obocznych nosa | 24 |
| Rak gruczołów ślinowych | 25 |
| Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego | 28 |
| Leczenie niepowodzeń miejscowych i regionalnych | 29 |
| Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych | 30 |

Ogólna charakterystyka

Pojęcie „nabłonkowe nowotwory głowy i szyi” obejmuje raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują ich ujmowanie w jednej grupie.

Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne.

Epidemiologia i etiologia

Nowotwory nabłonkowe (raki) regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. W minionej dekadzie odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła.

Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym (inne czynniki to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne). Szczególnie ryzykowna jest jednoczesna ekspozycja na dym tytoniowy i alkohol (efekt kancerogeny synergistyczny, a nie addytywny). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy — zakażenie wirusem Epsteina-Barr występuje u 70–90% chorych na raka nosowej części gardła, a wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*), szczególnie typu 16, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani). Rosnąca częstość zachorowań na nowotwory o etiopatogenezie wirusowej wiąże się — między innymi — ze zmianami zachowań seksualnych. Raki zależne od zakażenia HPV występują w młodszych grupach wiekowych, zwykle są niżej zróżnicowane i w mniejszym stopniu zależne od wpływu klasycznych czynników kancerogennych oraz charakteryzują się większą wrażliwością na napromienianie i chemioterapię. Obecnie nie ma jednak dowodów o wysokim stopniu wiarygodności, które uzasadniałyby zmianę standardów leczenia.

Chorzy na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu, szacowanym na prawie 2% rocznie i na 36% w ciągu 20 lat — ryzyko jest spowodowane ekspozycją na wspólne czynniki kancerogenne (przede wszystkim dym tytoniowy). Inne nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtań) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk), co należy uwzględnić w trakcie badań kontrolnych po zakończeniu leczenia z powodu pierwszego nowotworu.

Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne, najczęściej: mutacje genów supresorowych (np. *TP53*), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów *mismatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), ekspresja, nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i innych z rodziny HER, czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i odpowiednich receptorów oraz amplifikacja niektórych onkogenów (np. *BCL-1* czy *INT-2*). Aktywacja szlaków sygnałowych związanych z czynnikami wzrostu lub ich receptorami skutkuje nasileniem proliferacji i migracji komórek nowotworowych, hamowaniem mechanizmów apoptozy, przyśpieszeniem neoangiogenezy oraz stymulowaniem tworzenia przerzutów z efektem klinicznym w postaci progresji nowotworu oraz indukcji oporności na napromienianie i chemioterapię (CTH).

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Charakterystyczne dla nowotworów głowy i szyi są zaburzenia połykania, artykulacji mowy, słuchowe i oddechowe. Wywiad powinien uwzględniać ocenę czasu trwania i przebiegu objawów oraz narażenie na działanie czynników ryzyka.

W badaniu przedmiotowym należy — oprócz typowego zakresu — uwzględnić szczegółową ocenę objawów związanych z zajęciem nerwów czaszkowych oraz stanu jamy ustnej i szyi (pozostałe badania — endoskopowe i obrazowe — omówiono w części poświęconej ocenie zaawansowania oraz w opisie poszczególnych umiejscowień anatomicznych).

Ocena patomorfologiczna

Około 90% nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych stanowią raki płaskonabłonkowe, które wywodzą się z nierogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego (płaskonabłonkowe raki głowy i szyi). Raki płaskonabłonkowe rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych (zmiany morfologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworu złośliwego). Metaplasja płaskonabłonkowa może towarzyszyć zmianom regeneracyjnym i polega na zastąpieniu nabłonka charakterystycznego dla określonego miejsca wielowarstwowym nabłonkiem płaskim. Dysplazja polega na powstawaniu zaburzeń w dojrzewaniu nabłonka i można ją ocenić stopniem zależnym od zajęcia nabłonka (niewielki — 1/3 głębokiej warstwy, średni — 2/3 dolne, znaczny — również warstwa powierzchniowa). Przemiana nowotworowa jest procesem wieloletnim, a wczesne etapy mogą być odwracalne. Stany przedrakowe krtani mają charakter zmian błony śluzowej widocznych w laryngoskopii pośredniej — białawe (leukoplakia) lub białoszare plamy (modzelowatość, *pachydermia*), rogowacenie (*keratosis*) lub nadmierne rogowacenie (*hyperkeratosis*). Istotą procesu patologicznego nie jest — dostrzegalne gołym okiem — przebarwienie koloru błony śluzowej, ale możliwość zmian dysplastycznych w komórkach położonych w głębszych warstwach. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i liszaj płaski.

W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują raki płaskonabłonkowe wysoko lub średnio zróżnicowane (stopnie G I i G II). W zakresie ustnej części gardła (szczególnie okolice migdałków i łuków podniebiennych oraz podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła) większy jest udział raków płaskonabłonkowych nisko zróżnicowanych

(stopień G III) oraz niezróżnicowanych. W nosowej części gardła i jamie nosa zdecydowanie częściej niż w innych okolicach występują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące oraz raki niezróżnicowane — określane w obecnej klasyfikacji mianem grupy II i III według *World Health Organization* (WHO), a według dawnej klasyfikacji nazywane rakami z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) oraz z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*).

Stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10–20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka wrażliwość na napromienianie i CTH (szczególnie raki nosowej części gardła).

W regionie głowy i szyi występują również raki gruczołowe, które wywodzą się z nabłonka gruczołowego ślinianek. Są one najczęstszymi nowotworami złośliwymi dużych i małych gruczołów ślinowych. Sporadycznie w regionie głowy i szyi występują raki drobnokomórkowe pochodzenia neuroendokrynnego, a także raki skóry typu Merkla.

Rozpoznanie patomorfologiczne nowotworu narządów głowy i szyi opiera się na ocenie biopsji wycinkowej pobranej — najlepiej — z ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego. Ocena cytologiczna materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) jest niewystarczająca dla ustalenia rozpoznania pierwotnego. Wyjątek stanowią nowotwory dużych gruczołów ślinowych, w przypadku których wyjściowym leczeniem jest zawsze zabieg operacyjny.

Ocena zaawansowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy określić szczegółowo zasięg nowotworu (u chorych leczonych chirurgicznie dokonuje się ostatecznej oceny na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek). Ocena stopnia zaawansowania pozwala dokonać wyboru najlepszej taktyki leczenia i wiarygodnie określić wyniki. Ocena jest również niezbędna podczas opracowań porównawczych. Diagnostyka zawsze obejmuje szczegółowe badanie przedmiotowe ogólne i laryngologiczne (w tym — wziernikowanie bezpośrednie). Diagnostyka obrazowa — zwykle komputerowa tomografia (KT), ale nierzadko również magnetyczny rezonans (MR) i ultrasonografia (USG) — jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz wszystkich nowotworów o zaawansowaniu T2–4 lub z zajęciem węzłów chłonnych (cecha N+). Konieczne jest wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego, nowotworu dróg oddechowych, które obejmują zwykle rentgenografię (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach i USG jamy brzusznej. U chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego w nowotworach miejscowo zaawansowanych (III–IV stopień zaawansowania klinicznego) przydatne jest wykonanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*).

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM, *tumor-node-metastasis*) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez *Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC), której ostatnią modyfikację (TNM 7) przeprowadzono w la-

tach 2008–2009 (tab. 1–3). Ocenę według klasyfikacji pTNM można przeprowadzić jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cechę pN0 można określić, jeśli w usuniętym materiale po zabiegu selektywnym (grupy I, II, III węzłów chłonnych szyi) znaleziono przynajmniej 6 węzłów chłonnych. W przypadku usunięcia wszystkich grup (grupy I–V) węzłów chłonnych szyi typu CND (*comprehensive neck dissection*), dawniej MRND (*modified radical neck dissection*), lub radykalnej limfadenektomii (RND, *radical neck dissection*) określenie cechy pN powinno się opierać na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych. Usuwane węzły chłonne powinny być w czasie zabiegu wyraźnie oznakowane w celu ustalenia lokalizacji przerzutów.

Leczenie

Ogólne zasady leczenia radykalnego

Wybór metody leczenia wiąże się z czynnikami zależnymi od nowotworu [umiejscowienie i zaawansowanie kliniczne (tab. 1) oraz zróżnicowanie histologiczne] i od chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące, stan odżywienia). Molekularna charakterystyka nowotworu ma potencjalnie istotne znaczenie rokownicze, ale obecnie nie jest uwzględniana w wyborze postępowania. Znaczącą rolę odgrywają natomiast czynniki organizacyjne, doświadczenie ośrodka, oczekiwania i preferencje chorego.

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II: cT1–2N0) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia (RTH). Często stosuje się kojarzenie obu metod (zawsze w sekwencji zabieg operacyjny–RTH). U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (stopnie III–IV: cT3–4 i/lub N1–3) — z wyjątkiem części przypadków raka głośni — wyniki leczenia z zastosowaniem RTH i/lub chirurgii są znacznie gorsze (odsetek niepowodzeń miejscowych > 60% i wyższe ryzyko przerzutów w narządach odległych), co uzasadnia wprowadzenie do praktyki klinicznej — na podstawie dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności — jednoczesnej chemioradioterapii (CRTH) z zastosowaniem cisplatyny. Chemioradioterapii poddaje się chorych na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego (obecnie preferowane, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych). Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym.

Radioterapia

W RTH o założeniu radykalnym (wyłączna lub kojarzona z CTH) standardowo stosuje się frakcjonowanie konwencjonalne (1 dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu — dawka całkowita 70–72 Gy). W ciągu ostatnich kilkunastu lat techniki radykalnej RTH chorych na raka narządów głowy i szyi uległy zasadniczym zmianom — obecnie rutynowo stosuje się RTH konformalną, opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia, co umożliwia bezpieczne podanie wysokiej i jednorodnej dawki w objętości napromienianej z względną ochroną tkanek prawidłowych. Najbardziej zaawansowaną technologicznie formą konformalnej RTH jest napromienianie z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radia-*

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

| Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego — cecha T |
|--|
| <p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji</p> <p>Tx — guz pierwotny nie może być oceniony</p> <p>T0 — brak klinicznych cech guza pierwotnego</p> <p>Tis — rak <i>in situ</i></p> |
| <p>Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła</p> <p>T1 — guz o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze</p> <p>T2 — guz o średnicy > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze</p> <p>T3 — guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze</p> <p>T4</p> <p>T4a — Wargę: guz nacieka warstwę korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej lub skórę twarzy (np. podbródka lub nosa)</p> <p>W przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4</p> <p>T4a — Jama ustna: guz nacieka warstwę korową kości, głębokie (zewnętrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebieno-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy</p> <p>T4a — Ustna część gardła: guz nacieka krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę</p> <p>T4b — Rak wargi i jamy ustnej: guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną</p> <p>T4b — Rak ustnej części gardła: guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną</p> |
| <p>Rak nosowej części gardła</p> <p>T1 — guz ograniczony do nosowej części gardła lub nacieka ustną część gardła bądź jamę nosową</p> <p>T2 — guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej*</p> <p>T3 — guz nacieka struktury kostne lub zatoki przynosowe</p> <p>T4 — guz szerzący się śródczaszkowo lub naciekający nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniową część gardła, oczodół lub przestrzeń żwaczy</p> <p>*Nacieki struktur przygardłowych oznaczają szerzenie się nowotworu w kierunku tylnobocznym poza powieź gardłowo-podstawną</p> |
| <p>Rak krtaniowej części gardła</p> <p>T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtaniowej części gardła i osiagający w największym wymiarze < 2 cm</p> <p>T2 — guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze > 2 cm, ale < 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani</p> <p>T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani bądź nacieka górny odcinek przetyku</p> <p>T4a — guz nacieka chrząstkę tarczowatą lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przetyk lub centralny przedział tkanek miękkich*</p> <p>T4b — guz nacieka powieź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia</p> <p>*Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięśnie przedkrtaniowe i tłuszcz podskórny</p> |

→

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

| |
|---|
| <p>Rak krtani — górne piętro</p> <p>T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani z prawidłową ruchomością fałdów głosowych</p> <p>T2 — guz nacieka błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani lub głośni albo rejon położony poza nagłośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dołek zajęzkowy, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego), bez unieruchomienia krtani</p> <p>T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolicę zapierściennej, tkanki położone przed nagłośnią, przestrzeń okołogłośniową lub powierzchownie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczową (np. warstwę wewnętrzną)</p> <p>T4a — guz rozległe nacieka chrząstkę tarczową lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebленно-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk</p> <p>T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia</p> |
| <p>Rak krtani — głośnia</p> <p>T1 — guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana</p> <p>T1a — guz ograniczony do jednego fałdu głosowego</p> <p>T1b — guz zajmuje oba fałdy</p> <p>T2 — guz nacieka górne piętro krtani lub okolicę podgłośniową bądź powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych</p> <p>T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekający przestrzeń okołogłośniową albo płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczową</p> <p>T4a — guz rozległe nacieka chrząstkę tarczową, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, lub nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebленно-językowy, rylcowo-gnykowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk</p> <p>T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiersia</p> |
| <p>Rak krtani — podgłośnia</p> <p>T1 — guz ograniczony do okolicy podgłośniowej</p> <p>T2 — guz nacieka jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upośledzona</p> <p>T3 — guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych</p> <p>T4a — guz przechodzi chrząstkę pierścieniową lub tarczową bądź nacieka tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebленно-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk</p> <p>T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiersia</p> |
| <p>Rak zatoki szczękowej</p> <p>T1 — guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, który nie powoduje nadżerek lub niszczenia kości</p> <p>T2 — guz powodujący nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy</p> <p>T3 — guz naciekający jedną z następujących struktur: kość tylnej ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe</p> |

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

| |
|---|
| <p>T4a — guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową</p> <p>T4b — guz nacieka jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego V2, nosową część gardła lub stok</p> |
| <p>Rak jamy nosowej i zatoki sitowej</p> <p>T1 — guz ograniczony do jednej anatomicznej części jamy nosa lub sitowia, z naciekaniem kości lub bez</p> <p>T2 — guz zajmujący 2 części w jednej lokalizacji anatomicznej lub szerzący się na obszar sąsiadujący w obrębie kompleksu nosowo-sitowego, z naciekaniem kości lub bez</p> <p>T3 — guz szerzy się na przyśrodkową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebienie lub blaszkę sitową</p> <p>T4a — guz nacieka jakąkolwiek z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie nacieka przedni dół czaszki, wyrostki skrzydłowe, zatokę klinową lub czołową</p> <p>T4b — guz nacieka jakąkolwiek z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stok</p> |
| <p>Rak dużych gruczołów ślinowych</p> <p>T1 — guz osiąga w największym wymiarze < 2 cm i nie nacieka poza mięsz gruczołu*</p> <p>T2 — guz osiąga w największym wymiarze > 2 i < 4 cm i nie nacieka poza mięsz gruczołu*</p> <p>T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub nacieka poza mięsz gruczołu*</p> <p>T4a — guz nacieka skórę, żuchwę, przewód słuchowy lub nerw twarzowy</p> <p>T4b — guz nacieka podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe albo obejmuje tętnicę szyjną</p> <p>*Szerzenie się poza mięsz narządu jest klinicznym lub makroskopowym dowodem naciekania tkanek miękkich albo nerwów innych niż wymienione w punktach T4a i T4b. Do celów klasyfikacji zmiany jedynie mikroskopowe nie świadczą o szerzeniu się nowotworu poza mięsz gruczołu</p> |
| <p>Ocena węzłów chłonnych szyi — cecha N</p> |
| <p>Wspólne dla wszystkich lokalizacji</p> <p>Nx — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione</p> <p>N0 — brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych</p> |
| <p>Wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła</p> <p>N1 — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze < 3 cm</p> <p>N2 — przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:</p> <p>N2a — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm</p> <p>N2b — przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p> <p>N2c — przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p> <p>N3 — przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm</p> |

→

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

| | |
|---|--|
| Rak nosowej części gardła | |
| N1 | — jednostronny przerzut w węzle/węzłach chłonnych szyi powyżej dołu nadobojczykowego lub jedno- bądź obustronne przerzuty w węzłach chłonnych zagardłowych, osiągające w największym wymiarze < 6 cm |
| N2 | — obustronne przerzuty w węzle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym osiągające w największym wymiarze < 6 cm |
| N3 | — przerzuty w węzle/węzłach chłonnych osiągające > 6 cm lub umiejscowione w dole nadobojczykowym |
| N3a | — średnica przerzutów > 6 cm |
| N3b | — zajęcie dołu nadobojczykowego |
| Ocena przerzutów w odległych narządach — cecha M | |
| Wspólne dla wszystkich lokalizacji | |
| Mx | — przerzuty odległe nie są ocenione |
| M0 | — przerzuty odległe nieobecne |
| M1 | — przerzuty odległe obecne |

Tabela 2. Grupy stopni zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy

| Stopień | Cecha T | Cecha N | Cecha M |
|---------|---------|---------|---------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| IVA | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N2 | M0 |
| IVB | T4b | Każde N | M0 |
| IVC | Każde T | N3 | M0 |
| | Każde T | Każde N | M1 |

tion therapy), które ze względu na swoje zalety (lepsza ochrona zdrowych tkanek, możliwość równoczesnego podwyższania dawki w części napromienianej objętości) powinno być stosowane rutynowo, szczególnie w radykalnym leczeniu nowotworów nosowej i ustnej części gardła, masywu szczękowo-sitowego i podstawy czaszki. Z drugiej strony, nie ma dotychczas dowo-

Tabela 3. Grupy stopni zaawansowania guzów nosowej części gardła

| Stopień | Cecha T | Cecha N | Cecha M |
|---------|---------|---------|---------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T2a | N0 | M0 |
| IIB | T1 | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| III | T1 | N2 | M0 |
| | T2a | N2 | M0 |
| | T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IVA | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IVB | Każde T | N3 | M0 |
| IVC | Każde T | Każde N | M1 |

dów wskazujących na poprawę miejscowej wyleczalności i/lub przeżycia chorych dzięki zastosowaniu IMRT. Zależnie od doświadczeń i możliwości ośrodka, akceptowane jest odmienne frakcjonowanie w formie przyspieszonej [6 frakcji tygodniowo: CAIR (*continuous accelerated irradiation*) lub SIB-IMRT (*simultaneous integrated boost-IMRT*)] bądź hiperfrakcjonowania. U chorych w podeszłym wieku lub z istotnymi klinicznie chorobami współwystępującymi, u których napromienianie obejmuje małe objętości, bez obszarów elektywnych (np. we wczesnym raku głośni), możliwe jest zastosowanie przyśpieszonego napromieniania podwyższonymi dawkami frakcyjnymi (tzw. metoda manchesterska — 51 Gy w 16 dawkach frakcyjnych).

W wybranych przypadkach można rozważyć stosowanie napromieniania śródtkankowego (brachyterapii), polegającego na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb lub sąsiedztwo guza. Brachyterapia może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego we wczesnych rakach wargi dolnej lub jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach jest stosowana w uzupełnieniu napromieniania wiązkami zewnętrznymi. Wybór pomiędzy zastosowaniem brachyterapii lub RTH wiązkami zewnętrznymi zależy od możliwości technicznych oraz doświadczenia ośrodka.

Wyłączna RTH jest metodą równorzędną z leczeniem chirurgicznym we wczesnym raku krtań (T1–2N0) oraz postępowaniem z wyboru u większości chorych na raka nosowej, ustnej i krtańowej części gardła w stopniu zaawansowania T1–2N0. W przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów napromienianie powinno być kojarzone z leczeniem chirurgicznym lub CTH (w sekwencji jednoczesnej). W kontroli po przebytej radioterapii należy zwracać uwagę na charakterystyczne powikłania, na przykład niedoczynność tarczycy (konieczna okresowa ocena TSH).

Leczenie chirurgiczne

Podstawową zasadą jest doszczętność wycięcia przy możliwie najmniejszym okaleczeniu fizycznym i czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histologicznej (z wyjątkiem laserowej mikrochirurgii raka krtani i języka, w przypadku której zostawia się mniejsze marginesy). Często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi, które jest wskazane zawsze w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych i leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego (standard — CND, dawniej MRND). Należy dążyć do zaoszczędzenia żyły szyjnej wewnętrznej, mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego i — przede wszystkim — nerwu dodatkowego (wymienione struktury usuwa się w przypadkach naciekania przez nowotwór lub braku możliwości usunięcia węzłów przy ich zachowaniu). W razie wskazań do obustronnego usunięcia węzłów chłonnych (zwykle w przypadku cechy N2c) należy dążyć do zaoszczędzenia przynajmniej jednej żyły szyjnej wewnętrznej. W przypadku klinicznej cechy N1 można rozważyć selektywne wycięcie układu chłonnego szyi (SND, *selective nodal dissection*), obejmujące, zależnie od lokalizacji nowotworu, wybrane grupy węzłów chłonnych (np. I, II, III w przypadku raka jamy ustnej). Elektywne usunięcie węzłów chłonnych szyi u chorych z kliniczną cechą N0 wykonuje się w nowotworach o wysokim (> 20%) ryzyku obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. Wycięcie dotyczy zwykle wybranych grup układu chłonnego szyi, w zależności od najbardziej prawdopodobnego kierunku spływu chłonki (najczęściej grupy I–III). Obecnie w niektórych lokalizacjach ogniska pierwotnego można rozważać wykonanie biopsji węzła wartowniczego (raki jamy ustnej cT-2N0). W przypadku rozległych resekcji istotną rolę odgrywa chirurgia rekonstrukcyjna. Postęp w tej dziedzinie wiąże się z powszechnym stosowaniem odległych płatów unaczynionych (prostych lub złożonych) lub — optymalnie — wolnych płatów z mikrochirurgicznym zespoleniem naczyń (uzyskuje się dobry efekt estetyczno-czynnościowy, nawet po bardzo rozległych resekcjach). Szybki rozwój dotyczy również technik endoskopowych (przydatnych głównie w przypadku miejscowo zaawansowanych raków krtani). Złożoność i wielodyscyplinarność postępowania u chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi uzasadniają konieczność prowadzenia leczenia chirurgicznego w jednostkach specjalistycznych.

Wyłącznie leczenie chirurgiczne jest stosowane w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0, rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, na wardze dolnej oraz — alternatywnie dla RTH — w raku krtani. Resekcja jest metodą leczenia z wyboru w rakach gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania) oraz w zaawansowanych nowotworach jamy ustnej. Leczenie chirurgiczne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, jeżeli nie ma możliwości leczenia zachowawczego oszczędzającego narząd. W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), mimo wczesnego zaawansowania, resekcja jest zwykle uzupełniana napromienianiem. Uzupełniającą RTH stosuje się rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi nowotworami, a o kwalifikacji decyduje ostateczny wynik badania histologicznego. Wskazania do uzupełniającej RTH pooperacyjnej obejmują:

- niewystarczający margines resekcji (w przypadku braku radykalności w badaniu mikroskopowym należy zawsze rozważyć możliwość ponownej resekcji — jeżeli wycięcie nie jest możliwe, to RTH powinna być prowadzona według zasad napromieniania radykalnego);
- niepewną radykalność resekcji (np. resekcja guza we fragmentach, do negatywnych wycinków brzeżnych);

- naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka;
- niskie zróżnicowanie nowotworu;
- stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi.

W uzupełniającej RTH stosuje się rutynowo frakcjonowanie konwencjonalne, a zalecana dawka całkowita wynosi 60 Gy, z możliwością podwyższenia do 66–70 Gy na obszar szczególnie wysokiego ryzyka nawrotu. U chorych w starszym wieku lub z upośledzoną sprawnością (WHO II lub III) można rozważyć skrócone napromienianie z podwyższeniem dawki frakcyjnej (np. dawka frakcyjna 2,5 Gy i dawka całkowita 50 Gy). Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był on zlokalizowany, a także całość lub część układu chłonnego szyi (zawsze w przypadku cechy pN+ oraz jako leczenie elektywne u chorych na raka jamy ustnej, górnego piętra krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła, niezależnie od cechy N).

Frakcjonowanie niekonwencjonalne dawki napromieniania i jednoczesna chemioradioterapia

Niezadowolające wyniki uzyskiwane u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi przyczyniły się do podjęcia prób frakcjonowania niekonwencjonalnego dawki napromieniania oraz kojarzenia RTH i CTH. Frakcjonowanie niekonwencjonalne dawki (zwłaszcza napromienianie hiperfrakcjonowane) zwiększa miejscową skuteczność leczenia w wybranych lokalizacjach nowotworów głowy i szyi. Jednoczesna CRTH jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji. Jest również zalecaną metodą leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani i krtaniowej części gardła. Chemioradioterapia jest stosowana rutynowo w uzupełnieniu resekcji przy obecności niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Rutynowo RTH jest kojarzona ze stosowaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22. i 43. lub w dawce 35–40 mg/m² podawanej co tydzień. Niekiedy stosuje się cisplatynę w niższych dawkach cotygodniowych, co nie jest poparte dowodami o najwyższym stopniu wiarygodności (oczekiwana korzyść dotyczy tylko zmniejszenia ryzyka występowania nudności i/lub wymiotów). W przypadku napromieniania z przyśpieszonym frakcjonowaniem lub stosowanego w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego cisplatyna jest stosowana 2-krotnie, w dawce 100 mg/m², w 1. i 22. dniu RTH. W przypadku masywnych zmian w węzłach chłonnych, których regresja w trakcie napromieniania może utrudniać prawidłową realizację pierwotnego planu RTH, można rozważyć przed jednoczesną CRTH wstępne zastosowanie 2–3 cykli indukcyjnej CTH według schematu PF (cisplatyna i fluorouracyl) lub TPF (docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl). U chorych na raki nosowej części gardła zaliczane do grup II i III WHO, z wyjątkiem przypadków I stopnia zaawansowania klinicznego, po zakończeniu jednoczesnej CRTH celowe jest podanie 3 cykli CTH według schematu PF.

Chemioradioterapię i napromienianie z niekonwencjonalnym frakcjonowaniem dawki cechuje znacznie wyższe nasilenie odczynów popromiennych w porównaniu z konwencjonalną RTH — obie metody powinny być stosowane w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Kwalifikacja do radykalnego leczenia skojarzonego powinna być oparta na starannie zebranych wywiadzie (obejmującym choroby współwystępujące i uzależnienia) oraz dokładnym określeniu

stopnia sprawności (korzyść dotyczy jedynie chorych w stopniu sprawności 0 i I wg WHO). Do obiektywizacji oceny pomocne i zalecane są skale oceny chorób dodatkowych (np. ACE-27, *adult comorbidity evaluation-27*). Obciążenie chorobami współistniejącymi jest niezależnym i silnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Przedmiotem zainteresowania są badania nad kojarzeniem metod tradycyjnych z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane). Pierwszy z celowanych leków — cetuksymab (przeciwciało przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu) — został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z RTH u chorych z przeciwwskazaniami do CRTH.

Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Rak wargi

W ostatnich latach w Polsce stwierdzono niemal 400 nowych zachorowań na raka wargi (w ogromnej większości dolnej) oraz około 100 zgonów z tego powodu. Częściej chorują mężczyźni (proporcja 3,5:1). Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi są ekspozycja błony śluzowej warg na składniki dymu tytoniowego, palenie tytoniu (w tym również fajek i cygar) oraz wpływ wysokiej temperatury i promieniowania słonecznego.

Najczęstszym typem patomorfologicznym jest rak płaskonabłonkowy (zwykle wysoki lub średni stopień zróżnicowania G I–II). Rak wargi dolnej na ogół rozwija się powoli, szerząc się głównie miejscowo i stosunkowo późno tworząc przerzuty do węzłów chłonnych podbródkowych i podżuchwowych. Ze względu na możliwość wczesnego wykrycia i wolny przebieg rokowanie w raku wargi dolnej jest zwykle dobre.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest weryfikacja mikroskopowa oparta na biopsji wycinkowej. W bardzo wczesnych stopniach zaawansowania biopsja wycinająca może stanowić wyłączone leczenie (warunkiem jest zachowanie odpowiednich marginesów resekcji).

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego może być pomocna diagnostyka obrazowa: — pantomogram lub KT żuchwy (podejrzenie naciekania); — USG szyi z ewentualną BAC (podejrzenie przerzutów w węzłach chłonnych lub zaawansowanie miejscowe T3–4).

Leczenie

- T1–2N0 — wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + w miarę potrzeby (zwłaszcza T2) rekonstrukcja tkankami sąsiadującymi. Alternatywą jest brachyterapia: historycznie 60–70 Gy przy użyciu źródeł o niskiej mocy dawki (LDR, *low dose rate*), a obecnie zwykle biologicznie równoważne dawki brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR, *high dose rate*). Wątpliwe marginesy resekcji stanowią wskazanie do poszerzenia zabiegu lub zastosowania brachyterapii (RTH z pól zewnętrznych w przypadku braku możliwości lub doświadczenia ośrodka w zakresie brachyterapii).
- T3–4N0 — wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + rekonstrukcja przy zastosowaniu odległych płatów unaczynionych lub tkanek sąsiednich (naciekanie żuchwy — resekcja odcinkowa żuchwy z rekonstrukcją odległymi płatami) + uzupełniająca RTH przy wątpliwych marginesach resekcji oraz w przypadku naciekania żuchwy.

- T1–2N1 — wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1–2N0) + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II, III szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH.
- T3–4N1 — wycięcie (resekcja miejscowa jak w T3–4N0) + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II, III szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH.
- T1–2N2–3 — wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1–2N0) + CNĐ + uzupełniająca RTH.
- T3–4N2–3 — wycięcie (resekcja ogniska pierwotnego jak w T3–4N0) + wycięcie węzłów chłonnych (jak w T1–2N2–3) + uzupełniająca RTH.

Postępowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego (zaawansowanie miejscowe):

- wysoki stopień sprawności — radykalna RTH z możliwością leczenia chirurgicznego po uzyskaniu regresji nowotworu;
- pozostałe przypadki — paliatywna RTH lub leczenie objawowe (naciekanie żuchwy — przeciwwskazanie do napromieniania).

Rak jamy ustnej

W ostatnich latach odnotowano około 1100 nowych zachorowań na raka jamy ustnej, co stanowi około 0,85% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce, oraz około 700 zgonów z tego powodu. Trzykrotnie częściej chorują mężczyźni. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka i dno jamy ustnej (inne umiejscowienia: wyrostek zębodołowy, trójkąt zatrzonowcowy, policzek i podniebienie twarde). Ponad 95% przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe (zwykle średnio lub wysoko zróżnicowane). Stosunkowo rzadko występują raki gruczołowe wywodzące się z małych gruczołów ślinowych.

Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co jest spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym. Z tego powodu istotną rolę w leczeniu odgrywa elektywne wycięcie lub napromienianie układu chłonnego szyi.

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi biopsja wycinkowa ogniska pierwotnego. Zakres niezbędnych badań obrazowych obejmuje:

- KT lub MR w przypadku wątpliwości dotyczących zaawansowania w badaniu przedmiotowym (głębokość i zakres naciekania);
- pantomogram żuchwy przy podejrzeniu naciekania żuchwy;
- USG szyi z ewentualną BAC węzłów chłonnych;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach.

Leczenie

U chorych bez przerzutów odległych (M0), którzy kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, resekcja jest postępowaniem z wyboru:

- T1N0 — wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza w przypadku stopnia zróżnicowania G3 (alternatywą jest brachyterapia przy użyciu LDR w dawce całkowitej 66–70 Gy; brachyterapia nie powinna być stosowana przy lokalizacji guza w okolicy koniuszka języka lub w odległości poniżej 0,5 cm od żuchwy);
- T2N0 — wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza + uzupełniająca RTH na podstawie wyniku badania histologicznego (wskazania omówiono w części ogólnej);

- T3–4N0 — wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + zależnie od wskazań, resekcja części lub połowy żuchwy oraz jednoczesna rekonstrukcja z użyciem odległych płatów unaczynionych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH lub CRTH, zależnie od czynników rokowniczych wymienionych w części ogólnej;
- każde T N1–3 — wycięcie jak w T1–2N0 lub T3–4N0 + SND lub CND (zależnie od stopnia zaawansowania zmian węzłowych) po stronie zmian + uzupełniająca RTH lub CTH, zależnie od czynników rokowniczych.
Chorzy bez przerzutów odległych (M0), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego:
- bez naciekania żuchwy — CRTH, RTH radykalna lub paliatywna (wybór w zależności od zaawansowania nowotworu i stanu chorego, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia sprawności i stopnia odżywienia);
- z naciekaniami żuchwy — indukcyjna CTH z resekcją w przypadku uzyskania regresji (postępowanie niestandardowe), paliatywna CTH lub leczenie objawowe.
Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — postępowanie indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna RTH lub CTH oraz leczenie objawowe).

Rak ustnej części gardła

W ostatnich latach odnotowano w Polsce około 1000 nowych zachorowań na raka ustnej części gardła i około 560 zgonów z tego powodu. Pięciokrotnie częściej chorują mężczyźni. Zachorowalność na raka ustnej części gardła w ostatnich latach wykazuje tendencję wzrostową. Ponad 90% wszystkich nowotworów tej okolicy stanowi rak płaskonabłonkowy (zwykle średnio lub nisko zróżnicowany). Rzadziej występują raki gruczołowe z małych gruczołów ślinowych (najczęściej na podstawie języka). W obrębie migdałków, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła dość często występują raki niezróżnicowane typu nosogardłowego. U części chorych (10–70% w zależności od opracowania) w etiopatogenezie odgrywa rolę infekcja HPV — przebieg nowotworów w tym przypadku jest mniej agresywny, a promieniowrażliwość wyższa niż w innych rakach. Wpływ współwystępującej infekcji HPV na wybór metody leczenia nie jest zdefiniowany. W ustnej części gardła mogą występować pozawęzłowe chłoniaki niezziarnicze (zwykle typu MALT), co uzasadnia szczegółową ocenę patomorfologiczną wszystkich raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych (przy użyciu badań immunohistochemicznych).

Rak ustnej części gardła cechuje się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych (szczególnie rak nisko zróżnicowany). Przerzuty odległe są częstsze niż w raku jamy ustnej (najczęściej rak nisko zróżnicowany lub niezróżnicowany).

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego.

Zakres badań obrazowych niezbędnych dla ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania obejmuje:

- KT (w razie wątpliwości dotyczących rozległości naciekania tkanek miękkich wykonuje się komplementarnie MR);
- USG szyi z oceną układu chłonnego i BAC podejrzanych węzłów chłonnych;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;
- USG jamy brzusznej.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (cecha M0):

- T1–2N0 — radykalna RTH (objętość napromieniana ograniczona do guza z marginesem przynajmniej 1 cm, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy, niezbędne elektywne napromienianie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi) lub alternatywnie wycięcie z marginesem zdrowych tkanek. W rakach gruczołowych preferowane są leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH według zasad przyjętych dla raka gruczołów ślinowych.
- T3–4N0 — radykalna CRTH niezależnie od stopnia zróżnicowania raka (70 Gy z cisplatyną, np. 100 mg/m², w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub 1. i 22. dnia w przypadku przyspieszonej RTH, lub 35–40 mg/m² co tydzień) albo resekcja struktur ustnej części gardła z dojścia przez mandibulotomię lub odcinkową resekcję zuchwy + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi + najczęściej jednoczesna rekonstrukcja przy użyciu odległych i unaczynionych płatów (uzupełniająca RTH lub CRTH).

Wybór postępowania powinien uwzględniać indywidualne wskazania (w tym zakres naciekania i stopień zróżnicowania raka, stopień sprawności chorego oraz doświadczenie ośrodka). W przypadku naciekania zuchwy oraz w raku gruczołowym postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można rozważyć wyłączną RTH z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki (2 frakcje 1,2 Gy dziennie, 5 dni w tygodniu, dawka całkowita 81,6 Gy/68 frakcji/7 tygodni), przyspieszoną RTH (np. SIB – IMRT, CAIR) lub RTH skojarzoną z cetuksymabem. Stosowanie cetuksymabu rozpoczyna się tydzień przed pierwszą frakcją napromieniania w dawce wysycającej 400 mg/m² w 2-godzinnym wlewie dożylnym, a kolejne cykle w dawce 250 mg/m² w godzinnym wlewie podaje się co tydzień do końca RTH.

- T1–2N1 — radykalna CRTH (zasady RTH jak w T1–2N0, ale objętość napromieniana powinna obejmować cały układ chłonny szyi z elektywnym napromienieniem węzłów chłonnych grupy IV szyi i nadobojczykowych do dawki 50 Gy; schemat CTH jak w T3–4N0) lub leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1–2N0) + CND + uzupełniająca RTH albo (z wyboru) uzupełniająca CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych.

Chirurgia jest postępowaniem z wyboru w rakach gruczołowych i alternatywnym w wysoko zróżnicowanych rakach podstawy języka. W przypadku przeciwwskazań do CRTH stosuje się metody leczenia zachowawczego jak w T3–4N0.

- T1–2N2–3 — leczenie chirurgiczne (zasady jak w T1–2N1) + uzupełniająca RTH lub (z wyboru) CRTH, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych (przy przeciwwskazaniach do leczenia cisplatyną stosuje się leczenie zachowawcze jak w T3–4N0).

W przypadku masywnych przerzutów w węzłach chłonnych, które zmieniają warunki anatomiczne, celowe może być rozważenie zastosowania przed CRTH 2–3 cykli indukcyjnej CTH według schematu PF (cisplatyna 100 mg/m² dzień 1. i fluorouracyl 1000 mg/m² wlew ciągły w dniach 1.–4. w rytmie co 21 dni) lub — lepiej — TPF (docetaksel 75 mg/m² dzień 1., cisplatyna 75 mg/m² dzień 1. oraz fluorouracyl 750 mg/m² wlew ciągły w dniach 1.–4. w rytmie co 21 dni). Uzyskanie regresji zmian w węzłach chłonnych zapewnia realizację napromieniania zgodną z pierwotnym planem. W przypadku przeciwwskazań do leczenia cisplatyną stosuje się opcje leczenia zachowawczego jak w T3–4N0. Integralną część protokołów leczenia zachowawczego powinno stanowić szybkie (ok. 6 tygodni po CTH/RTH) chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych (CND), jeżeli pierwotnie zajęte

węzły nie uległy całkowitej regresji. Leczenie chirurgiczne jest zalecane w rakach wysoko zróżnicowanych podstawy języka i raku gruczołowym. W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych leczeniem z wyboru jest zawsze CRTH.

- T3–4N2–3 — postępowanie jak w T1–2N2–3.

Jeśli radykalna CRTH lub inne leczenie zachowawcze nie są możliwe z powodu zaawansowania raka lub upośledzenia stopnia sprawności oraz odżywienia chorych, należy rozważyć paliatywną RTH lub CTH (możliwe jest zastosowanie radykalnej RTH w przypadku regresji po CTH — postępowanie niestandardowe) albo stosować leczenie objawowe.

Chorych z przerzutami odległymi (cecha M1) poddaje się paliatywnej CTH lub RTH, lub leczeniu objawowemu. Decyzja jest podejmowana z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji (np. stopień sprawności chorego, dolegliwości i zróżnicowanie raka). Chemioterapia stwarza możliwość uzyskania korzyści terapeutycznej u chorych w dobrym stopniu sprawności (szczególnie w przypadku raków nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych).

Rak nosowej części gardła

W ostatnich latach stwierdzono w Polsce około 180 nowych zachorowań na raka nosowej części gardła i 130 zgonów z tego powodu. Nowotwór występuje niespełna 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Jego etiopatogeneza jest odmienna od innych raków narządów głowy i szyi. Rakotwórczy wpływ dymu papierosowego i alkoholu nie jest udowodniony, natomiast na obszarach endemicznego występowania wykazano związek z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 typy raka nosowej części gardła — raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Wyróżniane w dawniejszych klasyfikacjach rak z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) i rak z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*) obecnie są zaliczane, odpowiednio, do grup II i III, które cechują się szybkim wzrostem miejscowym oraz skłonnością do tworzenia przerzutów w węzłach chłonnych i częstym (> 40%) występowaniem przerzutów odległych (wymienione raki są szczególnie wrażliwe na napromienianie i CTH).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest weryfikacja mikroskopowa ogniska pierwotnego drogą biopsji wycinkowej (rozpoznanie ustalone wyłącznie na podstawie biopsji aspiracyjnej zmian przerzutowych w węzłach chłonnych szyi jest niewystarczające). Zakres badań niezbędnych do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmuje:

- KT z techniką „okna kostnego” lub MR w celu dodatkowej oceny struktur podstawy czaszki i ekspansji wewnątrzczaszkowej (są to badania obowiązkowe, niezależnie od sytuacji klinicznej);
- USG szyi z ewentualną BAC podejrzanych węzłów chłonnych;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;
- USG jamy brzusznej;
- scyntygrafię kości (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO);
- trepanobiopsję szpiku (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów hematologicznych).
- opcjonalnie wykonanie badania PET zamiast panelu badań mających na celu wykluczenie ewentualnego rozsiewu.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0):

- T1N0 — radykalna RTH (objętość napromieniana obejmująca guz pierwotny z marginesem + elektywnie węzły chłonne grup I, II i III szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy).

W wyspecjalizowanych ośrodkach istnieje możliwość uzupełnienia napromieniania z pól zewnętrznych brachyterapią źródłową w celu podwyższenia dawki na obszar guza, z ochroną tkanek zdrowych.

- T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (II i III WHO) — radykalna CRTH + uzupełniająca CTH (objętość napromieniana powinna obejmować guz pierwotny z marginesem + cały układ chłonny szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy; zasady CTH — schemat zawierający cisplatynę, np. cisplatyna 100 mg/m² w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub co tydzień 40 mg/m², a następnie 3 cykle uzupełniające według schematu PF — cisplatyna 100 mg/m² + fluorouracyl 500–1000 mg/m²/d. w ciągłym wlewie przez 72–96 godz. co 21 dni).

W nowotworach o zaawansowaniu miejscowo-regionalnym uniemożliwiającym wyjście do zastosowania konformalnej RTH, szczególnie w przypadku masywnych przerzutów do węzłów chłonnych, można rozważyć indukcyjną CTH (2–3 cykle), a następnie CRTH (schematy indukcyjnej CTH z zastosowaniem cisplatyny — PF lub PF z docetakselem). Wskazaniem do stosowania indukcyjnej CTH są także kliniczne objawy nadciśnienia śródczaszkowego związane z wewnątrzczaszkowym szerzeniem się raka.

- T2–4, każde N lub każde T, N1–3 (I WHO) — radykalna CRTH według wcześniej omówionych zasad, z pominięciem uzupełniającej CTH (skuteczność CTH wykazano jedynie w niektórych grupach chorych, szczególnie w rakach z grup WHO II i III).

U chorych z przerzutami do narządów odległych (cecha M1) stosuje się CTH zawierającą cisplatynę (schematy PF, PF z docetakselem lub BEP — bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). Chorych w stopniu sprawności WHO III–IV poddaje się wyłącznie leczeniu objawowemu.

Rak krtani

Rak krtani jest najczęściej występującym nowotworem w obrębie głowy i szyi. W ostatnich latach w Polsce odnotowano około 2000 nowych zachorowań (ok. 1,8% wszystkich nowotworów złośliwych) oraz około 1600 zgonów z tego powodu. Rak krtani występuje 7-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W ciągu minionej dekady odnotowano wyraźną tendencję spadkową w zakresie zachorowalności na raka krtani.

Najczęściej (> 95% wszystkich nowotworów krtani) występuje rak płaskonabłonkowy. W obrębie głośni zwykle występują raki wysoko lub średnio zróżnicowane (G I–II), w górnym piętrze krtani zaś częściej niż w głośni stwierdza się raki o niskim stopniu zróżnicowania (G III). Rzadko występującą formą raka płaskonabłonkowego jest jego postać brodawczakowata (*carcinoma verrucosum*). Inne postacie raka oraz nowotwory nienabłonkowe występują bardzo rzadko.

Przebieg kliniczny raka krtani zależy głównie od umiejscowienia. Najczęściej raki są zlokalizowane w górnym i środkowym piętrze krtani (okolica podgłośniowa — < 10%). Raki głośni mają powolny przebieg, a przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko w związku ze skąpą siecią naczyń chłonnych oraz — na ogół — wysokim zróżnicowaniem histopatologicznym nowotworu. Raki górnego piętra krtani cechują się szybszym wzrostem miejscowym

i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych. Raka podgłośni charakteryzuje umiarkowane tempo wzrostu miejscowego, przy czym przerzuty mogą występować również w węzłach chłonnych górnego śródpiersia.

U chorych na raka krtani, ze względu na wspólne czynniki przyczynowe, istnieje szczególnie wysokie ryzyko zachorowania na drugi nowotwór niezależny układu oddechowego (najczęściej rak płuca), co należy uwzględnić w trakcie badań kontrolnych po leczeniu.

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej w trakcie bezpośredniego wziernikowania narządu (badanie direktoskopowe lub fiberoskopowe).

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego obowiązuje wykonanie następujących badań obrazowych:

- KT szyi;
- USG szyi z oceną węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;
- KT klatki piersiowej (w przypadku masywnych przerzutów do węzłów chłonnych grupy III i IV szyi).

Leczenie

Ze względu na zróżnicowany przebieg kliniczny postępowanie terapeutyczne w poszczególnych lokalizacjach raka krtani jest odmienne.

Rak głośni

- T1N0 — radykalna RTH (objętość napromieniana ograniczona do anatomicznych struktur krtani, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy, dawka całkowita 66–70 Gy).
W wybranych przypadkach (podeszły wiek, obciążenia medyczne) istnieje możliwość zastosowania radykalnej RTH w skróconym całkowitym czasie leczenia z użyciem podwyższonych dawek frakcyjnych (51 Gy/16 frakcji — metoda manchesterska). Alternatywę stanowi endoskopowe leczenie chirurgiczne (zawsze z zachowaniem bezpiecznego marginesu w badaniu histologicznym — metodą klasyczną lub przy użyciu wiązki laserowej). Wybór metody leczenia zależy od preferencji chorego i decyzji podjętej po przedstawieniu przez lekarza zalet i wad każdej z metod. Podobne zasady postępowania dotyczą przypadków raka głośni *in situ*.
- T2N0 — radykalna RTH (zasady jak w T1N0, z możliwością frakcjonowania metodą manchesterską) lub oszczędzające leczenie chirurgiczne (w wybranych przypadkach stosuje się zabiegi endoskopowe), pod warunkiem możliwości zachowania bezpiecznego marginesu resekcji (obie metody pozwalają uzyskać zbliżony odsetek wyleczeń, a każda z nich ma swoje zalety i wady; decyzja o wyborze postępowania powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem preferencji chorego).
- T3N0 — radykalna CRTH (RTH — objęcie krtani wraz z układem chłonnym szyi oraz węzłami chłonnymi przytchawiczymi górnymi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy/35 frakcji, opcja RTH przyspieszonej; CTH — cisplatyna 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m² co tydzień) bądź radykalne leczenie chirurgiczne (zwykle laryngektomia całkowita, w wybranych przypadkach laryngektomia subtotalna, rekonstrukcyjna) + uzupełniająca RTH z objęciem łoża po usuniętej krtani i układu chłonnego szyi wraz z węzłami przytchawiczymi górnymi.

Decyzja o wyborze metody postępowania powinna być podejmowana indywidualnie, po poinformowaniu chorego o możliwości leczenia z zachowaniem narządu (CRTH). W przypadku upośledzenia drożności dróg oddechowych konieczne jest wykonanie tracheostomii, która nie jest bezwzględny przeciwwskazaniem dla leczenia oszczędzającego. U chorych kwalifikowanych do leczenia zachowawczego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną należy rozważyć wyłączną RTH, z użyciem na przykład hiperfrakcjonowania dawki lub frakcjonowania przyspieszonego, lub RTH skojarzoną z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła).

- T4aNO — leczenie chirurgiczne (laryngektomia całkowita + wg wskazań resekcja sąsiadujących struktur krtaniowej lub ustnej części gardła) + uzupełniająca RTH lub CRTH. W przypadkach cechy T4a bez naciekania chrząstek tarczowatej i pierścieniowatej należy rozważyć leczenie oszczędzające krtani (metodą z wyboru jest CRTH) według zasad jak w T3NO (inne opcje leczenia zachowawczego jak w T3NO).

- Każde T (z wyjątkiem T4b) N1–3 — leczenie chirurgiczne + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH (zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych) albo wyłącznie CRTH (wg zasad jak w T3NO), o ile nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej.

W przypadku masywnych zmian węzłowych (cN2–3) możliwe jest rozważenie CTH indukcyjnej (jak w raku ustnej części gardła z cechą N2–3). Pozostałe metody leczenia zachowawczego — jak w T3NO. Jeżeli pod wpływem RTH nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej w obrębie zawierających przerzuty węzłów chłonnych, należy je usunąć w ciągu około 6 tygodni po napromienianiu.

- T4b i/lub N3 (przypadki niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego ze względu na zaawansowanie) — paliatywna RTH lub próba CRTH (jeżeli nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej lub przetok).

Możliwe jest także zastosowanie indukcyjnej CTH (z późniejszym leczeniem chirurgicznym lub napromienianiem po uzyskaniu regresji), jednak jest to postępowanie niestandardowe. U chorych, którzy nie kwalifikują się do RTH, można podjąć próbę paliatywnej CTH lub zastosować leczenie objawowe.

W wyborze metody leczenia, oprócz stopnia zaawansowania, należy uwzględnić stopień sprawności i wiek chorego.

Rak górnego piętra krtani (nadgłośni)

- T1–2NO — radykalna RTH (objęcie krtani i elektywnie układu chłonnego szyi z powodu wysokiego ryzyka subklinicznych przerzutów, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy, dawka całkowita 70 Gy; lub RTH przyspieszona) albo oszczędzające leczenie chirurgiczne metodą klasyczną bądź z zastosowaniem wiązki laserowej i elektywnym wycięciem węzłów chłonnych grup II i III szyi.

Decyzja o wyborze metody postępowania powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem zakresu resekcji, oczekiwanej jakości życia po leczeniu oraz preferencji chorego.

- T3NO (leczenie wg wskazań indywidualnych, w zależności od masy guza, drożności dróg oddechowych i stopnia zróżnicowania raka) — radykalna CRTH (zasady RTH jak w przypadkach T1–2NO, schemat CTH jak w przypadku raka głośni i ustnej części gardła) lub leczenie chirurgiczne (laryngektomia całkowita i elektywne wycięcie węzłów chłonnych grup II i III szyi) + uzupełniająca RTH.

Metodą z wyboru jest CRTH jako leczenie oszczędzające krtań. W przypadku kwalifikacji do leczenia zachowawczego i przeciwwskazań do CRTH można rozważyć wyłączną RTH (np. hiperfrakcjonowaną) lub skojarzoną z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła).

- T4aN0 — laryngektomia całkowita + uzupełniająca RTH lub radykalna CRTH, jeśli nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej (zasady i opcje jak wyżej).
- T1–2N1 — leczenie chirurgiczne (resekcja oszczędzająca) + CND + uzupełniająca RTH (celowe oszczędzenie struktur krtani ze względu na wysokie ryzyko powikłań; preferowane napromienianie, w miarę możliwości ograniczone do układu chłonnego szyi) lub radykalna CRTH (zasady jak w T3N0; podobnie opcje postępowania zachowawczego).
Wyboru metody dokonuje się indywidualnie, w zależności od przewidywanego zakresu resekcji, oczekiwanej jakości życia, doświadczenia ośrodka i preferencji chorego.
W związku z wysokim ryzykiem powikłań przy uzupełniającym napromienianiu pooperacyjnym leczeniem z wyboru jest CRTH.
- T1–2N2–3 — postępowanie jak w T1–2N1.
W przypadku masywnych zmian w węzłach chłonnych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła cN2–3).
- T3–4aN1–3 — laryngektomia całkowita + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, bądź przy nieobecności naciekania chrząstki tarczowatej radykalna CRTH jako metoda oszczędzająca narząd (technika i opcje jak wyżej). Wybór metody ma charakter indywidualny, przy czym preferuje się CRTH (leczenie oszczędzające narząd). W przypadku masywnych zmian węzłowych należy rozważyć indukcyjną CTH. Jeżeli po leczeniu zachowawczym nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, konieczne jest wycięcie układu chłonnego szyi w ciągu 4–6 tygodni po CRTH (dotyczy głównie cechy N2–3).
W zaawansowanych przypadkach (T4b i/lub N3) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego stosuje się postępowanie jak w raku głośni.

Rak podgłośni

- T1–2N0 — radykalna RTH (objętość napromieniana obejmuje krtań, układ chłonny szyi oraz węzły chłonne górnego śródpiersia).
- T3N0 — laryngektomia całkowita + resekcja węziny i płata tarczycy + jednostronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedział przedni szyi + uzupełniająca RTH obejmująca węzły górnego śródpiersia.
- T4aN0 — laryngektomia całkowita + resekcja węziny i płata tarczycy + ezofagektomia z zabiegiem rekonstrukcyjnym + obustronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedni przedział szyi + uzupełniająca RTH (jak wyżej).
- T1–4aN+ — leczenie chirurgiczne jak wyżej z radykalnym wycięciem układu chłonnego szyi po stronie zmian + uzupełniająca RTH.

Zaawansowane przypadki niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego — radykalna RTH lub CTH, lub napromienianie paliatywne.

We wszystkich lokalizacjach raka krtani z cechą M1 można rozważyć paliatywną CTH (alternatywą jest leczenie objawowe). Wybór metody zależy od współistniejących cech klinicznych chorego (stopień sprawności, dolegliwości, stan odżywienia, wiek).

Rak krtaniowej części gardła

Rak krtaniowej części gardła występuje w Polsce u około 370–380 osób rocznie (w większości u mężczyzn). Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi są dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol.

W krtaniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, który zwykle ma średni (G II) lub wysoki (G I) stopień zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nienabłonkowe występują w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty, rzadziej okolica zapierściana i tylna ściana gardła. Cechuje go miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem sąsiednich struktur (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko. Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem nabłonkowym narządów głowy i szyi.

Diagnostyka

Zakres niezbędnych badań diagnostycznych jest identyczny z przedstawionym dla raka krtani.

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0):

- T1–2N0 — radykalna RTH (objęcie anatomicznego zakresu krtaniowej części gardła i krtani oraz układu chłonnego szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy). W T2N0 przy dużej masie guza u chorych w dobrym stanie ogólnym celowe jest rozważenie CRTH (zasady i opcje leczenia zachowawczego jak w raku ustnej części gardła i krtani).
- T3–4aN0 — leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, lub radykalna CRTH jako leczenie oszczędzające narząd (zasady jak w T1–2N0; schemat CTH jak w raku krtani i ustnej części gardła), pod warunkiem nienaciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz braku obturacji dróg oddechowych. Opcje leczenia zachowawczego jak w raku krtani i krtaniowej części gardła.
- Każde T, z wyjątkiem T4bN1–3 — leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, lub — jeżeli nacieki nie obejmują chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej — wyłączna CRTH (zasady jak w T3–4aN0). W przypadku masywnych zmian węzłowych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła i krtani N2–3). U chorych niekwalifikujących się do CRTH można rozważyć wyłączną RTH (np. hiperfrakcjonowana) lub w skojarzeniu z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła).

Wybór metody zależy od czynników związanych z nowotworem (masa guza, stopień zróżnicowania) oraz osobą chorego (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek). Ze względu na złe rokowanie preferowane są metody szczególnie agresywne.

- T4b i/lub N3, chorzy poza możliwościami leczenia o założeniu radykalnym (postępowanie zależne od zaawansowania raka, stopnia sprawności i odżywienia chorego) — paliatywna RTH (brak naciekania chrząstki tarczowatej, pierścieniowatej i przetok) lub paliatywna CTH (możliwość leczenia chirurgicznego albo napromieniania po uzyskaniu regresji) bądź leczenie objawowe.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — paliatywna CTH lub RTH, lub leczenie objawowe, zależnie od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka.

Rak jamy nosowej i zatok obocznych nosa

Nowe klasyfikacje TNM UICC/AJCC rozdzielają — pod względem lokalizacyjnym — raka zatoki szczękowej oraz raka jamy nosa i zatoki sitowej. Z punktu widzenia epidemiologii i diagnostyki nowotwory zatok są rozpatrywane jako jedna lokalizacja. W Polsce rocznie liczba zachorowań wynosi ostatnio około 160 przypadków, a około 70 chorych umiera z tego powodu. W przeciwieństwie do pozostałych nowotworów głowy i szyi, liczba zachorowań wśród mężczyzn i kobiet jest podobna. Czynniki ryzyka rozwoju raka to: ekspozycja na pył drzewny, kontakt z parami aluminium i niklu, praca w przemyśle garbarskim, tekstylnym, przy konserwacji żywności, kontakt ze środkami ochrony roślin. Podkreśla się też ryzyko transformacji brodawczaków odwróconych, zwłaszcza przy lokalizacji na bocznej ścianie zatoki szczękowej.

Najczęstszym nowotworem jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim lub wysokim stopniu zróżnicowania, natomiast raki płaskonabłonkowe o niższym stopniu zróżnicowania (w tym również typu nosogardłowego) występują rzadziej. Poniżej 30% wszystkich przypadków stanowią raki gruczolowe — najczęściej występuje rak gruczolowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*). Sporadycznie stwierdza się nowotwory nienabłonkowe, w tym mięsaki kości (częściej *osteosarcoma*, rzadziej *chondrosarcoma*), mięsaki tkanek miękkich (najczęściej *rhabdomyosarcoma*), chłoniaki i czerniaki. W jamie nosa występuje także szczególny nowotwór — nerwiak węchowy zarodkowy (*olfactory neuroblastoma*, *esthesioneuroblastoma*).

Rak zatok obocznych nosa rozwija się przede wszystkim miejscowo i nacieka sąsiadujące struktury (oczodoł, jamę nosa, dół skrzydłowo-podniebienny, podstawę czaszki i dół podskroniowy). Przerzuty w węzłach chłonnych występują względnie rzadko (< 30% przypadków), dlatego niecelowe jest usuwanie niezmiennych węzłów chłonnych lub elektywne napromienianie. Przerzuty do narządów odległych również są rzadkie. Rak zatok obocznych nosa przebiega przez długi czas bezobjawowo i zwykle jest rozpoznawany w stopniu znacznego zaawansowania miejscowego. Raki we wczesnych stopniach zaawansowania są rozpoznawane zwykle przypadkowo, na przykład podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych z powodu stanów zapalnych lub polipów.

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej. Oceny przedmiotowej dokonuje się w endoskopii. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskuje się także poprzez rynoskopię lub na drodze operacyjnej.

Zakres badań obrazowych niezbędnych dla ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmuje KT z wykorzystaniem techniki „okna kostnego” (badanie obowiązuje, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu) i MR (wskazana dokładna ocena tkanek miękkich, oczodołu i przestrzeni wewnątrzczaszkowej).

Leczenie

Rak zatoki szczękowej

— T1–4N0 — leczenie chirurgiczne + uzupełniająca RTH (objętość napromieniana ograniczona do łoży po usuniętym guzie, podstawa planowania — wynik wyjściowej KT).

W zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji, zalecanymi zabiegami operacyjnymi są: częściowa resekcja zatoki szczękowej (ograniczona do podniebienia twardego i wyrostka zębodołowego szczęki u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego), subtotalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej, ale z zachowaniem w całości struktur kostnych oczodołu u chorych bez naciekania kości dna oczodołu w badaniach obrazowych, a przede wszystkim śródoperacyjnie), całkowita resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki szczękowej wraz z dnem oczodołu, ale z zachowaniem zawartości oczodołu u chorych z naciekaniem dna oczodołu, ale bez naciekania tkanek wewnątrzoczodołowych), radykalna resekcja zatoki szczękowej (objęcie całej zatoki oraz zawartości oczodołu), radykalna rozszerzona resekcja zatoki szczękowej (jak wyżej oraz dodatkowo — zależnie od sytuacji klinicznej — struktury zatoki sitowej, podstawy czaszki czy dołu podskroniowego).

Podczas oceny wskazań do usunięcia zawartości oczodołu należy brać pod uwagę, że w przypadkach zaawansowanych, z naciekaniem dna oczodołu, struktury oczodołu będą się musiały znaleźć w objętości napromienianej, co wiąże się z niemal pewnym trwałym uszkodzeniem gałki ocznej. Towarzyszą temu nasilone dolegliwości wymuszające ostatecznie usunięcie gałki ocznej w trybie interwencyjnym, w gorszych niż wyjściowo warunkach powodowanych zmianami popromiennymi.

- Każde T N1–3 — leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH (z objęciem układu chłonnego szyi).

Rak jamy nosa i zatoki sitowej

- T1–2N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależne od anatomicznej lokalizacji guza). W ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem w wybranych przypadkach możliwe jest wykonanie minimalnie inwazyjnej resekcji endoskopowej z zachowaniem zasad chirurgii onkologicznej. Uzupełniająca RTH jest stosowana w przypadku niedostatecznie radykalnej resekcji (objętość napromieniana obejmuje łożę po usuniętym guzie bez układu chłonnego szyi — podstawę planowania stanowi wynik KT).
- T3–4N0 — leczenie chirurgiczne z dojścia zewnętrznego (metoda i zakres zależą od anatomicznej lokalizacji guza). W przypadku naciekania przez nowotwór podstawy przedniej jamy czaszki wskazana jest resekcja czaszkowo-twarzowa (wielodyscyplinarny zespół chirurgii podstawy czaszki). Praktycznie zawsze istnieją wskazania do uzupełniającej RTH obejmującej łożę guza pierwotnego.
- Każde T N+ — leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH z uwzględnieniem układu chłonnego szyi (obustronnie).
- Chorzy, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego z powodu zaawansowania nowotworu — zależnie od zaawansowania raka i stopnia sprawności: paliatywna RTH (po wcześniejszym wykonaniu fenestracji zatoki), próba paliatywnej CTH lub leczenie objawowe.
- Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — zależnie od stopnia sprawności, wieku i rozpoznania patomorfologicznego: paliatywna CTH lub RTH bądź leczenie objawowe.

Rak gruczołów ślinowych

W ostatnich latach raka z dużych gruczołów ślinowych rozpoznaje się w Polsce u około 340 chorych (ok. 0,3% nowotworów złośliwych) i stwierdza się około 190 zgonów z tego

powodu. Częstość zachorowań u mężczyzn i kobiet jest podobna. Najczęstszą lokalizacją jest ślinianka przyuszna (rzadziej ślinianki podżuchwowe oraz małe gruczoły ślinowe błony śluzowej jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok przynosowych). Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych charakteryzują się różnorodną budową histologiczną — wyróżnia się raki o niskim i wysokim stopniu złośliwości, co ma bezpośredni wpływ na wybór postępowania terapeutycznego. Do raków o niskim stopniu złośliwości zaliczane są:

- rak śluzowo-naskórkowy o niskim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale* — G I);
- rak zrazikowo-komórkowy (*acinic cell carcinoma*);
- gruczolakorak o niskim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma* — G I);
- rak nabłonkowo-mioepitelialny (*epithelial myoepithelial carcinoma*);
- gruczolakorak podstawnokomórkowy (*adenocarcinoma basocellulare*).

Do raków o wysokim stopniu złośliwości zaliczają się:

- rak śluzowo-naskórkowy o wysokim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale* — G II);
- rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*);
- gruczolakorak o wysokim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma* — G II–III);
- rak z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*);
- rak w gruczolaku wielopostaciowym (*carcinoma in tumore mixto*);
- rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*);
- rak niezróżnicowany (*carcinoma non differentiatum*).

Raki o niskim stopniu złośliwości cechuje względnie wolny wzrost miejscowy, a przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych i innych narządach występują rzadko. Raki o wysokim stopniu złośliwości cechuje szybszy wzrost miejscowy. Przerzuty do węzłów chłonnych występują najczęściej w raku płaskonabłonkowym i niezróżnicowanym. Przerzuty odległe (głównie w płucach) pojawiają się u 10–20% chorych. Charakterystyczne są przerzuty raka gruczołowo-torbielowatego w płucach, które rosną w sposób rozprężający i często przez wiele lat nie dają objawów klinicznych. Wszystkie raki o wysokiej złośliwości cechuje duże ryzyko nawrotu po radykalnym leczeniu. Przykładem jest rak gruczołowo-torbielowaty, szerzący się wzdłuż przebiegu nerwów, którego ogniska mogą występować w znacznej odległości od guza pierwotnego. Nowotwory pochodzenia nienabłonkowego gruczołów ślinowych są rzadkie.

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania raka gruczołów ślinowych stanowi weryfikacja mikroskopowa. Wyściowo należy wykonać BAC, ale rozpoznanie cytologiczne powinno być potwierdzone badaniem śródoperacyjnym warunkującym zakres resekcji.

Ocena zaawansowania nowotworu opiera się przede wszystkim na badaniu oburęcznym. Wskazane jest także wykonanie badania USG szyi z oceną gruczołów ślinowych i węzłów chłonnych. W przypadkach bardziej zaawansowanych niezbędne jest wykonanie KT lub MR z oceną sąsiadujących struktur (objęcie podstawy czaszki i dołu podskroniowego). Rutynowo należy wykonać RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach w celu wykluczenia przerzutów do płuc.

Leczenie

Podstawową metodą leczenia chorych na raka gruczołów ślinowych, niezależnie od lokalizacji, jest doszczętne wycięcie.

Raki ślinianki podżuchwowej

- Raki o niskim stopniu złośliwości — leczenie chirurgiczne — usunięcie przynajmniej gruczołu ślinowego wraz z zawartością dołu podżuchwowego (w zaawansowanych przypad-

kach zakres zależy od naciekania sąsiednich struktur) i wycięcie układu chłonnego szyi u chorych z cechą N+ oraz uzupełniająca RTH (w przypadku nacieku przekraczającego torebkę ślinianki i wątpliwego marginesu resekcji lub cechy pN+).

- Raki o wysokim stopniu złośliwości — leczenie chirurgiczne (szerokie wycięcie gruczołu ślinowego wraz z zawartością dołu podżuchwowego; możliwość poszerzenia o sąsiednie struktury anatomiczne i ewentualnie rekonstrukcja) + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, raku śluzowo-naskórkowym lub raku niezróżnicowanym. W pozostałych przypadkach radykalne wycięcie układu chłonnego szyi (przy stwierdzeniu cechy N+) oraz uzupełniająca RTH — zawsze w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych, a w innych typach raka — w przypadku cechy pT2–4 lub pN+.
- Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego — wskazania indywidualne (w zależności od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) — paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Raki ślinianki przysusznej

- Raki o niskim stopniu złośliwości:
 - T1–3N0 — całkowite wycięcie gruczołu ślinowego z zachowaniem nerwu twarzewego (w zaawansowaniu T1 i lokalizacji guza w płacie powierzchniowym — resekcja ograniczona do wycięcia płata) + uzupełniająca RTH u chorych z cechą pT3 (naciekanie poza gruczoł) z ograniczeniem objętości napromienianej do łoża guza z marginesem;
 - T4N0 — całkowite wycięcie ślinianki wraz z nerwem twarzowym (z ewentualną rekonstrukcją nerwu) oraz zajętej strukturami sąsiednimi + uzupełniająca RTH (ograniczona do łoża guza);
 - Każde T N+ — resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH (uwzględniająca oprócz łoża guza układ chłonny szyi po stronie zmiany).
- Raki o wysokim stopniu złośliwości:
 - T1N0 — całkowita resekcja gruczołu ślinowego z zaoszczędzeniem nerwu twarzewego (wyjątek: rak gruczołowo-torbielowaty — całkowita resekcja gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym; z możliwością rekonstrukcji nerwu) + uzupełniająca RTH w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych;
 - T2–3N0 — całkowite wycięcie gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym [w szczególnych sytuacjach rozważenie zachowania nerwu, jeśli nie wpływa to na radykalizm resekcji (nie dotyczy raka gruczołowo-torbielowatego)], z możliwością rekonstrukcji nerwu + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, śluzowo-naskórkowym i niezróżnicowanym + uzupełniająca RTH u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem);
 - T4N0 — całkowite wycięcie gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym + resekcja zajętych struktur sąsiadujących + elektywne wycięcie układu chłonnego jak w T2–3N0 + uzupełniająca RTH u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem);
 - Każde T N+ — resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH (z uwzględnieniem układu chłonnego szyi po stronie zmiany).
- Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego — wskazania indywidualne (zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) — paliatywna RTH lub leczenie objawowe.

Raki z małych gruczołów ślinowych

Metody leczenia zależą od lokalizacji nowotworu (zostały omówione w częściach rozdziału dotyczących nowotworów jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok obocznych nosa); zawsze leczeniem pierwszego wyboru jest chirurgia (ewentualnie z uzupełniającą RTH).

Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego

U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych szyi z nieujawnionego ogniska pierwotnego należy w pierwszym etapie podjąć próbę jego zlokalizowania na podstawie umiejscowienia przerzutów i typu histologicznego raka:

- przerzuty w węzłach chłonnych górnego piętra szyi (grupy I–II) — możliwość ogniska pierwotnego w obrębie ustnej lub nosowej części gardła, w jamie ustnej lub nadgłośni;
- przerzuty w węzłach chłonnych środkowego piętra szyi (grupa III) — możliwość ogniska pierwotnego przede wszystkim w obrębie krtani i krtaniowej części gardła (mniej prawdopodobne — ustna i nosowa część gardła);
- przerzuty w węzłach chłonnych dolnego piętra szyi (grupa IV) i w węzłach nadobojczykowych — możliwość ogniska pierwotnego w krtaniowej części gardła, okolicy podgłośniaowej, tarczycy lub w narządach spoza obszaru głowy i szyi (bardziej prawdopodobne);
- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (G I–II) — brak sugestii odnośnie do lokalizacji ogniska pierwotnego (nowotwory tego typu występują we wszystkich narządach głowy i szyi, a także w narządach spoza tego regionu);
- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania (G III), nierogowaciejącego — możliwość ogniska pierwotnego w nosowej lub ustnej części gardła (z mniejszym prawdopodobieństwem w nadgłośni);
- rozpoznanie raka niezróżnicowanego typu nosogardłowego — możliwość ogniska pierwotnego w nosowej części gardła (nowotwory tego typu występują również w ustnej części gardła i jamie nosa);
- rozpoznanie raka gruczołowego — możliwość ogniska pierwotnego w gruczołach ślinowych lub zatokach obocznych nosa (rzadko), a także w narządach spoza regionu głowy i szyi (przewód pokarmowy, płuco, jajnik, nerka, pierś, tarczyca);
- rozpoznanie raka drobnokomórkowego — możliwość ogniska pierwotnego w obrębie płuca (sporadycznie w narządach głowy i szyi);
- rozpoznanie raka anaplastycznego z dużych komórek — możliwość ogniska pierwotnego w tarczycy lub płucu.

Diagnostyka

Rozpoznanie przerzutów raka do węzłów chłonnych szyi przy nieujawnionym ognisku pierwotnym musi być oparte na badaniu histologicznym węzła chłonnego pobranego w całości (lub przynajmniej w biopsji wycinkowej), z określeniem typu i stopnia zróżnicowania nowotworu.

Określenie stopnia zaawansowania powinno się opierać na:

- wywiadzie;
- badaniu przedmiotowym (badanie laryngologiczne, panendoskopia, mikrolaryngoskopia, tracheobronchoskopia, ezofagoscopia). Celowe jest pobranie wycinków z części nosowej gardła, podstawy języka i tonsilektomia;

- KT narządów głowy i szyi;
- MR w przypadku wątpliwości klinicznych w interpretacji KT;
- USG szyi z oceną zmian węzłowych i tarczycy;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach (w razie potrzeby KT klatki piersiowej);
- USG lub KT jamy brzusznej;
- ocenie markerów nowotworowych potencjalnie swoistych dla ustalonego rozpoznania mikroskopowego (głównie dla raka przewodu pokarmowego i raka jajnika);
- szczegółowej diagnostyce układu pokarmowego, płuc, piersi i narządów płciowych w przypadku rozpoznania raka gruczołowego i po wykluczeniu ogniska pierwotnego w obrębie narządów głowy i szyi;
- badaniu metodą PET — postępowanie z wyboru, jeśli przy użyciu innych metod nie można ustalić ogniska pierwotnego. Badanie powinno być przeprowadzone przed pobraniem wycinków z błony śluzowej ustnej i nosowej części gardła;
- diagnostyce zakażenia wirusem HPV-16 i Epsteina-Barr w przypadku raka płaskonabłonkowego i niezróżnicowanego, co może ukierunkować postępowanie na odpowiednie okoliczności anatomiczne (ustna i nosowa część gardła).

Leczenie

- Przerzuty w węzłach chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi — leczenie chirurgiczne (CND) + uzupełniająca RTH. Zasady RTH — objęcie układu chłonnego szyi oraz anatomicznego zakresu ustnej i nosowej części gardła (narządy o najwyższym prawdopodobieństwie ogniska pierwotnego — ustna, nosowa i krtańowa część gardła oraz krtań), frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 60 Gy + podwyższenie dawki do 66–70 Gy na obszar o największym prawdopodobieństwie umiejscowienia ogniska pierwotnego i obszar masywnego zajęcia węzłów chłonnych lub naciekania torebki węzła. W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych celowe jest zastosowanie pooperacyjnej CRTH.
- Przerzuty w węzłach chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego:
 - wysoki stopień sprawności i możliwość radykalnej CRTH — RTH według zasad jak wyżej (dawka całkowita podawana na zmienione przerzutowo węzły chłonne — 70–72 Gy) + cisplatyna 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m² co tydzień; przy przeciwwskazaniach do leczenia cisplatyną — wyłączna RTH (ewentualnie z hiperfrakcjonowaniem dawki);
 - radykalna RTH niemożliwa (bardzo duża masa guza, naciekanie skóry lub przetoki) — zależnie od stopnia sprawności, stanu odżywienia i wieku: CTH lub leczenie objawowe.

Leczenie niepowodzeń miejscowych i regionalnych

Podstawowymi założeniami postępowania w przypadku niepowodzeń miejscowych są próba ratującego leczenia chirurgicznego u chorych po przebytej RTH oraz napromienianie u chorych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym.

Leczenie chirurgiczne

Chirurgia ratująca może dotyczyć ogniska pierwotnego lub układu chłonnego szyi. Wskazania do ratującego leczenia chirurgicznego po przebytej wcześniej RTH uległy ostatnio znaczącemu rozszerzeniu (głównie dzięki rozwojowi metod rekonstrukcyjnych). Zakres resekcji w ratujących zabiegach operacyjnych jest zwykle szeroki — w wielu przypadkach zabieg wykonuje się w obszarze tkanek zmienionych popromiennie, co stwarza konieczność rekonstrukcji ubytków w sposób niezawodny i umożliwiający osiągnięcie zadowalającego efektu estetycznego i czynnościowego. Preferowane jest wykorzystywanie odległych płatów unaczynionych. Metody chirurgii rekonstrukcyjnej tego typu obejmują stosowanie:

- przesuniętych płatów z sąsiedztwa (przy chirurgii ratującej rzadko jest to możliwe);
- płata z mięśnia piersiowego większego (metoda o dużej skuteczności i bezpieczna);
- płata z mięśnia najszerzego grzbietu;
- wolnych płatów (prostych lub złożonych) z zespoleniem naczyń przy użyciu technik mikrochirurgicznych (metoda preferowana — zapewnia lepszy efekt estetyczny i czynnościowy, a poza tym może być stosowana praktycznie we wszystkich lokalizacjach w obrębie głowy i szyi).

W zakresie układu chłonnego szyi możliwości ratującego leczenia chirurgicznego są największe w przypadku niewyleczenia lub nawrotu po przebytej RTH. Możliwości leczenia operacyjnego po wcześniejszej CND i napromienianiu są bardzo ograniczone.

Skuteczność chirurgii ratującej nie jest wysoka, ale u około 20–30% operowanych możliwe jest uzyskanie wieloletnich przeżyć bez objawów nowotworu. Ze względu na złożoność technik operacyjnych w chirurgii ratującej (poza częścią przypadków raka krtani i wycięciem układu chłonnego szyi) leczenie powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących interdyscyplinarnymi zespołami chirurgów i możliwością zastosowania nowoczesnych metod rekonstrukcji.

Radioterapia

Ratująca RTH umożliwia u części chorych uzyskanie długotrwałego przeżycia przy możliwym do zaakceptowania ryzyku późnych powikłań popromiennych. Powtórne radykalne napromienianie jest jednak możliwe jedynie w wybranych przypadkach. Objętość napromieniania musi być ograniczona i nie może obejmować narządów krytycznych. Istotną rolę odgrywa również czas, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. Powtórne napromienianie jest oczywiście niecelowe bezpośrednio po niepowodzeniu RTH oraz we wczesnych nawrotach. Wydaje się, że skuteczność powtórnej RTH można zwiększyć przez skojarzenie z CTH lub, w wybranych przypadkach, wykorzystując brachyterapię. Powtórna RTH powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach, mających odpowiednie doświadczenie.

Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych

Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Niewielu jest także chorych z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, którzy kwalifikują się do ratującej chirurgii lub powtórnej RTH radykalnej. U większości chorych jedyną metodą leczenia stanowi CTH. Raki narządów głowy i szyi cechują się średnią wrażliwością na CTH. Celem CTH u chorych na nawrotowe lub uogólnione raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia. Wydłu-

zenie czasu przeżycia jest możliwe jedynie w części przypadków. Wyjątek stanowi bardziej wrażliwy na CTH nisko zróżnicowany rak nosowej części gardła, w którym wydłużenie czasu przeżycia jest podstawowym celem leczenia (nierzadkie są przeżycia wieloletnie).

W monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksoidy (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF), które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków. Klasyczny schemat PF obejmuje cisplatynę w dawce 100 mg/m² w dniu 1. oraz fluorouracyl w dawce 500–1000 mg/m² dziennie w formie 72–96-godzinnego ciągłego wlewu. Obiektywne odpowiedzi uzyskuje się u 30–50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu schematu PF jest wyższy w porównaniu z uzyskiwanym po monoterapii cisplatyną, fluorouracylem lub metotreksatem oraz po leczeniu zmodyfikowanym schematem PF z zastosowaniem karboplatyny. W badaniach z losowym doбором chorych nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem CTH z zastosowaniem schematu PF.

Wątpliwości wiążą się ze względnie wysoką toksycznością schematu PF oraz koniecznością hospitalizacji podczas stosowania fluorouracylu w ciągłym wlewie, co było powodem opracowania wielu modyfikacji schematu z przystosowaniem do użycia w trybie ambulatoryjnym. Przykładem jest schemat, w którym wlew ciągły fluorouracylu został zastąpiony krótszymi (kilka godzin) wlewami przy zastosowaniu dawek stosowanych w klasycznym schemacie PF. Dodatkowo — w celu zmniejszenia toksyczności — wykorzystano frakcjonowanie dawki cisplatyny ze stosowaniem leku przez 4 dni. Inne modyfikacje schematu PF polegają na podawaniu większej liczby leków o działaniu synergistycznym, co pozwala odstąpić od korzystania z ciągłego wlewu fluorouracylu bez zmniejszenia skuteczności.

U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie CTH według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną CTH. Dotychczas nieznanne są jednak wyniki analiz efektywności kosztowej wspomnianego postępowania.

Schematy CTH z cisplatyną cechuje względnie wysoka toksyczność, co warunkuje ich stosowanie wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny powinno się również stosować u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CTH, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.

Zalecane piśmiennictwo

- Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. i wsp. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1945–1952.
- Bernier J., Bentzen S.M. Radiotherapy for head and neck cancer: latest developments and future perspectives. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 240–247.
- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 567–578.

- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 21–28.
- Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338: 1798–1804.
- Brizel D.M., Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous cell carcinoma of the head and neck: consensus, controversy and conundrum. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2612–2617.
- Bourhis J., Etessami A., Wibault P. i wsp. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr. Opin. Oncol.* 2004; 16: 215–219.
- Bourhis J., Overgaard J., Audry H. i wsp. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: meta analysis. *Lancet* 2006; 368: 843–854.
- Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. i wsp. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1937–1944.
- Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. i wsp. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 2091–2098.
- Forastiere A.A., Ang K., Brizel D. i wsp. Head and neck cancers. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2005; 3: 316–391.
- Kawecki A. Ocena skuteczności i wskazań do chemioterapii chorych na nawrotowe i rozsiane raki narządów głowy i szyi. *Nowotwory* 2001; 51 (supl. 2): 1–65.
- MacHam S.A., Adelstein D.J., Rybicki L.A. i wsp. Who merits a neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer? *Head Neck* 2003; 25: 791–798.
- Pfister D.G., Laurie S.A., Weinstein G.S. i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3693–3704.
- Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C. i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–956.
- Pignon J.P., le Maitre A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 4–14.
- Posner M.R., Colevas A.D., Tishler R.B. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 13–24.
- Skłodowski K., Maciejewski B., Goleń M. i wsp. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer — report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother. Oncol.* 2000; 55: 101–111.
- Szutkowski Z., Kawecki A., Fijuth J. i wsp. Powtórne napromienianie nowotworów terenu głowy i szyi. *Nowotwory* 1998; 48: 917–922.
- Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. i wsp. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 1116–1127.
- Vokes E.E., Haraf D.J., Kies M.S. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 34–38.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.