



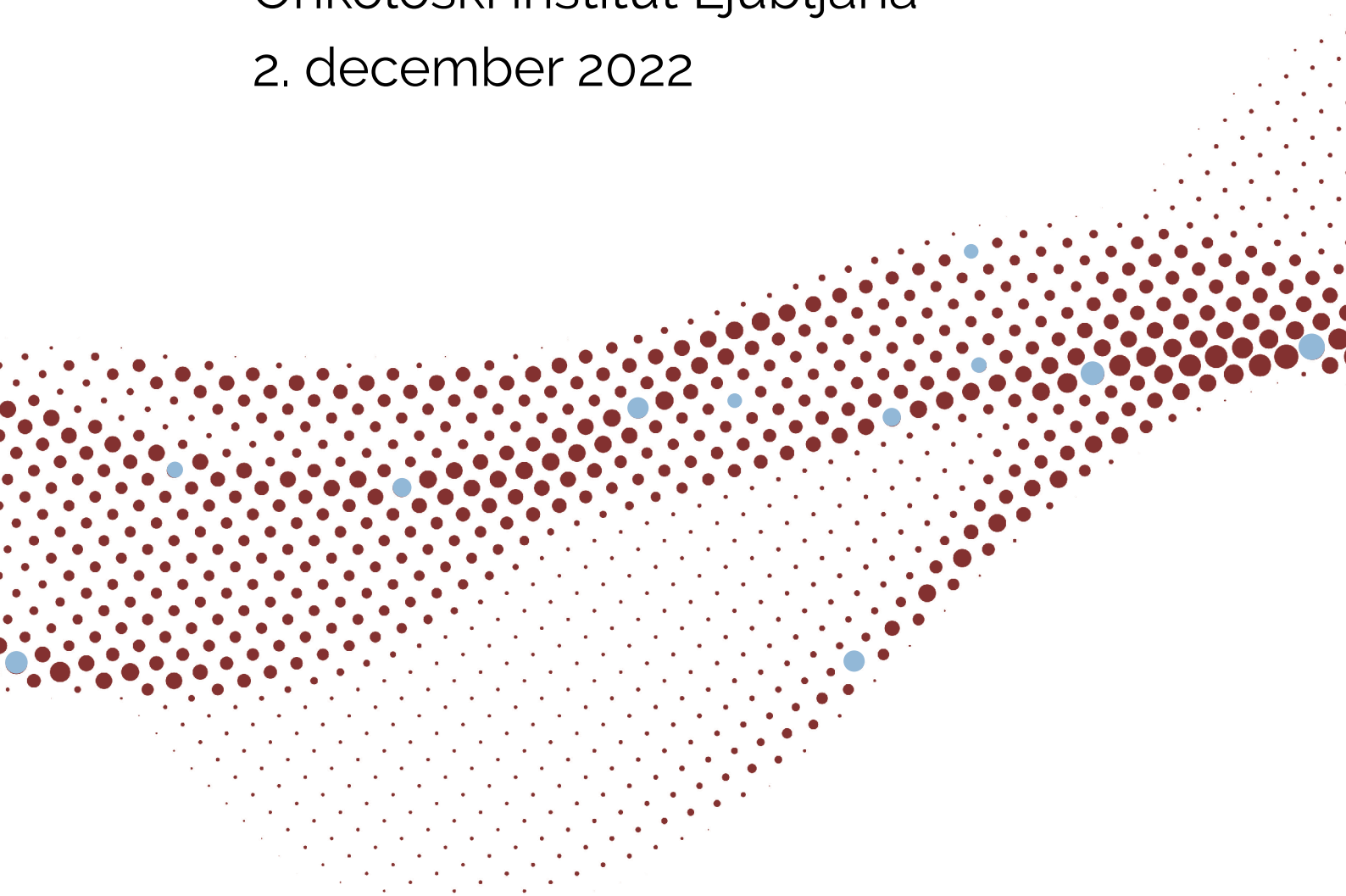
ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Slovensko
Zdravniško
Društvo

ŠOLA RAKOV **GLAVE IN VRATU**

Onkološki inštitut Ljubljana
2. december 2022



Strokovno srečanje:

ŠOLA RAKOV GLAVE IN VRATU

Elektronski zbornik prispevkov

Organizacijski odbor:

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar, Marko Kokalj, Gaber Plavc

Strokovni odbor:

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar, Marta Dremelj, Katarina
Barbara Karner, Marko Kokalj, Gaber Plavc, Barbara Žumer

Recenzenta prispevkov:

Primož Strojan, Cvetka Grašič Kuhar

Urednik:

Primož Strojan

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Založnik:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Onkološki Inštitut Ljubljana

Izdajatelj:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Oblikovanje:

Barbara Bogataj Kokalj

V Ljubljani, 2. 12. 2022

.....
Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in
univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 131912707

ISBN 978-961-7029-54-3 (Onkološki inštitut, PDF)



KAZALO

- 5 Pozdravni nagovor**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 6 Anatomija in fiziologija zgornjega dela dihal in prebavil**
doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.
- 11 Breme raka glave in vratu ter trendi**
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.
- 15 Etiološki vzroki za nastanek raka glave in vratu ter možnosti za preventivno ukrepanje**
Marko Kokalj, dr. med.
- 19 Pot bolnika skozi zdravstveni sistem: organizacija obravnave raka glave in vratu v Sloveniji**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 25 Zgodnji znaki in simptomi: vloga družinskega zdravnika in zobozdravnika pri obravnavi bolnika s sumom na raka glave in vratu**
asist. Luka Prodnik, dr. med.
- 31 Kdaj se mudi: urgentna stanja pri raku glave in vratu**
doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med.
- 36 Diagnostični postopek pri raku glave in vratu**
Miha Ložar, dr. med.
- 41 Načela zdravljenja raka glave in vratu**
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.
- 47 Kirurgija: tumorji ustne votline, žrela in grla**
prim. Vojko Didanovič, dr. med.
- 55 Kirurgija: tumorji velikih in malih žlez slinavk, nosne in obnosnih votlin, kože**
doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med.
- 64 Zapleti kirurškega zdravljenja raka glave in vratu**
doc. dr. Robert Šifrer, dr. med.
- 70 Radioterapija raka glave in vratu**
asist. Gaber Plavc, dr. med.

- 75** **Sistemska terapija raka glave in vratu**
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
- 79** **Stranski učinki obsevanja pri bolnikih z rakom glave in vratu**
mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.
- 88** **Podporna in paliativna oskrba bolnika z rakom glave in vratu**
asist. Anja Kovač, dr. med., asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.
- 93** **Vloga prehranske obravnave pri bolnikih z rakom glave in vratu**
izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.
- 102** **Oskrba zobovja pred onkološkim zdravljenjem, med njim in po njem**
Jana Krapež, dr. dent. med., prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med.
- 110** **Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu**
Nina Krečan, dipl. m. s.
- 117** **Možnosti rehabilitacije pri bolnikih z rakom glave in vratu**
prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med.
- 122** **Sledenje po končanem zdravljenju raka glave in vratu**
mag. Marta Dremelj, dr. med.
- 127** **Prikaz primera: rak ustne votline**
asist. dr. Tadej Dovšak, dr. med., dr. dent. med.
- 131** **Prikaz primera: bolnik z rakom orofarinksa**
dr. Barbara Žumer, dr. med.
- 135** **Prikaz primera: rak hipofarinksa**
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
- 138** **Program**

Spoštovani udeleženci Šole rakov glave in vratu!

Pred vami je prva izvedba strokovnega srečanja Šola rakov glave in vratu. Njen namen je preprost: celostno predstaviti problematiko rakov glave in vratu, kot jo dojemamo strokovnjaki, ki se vsak dan srečujemo z bolniki, zbolelimi za eno od teh rakavih obolenj. Kot predavatelji bodo nastopili člani in sodelavci multidisciplinarnega tima za obravnavo rakov glave in vratu z Onkološkega inštituta Ljubljana ter obeh univerzitetnih kliničnih centrov. V seriji predavanj bodo predstavili vzroke za nastanek rakov glave in vratu, pogostnost njihovega pojavljanja in epidemiološke trende, težave, ki jih povzročajo, načela sodobne diagnostike in zdravljenja skupaj z najpogostejšimi neželenimi učinki ter možnosti podporne terapije in rehabilitacije. Poseben poudarek bo namenjen obravnavi teh rakov v slovenskem prostoru in nedavno izdanim nacionalnim smernicam.

Zato je prireditev namenjena vsem, ki se pri svojem delu srečujete z bolniki z raki glave in vratu: zdravnikom družinske medicine, stomatologom, medicinskim sestram/zdravstvenim tehnikom v socialnih in zdravstvenih ustanovah ter še posebno v patronažni zdravstveni negi, otorinolaringologom, maksilofacialnim kirurgom in specializantom različnih strok s področja onkologije, da poglobite svoje znanje o tumorjih ustne votline, žrela, grla, nosne votline in obnosnih votlin, žlez slinavk in kože tega predela.

Prireditev je akreditirana s strani Zdravniške zbornice Slovenije. Organizatorji prireditve so Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo in Sekcija za internistično onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu ter Katedra za onkologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Prepričani smo, da bodo vsebine, predstavljene na Šoli glave in vratu, skupaj s prispevki, zbranimi v zborniku prireditve, koristen vir informacij, ki jih boste lahko koristno uporabili pri vsakodnevem delu z bolniki s temi rakavimi obolenji.

S spoštovanjem
prof. dr. Primož Stojan, dr. med.



ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA ZGORNJEGA DELA DIHAL IN PREBAVIL

doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

UKC Ljubljana

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

E: maja.sereg@kclj.si

Povzetek

Zgornja dihala in prebavila tvorijo: zunanje, srednje in notranje uho, nosni organ, ustna votlina, zgornje, srednje in spodnje žrelo ter grlo. Nekateri med zgornja prebavila štejejo tudi požiralnik. V tem predelu najdemo še ščitnico, obščitnice ter žleze slinavke. Ti organi so sestavljeni iz različnih tkiv, iz katerih lahko vznikata rak. To so: koža ter sluznice, ki jih pokriva večinoma ploščatocelični epitel, na nekaterih mestih respiratorni epitel, mišice, hrustanec, limfatično tkivo v žrelu in druga tkiva. Naloge zgornjih prebavil in dihal so: sluh in ravnotežje, dihanje, vohanje, žvečenje in požiranje ter začetek prebave hrane, tvorba glasu in govora, zaščitna – imunološka funkcija ter zaščita spodnjih dihal pred vdorom tekočine in hrane. Motorično in senzibilno oživčenje omogočajo možganski živci, arterijska preskrba poteka skozi arterije karotis interne in eksterne ter njunih vej. Drenaža limfe poteka skozi globoke in povrhnje vratne bezgavke, ki so številne. Venska kri odteka skozi venski pletež v veno jugularis.

Ključne besede: anatomija, fiziologija, zgornja dihala, zgornja prebavila

Anatomija in delovanje ušesa

Uho delimo na zunanje, srednje in notranje uho. K zunanjemu ušesu prištevamo uhelj in sluhovod. Uhelj sestavlja elastični hrustanec, ki je pokrit s kožo. Njegova naloga je usmerjati zvočne valove iz okolice v sluhovod. Zunanji sluhovod je sestavljen iz zunanjega hrustančnega dela in notranjega koščenelega dela. Pokrit je s kožo in prenaša zvočno valovanje do bobniča. Uhelj in sluhovod oživčujeta veji n. vagusa – X. možganskega živca. Bobnič je meja med zunanjim in srednjim ušesom. Z zunanje strani ga pokriva koža, na notranji strani pa sluznica srednjega ušesa. Bobnična votlina je pokrita s sluznico. V njej je veriga slušnih koščic, ki je most za prenos in ojačenje zvočnega valovanja do notranjega ušesa. Spredaj se bobnična votlina odpira v Evstahijevo cev, ki srednje uho povezuje z nosnim žrelom. Zadaj pa se bobnična votlina nadaljuje v celice bradavičnika, mastoida, obložene s sluznico. V medialni in nato v zadnji steni srednjega ušesa poteka obrazni živec v koščenenem kanalu. Nitje IX. možganskega živca oživčuje bobnično votlino. Notranje uho sestavljajo polžek, preddvor in polkrožni kanalčki (1–4).

Anatomija in delovanje nosu

Zunanji nos je sestavljen iz kožnega pokrova, nosnih kosti ter hrustancev. Nosni pretin deli nosno votlino na dva dela. Na obeh stranskih stenah nosnih votlin so po tri nosne školjke, pod katere se izlivajo izvodila iz obnosnih votlin: čelne, čeljustne, sitkinih celic ter zagozdnične votline. Nosni votlini in obnosne votline oblaga sluznica, ki je pokrita z respiratornim – dihalnim epitelijem. Ta ima na vrhu migelke, ki potiskajo sluz z delci prahu in drugimi delci proti nosnemu žrelu, iz obnosnih votlin pa potiskajo sluz proti izvodilom sinusov. Med epitelnimi celicami so vložene drobne žleze. V zgornjem delu nosne votline je predel z vohalnim epitelijem, iz katerega izhaja vohalno nitje, ki prehaja skozi sitko v sprednjo lobanjsko kotanjo in oblikuje vohalni živec. Nos oživčujejo veje V. možganskega živca – trigeminusa. Naloge nosu so dihanje, v nosu se zrak ogreje, očisti in ovlaži. Nosna votlina deluje kot resonator glasu. Sluz na nosni sluznici vsebuje snovi, ki imajo zaščitno, imunološko funkcijo (1–4).

Anatomija in delovanje ustne votline

Ustno votlino zamejujejo ustnici, lici, mišice ustnega dna, zadaj pa goltna ožina, ki vodi v ustni del žrela. Ustnici pokriva koža, ustno votlino pa sluznica z večskladnim, ploščatim epitelom. Ustni preddvor leži med ustnicami in čeljustnim grebenom z zobmi. Nasproti drugega zgornjega kočnika se v ustni preddvor izlivata obušesni žlezi slinavki. V ustno dno se izlivajo izvodila podčeljustne in podjezične žleze slinavke, v ustno votlino pa še številne drobne žleze slinavke. Sluznico ustne votline, alveolarni greben in zobovje oživčujeta druga in tretja veja trivejnega možganskega živca. Mejo med ustno in nosno votlino predstavlja trdo nebo. Zadaj se nanj narašča mehko nebo, ki ga sestavljajo mišice in aponevrozna plošča. Zadnji in sprednji nebni lok zamejujeta nebnično kotanjo, v kateri ležita nebni. V ustni votlini je jezik, ki ga razdelimo na konico, telo in koren. Konico in telo jezika pokriva ploščati epitel, koren jezika je iz limfatičnega tkiva – jezični mandelj. Na sluznici jezika so papile, ki imajo vlogo pri okušanju. Jezik sestavljajo vezivni skelet ter zunanje in notranje mišice jezika, ki jih oživčuje XII. možganski živec. Glavne naloge ustne votline so: žvečenje, grizenje in požiranje, okušanje, pregastrična digestija, artikulacija. Ustna votlina je resonančni prostor, ki vpliva na barvo glasu, obenem pa je tudi pot za dihanje (1–4).

Anatomija in delovanje žrela

Žrelo je mišična cev, ki poteka od baze lobanje do vhoda v požiralnik. Stena žrela je sestavljena iz štirih plasti: sluznice, fibrozne osnove, mišične plasti in zunanje ovojnice. Mišično plast sestavljajo tri žrelne zažemalke. Zgornja zažemalka sodeluje pri tvorbi velofaringealne zapore, ki je temeljnega pomena za govor in požiranje, spodnja žrelna zažemalka oblikuje zgornji požiralnikov sfinkter. Žrelo delimo v tri dele: nosno žrelo, ustno žrelo in spodnje žrelo. V nosnem žrelu je sluznica pokrita z dihalnim epitelom, v ustnem in spodnjem žrelu pa s ploščatim epitelom. Motorično in senzibilno oživčenje poteka prek možganskih živcev IX. do XI. V žrelu je obilo limfatičnega tkiva – Waldeyerjev limfatični obroč: parni nebni, jezični mandelj na korenu jezika, žrelnica v epifarinksu, parni obtubarni tonzili ob ustju Evstahijevih trobelj ter številni drobni limfatični folikli na sluznici žrela. Limfatično tkivo ima vlogo pri zagotavljanju lokalne in

sistemske imunosti. Naloge žrela so: dihanje, požiranje, imunološka funkcija, resonančni prostor, artikulacija in prezračevanje srednjega ušesa. Žrelo se nadaljuje v požiralnik, ki je z notranje strani pokrit s sluznico večskladnega ploščatega epitela (1-4).

Anatomija in delovanje grla

Grlo skupaj s podjezično kostjo sestavlja funkcionalno enoto. Ogradje grla tvorijo: tiroidni hrustanec, krikoidni hrustanec, aritenoidna hrustanca ter epiglotis, ki so pokriti s sluznico, ki ima v večjem delu grla na površini dihalni epitel – večskladni visokoprizmatški epitel z migetalkami na vrhu ter malimi žlezami čašicami med celicami. Le v predelu glasilk, ponekod na ventrikularnih gubah, poklopcu ter v zadnjem delu grla pokriva sluznico bolj odporen ploščati epitel. Hrustanci so povezani med seboj z membranami, skozi katere v grlo vstopajo žile in živci. Na hrustance grla se pripenjajo mišice grla, ki so notranje in zunanje. Grlo delimo v supraglotis, ki sega od vhoda v grlo do glasilk in obsega: poklopec, ariepiglotisni gubi, lažni glasilki – ventrikularni gubi ter Morgagnijeva sinusa. Glotis tvorita glasilki. Subglotis je prostor pod glasilkama do spodnjega roba krikoidnega hrustanca. Oživčenje grla poteka po vejah X. možganskega živca – vagusa. Naloge grla so: dihanje, zaščita dihal pred hrano in tekočino, kašelj, tvorba glasu ter zapora pri telesnem delu (1–6).

Anatomija slinavk

Delijo se na velike (obušesni, podjezični in podčeljustni – ime nakazuje na lego žleze) ter male, ki so v sluznici celotne ustne votline. V ustno votlino izločajo slino, ki je različno vlecljiva glede na to, ali so žleze serozne, mucinozne ali mešane. Slinavke so sestavljene iz žleznega dela, ki ga obdaja ovojnica iz čvrstega veziva, ki se ugreza v parenhim in razdeli žlezo na režnje. Sekrecijske dele tvorijo serozne in mukozne žlezne celice, pa tudi nesekrecijske mioepitelne celice. Sekrecijski del je s površino povezan z izvodilom (1–4).

Vrat

Skozi vrat iz glave v prsni koš potujejo žile in živci, na vratu sta grlo in žrelo. Vratni del hrbtenice omogoča veliko gibljivost vratu. Vratne mišice vzravnavajo in upogibajo glavo in vrat, dvigajo in spuščajo podjezičnico ter ščitasti hrustanec ter dvigujejo 1. in 2. rebro. V vratu so tudi ščitnica in občutnične žleze ter številne bezgavke (več kot 300), ki jih iz praktičnih in funkcionalnih razlogov lahko razdelimo v anatomske ali kirurške regije. Limfa s predela glave in vratu se drenira v vratne bezgavke, običajno v predvidljivo območje oziroma regijo, ne pa vedno. V vratne bezgavke se lahko drenira tudi limfa iz oddaljenih organov, kot sta želodec ali pljuča (1–4).

Literatura

1. Hočevar Boltežar I. Patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora. 2. ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Pedagoška fakulteta, 2020.
2. Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga, 1984.
3. Kobe V, Dekleva A, Lenart I F, et al. Anatomija: skripta za študente medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani, 1976.
4. Probst R, Greves G, Iro H. Basic otorhinolaryngology. A step-by-step learning guide. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.
5. Tietze I R. Principles of voice production. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1994: 307–29.
6. Mathieson L. Greene and Mathieson's the voice and its disorders. 6th ed. London, Philadelphia: Whurr Publishers, 2001.



BREME RAKA GLAVE IN VRATU TER TRENDI

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana,

E: vzadnik@onko-i.si

Povzetek

Ocenjeno je, da je leta 2020 za rakom glave in vratu po svetu zbolelo skoraj milijon ljudi, umrlo pa jih je 467.000. V Evropi je največja incidenca in umrljivost na vzhodu celine, Slovenija se po incidenci in umrljivosti raka glave in vratu uvršča v evropsko povprečje. V Sloveniji je v obdobju 2015–2019 za rakom glave in vratu povprečno letno zbolelo 471 oseb, kar je 3 % vseh rakavih bolezni v Sloveniji. Bolezen je pogostejša pri moških, kjer je na petem mestu po pogostosti med vsemi rakavimi obolenji. Breme bolezni s časom pri moških pada, pri ženskah pa stagnira. Pri večini bolnikov raka glave in vratu odkrijemo v starosti od 55 do 70 let, ko se bolezen že razširi v regijske bezgavke. Preživetje bolnikov z rakom glave in vratu se postopno veča – več kot polovica današnjih bolnikov preživi 5 let po diagnozi. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi.

Ključne besede: rak glave in vratu, incidenca, časovni trendi, preživetje

Uvod

Rak glave in vratu obsega več anatomskih mest. V večini epidemioloških pregledov se pod to kategorijo združuje 16 lokacij raka skladno z 10. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB10): C00 do C14 in C30 do C32. Posamezne lokacije so navedene v tabeli 1 spodaj. V pričujočem prispevku prikazujemo osnovne epidemiološke kazalnike, incidenco, umrljivost, prevalenco in preživetje bolnikov, na dva načina: združeno kot rak glave in vratu, ki vsebuje vsa zgoraj navedena anatomska mesta, ali pa ločeno za rak ust in žrela (C00–C14 po MKB10) ter rak grla (C32 po MKB10). Za Slovenijo so prikazani objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka Republike Slovenije (1, 2), mednarodne primerjave pa smo pridobili iz platforme GLOBACAN, ki jo vodi Mednarodna agencija za raziskovanje raka (3), projekta GBD ameriškega Inštituta za merjenje in evalvacijo v zdravstvu (4) ter iz Evropskega informacijskega sistema za raka ECIS (5).

Breme raka glave in vratu v svetu

Za leto 2020 je ocenjeno, da je za rakom glave in vratu po svetu zbolelo skoraj milijon ljudi, umrlo pa jih je 467.000. Breme bolezni je pri moških trikrat večje kot pri ženskah. Skupaj raki glave in vratu pomenijo 5 % svetovnega bremena raka, vsaka posamezna bolezen pa spada med redke rake. Po vsem svetu se je v zadnjih 30 letih incidenca raka grla in nazofarinksa zmanjšala, medtem ko se je povečala pri raku oro- in hipofarinksa ter raku ustnic in ustne votline. Največja incidenca je v južni Aziji, sledijo ji Evropa, Severna Amerika in Avstralija. V Evropi je največja incidenca in umrljivost na vzhodu celine, v Romuniji, na Madžarskem in Slovaškem, najmanjša pa na Islandiji, Cipru, Finski in Malti. Slovenija se po incidenci in umrljivosti raka glave in vratu uvršča v evropsko povprečje.

Breme rakov glave in vratu v Sloveniji

V Sloveniji je v obdobju 2015–2019 za rakom glave in vratu zbolelo 2.358 ljudi, na leto v povprečju 471 (369 moških in 102 ženski), kar je 3 % vseh rakavih bolezni v Sloveniji. Tako kot drugod po svetu je tudi pri nas bolezen pogostejša

pri moških, kjer je na 5. mestu po pogostosti med vsemi raki. Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard) raka glave in vratu se razlikuje med slovenskimi statističnimi regijami. Najvišja incidenčna stopnja raka glave in vratu je bila v obdobju 2015–2019 v pomurski regiji (25,7/100.000), najnižja pa v goriški regiji (14,7/100.000). Groba in starostno standardizirana incidenčna stopnja raka glave in vratu sta se v obdobju 2010–2019 pri moških značilno nižali (groba v povprečju za 1,1 % na leto, starostno standardizirana pa za 2,8 %). Nasprotno pa pri ženskah v zadnjih desetih letih incidenca raka glave in vratu stagnira.

Med letoma 2015 in 2019 je v Sloveniji za rakom glave in vratu na leto povprečno umrlo 208 oseb (169 moških in 39 žensk). Časovni trendi pri umrljivosti so podobni zgoraj opisanim trendom pri incidenci – pri moških opazamo izrazit trend upadanja umrljivosti, starostno standardizirana umrljivost se manjša vsako leto za 4,9 %. Med nami je konec leta 2019 živel 3686 oseb z diagnozo raka glave in vratu (prevalenca).

Rak glave in vratu se zelo redko pojavi pred 40. letom starosti; največ bolnikov zboli med 55. in 69. letom starosti. Čeprav je spremembe v ustni votlini mogoče opaziti že samo s kliničnim pregledom, je diagnoza pogosto postavljena šele takrat, ko so prizadete tudi regijske bezgavke. Skoraj dve tretjini zbolelih z rakom glave in vratu med letoma 2015 in 2019 v Sloveniji sta imeli bolezen razširjeno že v bezgavke. Bolezni, odkritih v razsejanem stadiju, je malo.

Preživetje bolnikov z rakom glave in vratu se postopno veča. Petletno čisto populacijsko preživetje bolnikov z rakom ust in žrela, zbolelih v letih 1997–2001, je bilo 38-odstotno, zbolelih v letih 2012–2016 pa 48-odstotno. Preživetje pri bolnikih z rakom grla je boljše in se s časom bistveno ne veča – ustalilo se je pri približno 60 odstotkih. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je petletno čisto preživetje bolnikov z rakom glave in vratu z omejenim stadijem že več kot 75-odstotno, tistih z razsejano boleznijo pa manj kot 20-odstotno. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj imajo zboleli po 75. letu značilno slabše preživetje v primerjavi z mlajšimi ob diagnozi.

Tabela 1. Incidenca in groba incidenčna stopnja posameznih lokacij rakov glave in vratu po spolu v Sloveniji, povprečje v obdobju 2015–2019.

Lokacija raka	Skupaj		Moški		Ženske	
	incidenca	stopnja (/100.000)	incidenca	stopnja (/100.000)	incidenca	stopnja (/100.000)
ustnica (c00)	27,8	1,3	18,2	1,8	9,6	0,9
baza jezika (c01)	32	1,5	26,2	2,5	5,8	0,6
jezik, drugi deli (c02)	32,4	1,6	21,8	2,1	10,6	1
dlesen (c03)	14	0,7	6,2	0,6	7,8	0,7
ustno dno (c04)	29	1,4	23,8	2,3	5,2	0,5
nebo (c05)	17,8	0,9	12,4	1,2	5,4	0,5
usta, drugi deli (c06)	19	0,9	12,2	1,2	6,8	0,7
parotidna žleza (c07)	15	0,7	8,8	0,9	6,2	0,6
druge in neopredeljene velike žleze slinavke (c08)	2	0,1	1	0,1	1	0,1
tonzila (c09)	51	2,5	41,2	4,0	9,8	0,9
orofarinks (c10)	36,6	1,8	32,6	3,2	4	0,4
nazofarinks (c11)	10	0,5	7,8	0,8	2,2	0,2
piriformni sinus (c12)	35,6	1,7	33	3,2	2,6	0,2
hipofarinks (c13)	24,4	1,2	20,6	2,0	3,8	0,4
druga in slabo opredeljena mesta na ustnici, v ustni votlini in farinksu (c14)	0,4	0,0	0,4	0,0	0	0
nosna votlina in srednje uho (c30)	10,6	0,5	5,6	0,5	5	0,5
obnosni sinusi (c31)	9,8	0,5	5,6	0,5	4,2	0,4
grlo (c32)	104,2	5,0	91,6	8,9	12,6	1,2
usta in žrelo (c00–c14)	347	16,8	266,2	25,9	80,8	7,7
glava in vrat (c00–14, c30–c32)	471,6	22,8	369	35,8	102,6	9,8

Literatura

1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017;51:47–55.
2. Zadnik V, Žagar T, Lokar K, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Register raka, 2020.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020 (dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/today>).
4. Du M, Nair R, Jamieson L, et al. Incidence trends of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers: global burden of disease. *J Dent Res* 2020;99:143–51.
5. ECIS – European Cancer Information System. (dosegljivo na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>)



ETIOLOŠKI VZROKI ZA NASTANEK RAKA GLAVE IN VRATU TER MOŽNOSTI ZA PREVENTIVNO UKREPANJE

Marko Kokalj, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: mkokalj@onko-i.si

Povzetek

Najpomembnejša etiološka vzroka za nastanek raka glave in vratu sta tobak in alkohol, ki sta skupaj udeležena pri nastanku več kot 70 % rakov glave in vratu, v ospredju pa je v zadnjih letih tudi okužba s humanim papilomavirusom (HPV). Kot najbolj učinkovit ukrep za zmanjševanje uživanja škodljivih substanc se je izkazala primarna preventiva, za preprečevanje rakov, povzročenih s HPV, pa cepljenje.

Ključne besede: tobak, alkohol, HPV, preventiva

Znanih je več kot 20 različnih dejavnikov tveganja za nastanek raka glave in vratu, med katerimi sta na prvem mestu tobak in alkohol, ki sta skupno udeležena pri nastanku 72 % rakov glave in vratu (1, 2). V zadnjih dveh desetletjih je vse pomembnejši dejavnik tudi okužba s HPV, zlasti v Evropi in ZDA, kjer je delež karcinomov orofarinksa, povezanih s HPV, že 80-odstoten (1).

Tobak

Največji delež rakov glave in vratu je povzročenih s tobakom. Pri kadilcih je v primerjavi s populacijo, ki ne kadi, relativno tveganje za nastanek karcinomov ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa do petkrat večje, za karcinom grla pa kar desetkrat večje (3). Relativno tveganje je neposredno povezano z obsegom kajenja in se povečuje z naraščanjem let kajenja ter količino dnevno pokajenih cigaret (4). Nezanemarljiv je tudi prispevek žvečljivega tobaka, ki povzroča povečano tveganje za nastanek karcinoma ustne votline. V azijskih državah je kar tretjina rakov glave in vratu povzročena z žvečljivim tobakom, ki ga uživajo v kombinaciji z betlovimi orehi (5).

Alkohol

Z alkoholom povzročenih rakov glave in vratu je pri nekadilcih približno 4 %. Pri več kot dveh zaužitih mericah alkohola na dan je relativno tveganje za razvoj raka glave in vratu dvakrat večje, pri več kot štirih mericah pa petkrat večje kot pri abstinentih (6). Najbolj problematično pa je kombinirano uživanje alkohola in tobaka, saj tveganje skokovito naraste. Pri posameznikih, ki denimo dnevno zaužijejo štiri merice alkohola in pokadijo dve škatli cigaret, je relativno tveganje kar 35-krat večje kot pri abstinentih, ki ne kadijo (1).

Zaradi omenjenih tveganj je treba preventivno delovati tako na področju primarne preventive v obliki seznanjanja ljudi (zlasti mladostnikov) z negativnimi učinki uživanja alkohola in uporabe tobaka ter omejevanja dostopnosti (na primer višje obdavčenje, prepoved prodaje mladostnikom) kot tudi sekundarne preventive oziroma opuščanja škodljivih navad (7). Po opustitvi kajenja tveganje za nastanek raka glave in vratu postopoma pada in se po 5 letih od opustitve prepolovi, na raven tveganja, kakršno je pri nekadilcih, pa pade po več kot 20 letih od opustitve (8). Podobna dinamika padanja tveganja z leti je opisana tudi po opustitvi čezmernega uživanja alkohola (9).

Večina preventivnih programov v Sloveniji poteka pod okriljem Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), na njihovi spletni strani pa so dostopne tudi vse informacije o različnih možnostih ukrepanja ter stiki izvajalcev programov (spletni naslov: <https://www.nijz.si>).

Humani papilomavirus

Okužba s HPV, v več kot 90 % so to okužbe s HPV tipa 16, je vzročno povezana z nastankom raka glave in vratu predvsem v predelu orofarinksa, natančneje v limfatičnem tkivu nebnic in lingvalne tonzile (10). V zadnjih dveh desetletjih delež karcinomov orofarinksa, povzročenih s HPV, v tako imenovanih zahodnih državah strmo narašča, zlasti v ZDA, kjer je kar 80 % karcinomov orofarinksa povezanih z okužbo s HPV (11). Geografska in časovna komponenta še nista povsem pojasnjeni, vendar nekateri avtorji sklepajo, da je porast bolezni v zadnjih desetletjih odraz generacijskih sprememb v spolnem vedenju, visoka prevalenca karcinomov orofarinksa, povezanih s HPV, v ZDA pa je posledica tako imenovane seksualne revolucije v šestdesetih letih prejšnjega stoletja (12). Za to obliko raka pogosteje zbole vajo moški, srednja starost bolnikov pa je približno 4–10 let nižja kot pri bolnikih s karcinomom orofarinksa, ki ni povezan z okužbo s HPV. Moški zbole vajo približno petkrat pogosteje kot ženske, kar strokovnjaki pripisujejo dejstvu, da je tveganje za prenos okužbe s HPV pri oralnih spolnih odnosih bistveno večje za moške (13).

Približno 50–60 % bolnikov s karcinomom orofarinksa, povzročenim s HPV, je obenem tudi kadilcev (1). Kajenje in okužba s HPV sta sicer neodvisna dejavnika tveganja za razvoj karcinoma orofarinksa, vendar obstajajo dokazi, da se lahko zaradi hkratne izpostavljenosti obema dejavnikoma poveča tveganje za pojav bolezni. Dokazano je, da je pri kadilcih prevalenca okužbe ustne sluznice s HPV višja kot pri nekadilcih, kar je najverjetneje posledica povečane dovzetnosti za okužbo in podaljšane časa prisotnosti okužbe (14). Prognoza po končanem zdravljenju je pri bolnikih s karcinomom orofarinksa, povzročenim s HPV, sicer ugodna, saj sta pričakovano celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni več kot 50 % višji kot pri nevirusno povzročenih karcinomih orofarinksa, vendar so pri hkratnih kadilcih rezultati slabši (15).

Okužba s HPV tipa 16 je spolno prenosljiva okužba, ki jo lahko učinkovito preprečimo s cepivi (16). V Sloveniji poteka cepljenje z devetvalentnim cepivom

po programu v 6. razredu osnovne šole za deklice od leta 2009, za dečke od leta 2021, priporoča pa se tudi cepljenje odraslih.

Literatura

1. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24:379–96.
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang S, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:541–50.
3. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:99–106.
4. Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: a bivariate spline model approach. *Oral Oncol* 2019;94:47–57.
5. Lee YCA, Li S, Chen Y, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck* 2019;41:92–102.
6. Marziliano A, Teckie S, Diefenbach MA. Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. *Head Neck* 2020;42:732–38.
7. Frieden TR, Myers JE, Krauskopf MS, et al. A public health approach to winning the war against cancer. *Oncologist* 2008;13:1306–13.
8. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, et al. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* 1999;10:412–8.
9. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010;39:182–96.
10. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000 3;92:709–20.
11. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747–55.
12. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, et al. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One* 2014;9:e86023.
13. D'Souza G, Kluz N, Wentz A, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among unvaccinated high-risk young adults. *Cancers* 2014;6:1691–704.
14. Fakhry C, Gillison ML, D'Souza G. Tobacco use and oral HPV-16 infection. *JAMA* 2014;312:1465–7.
15. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
16. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:262–7.



POT BOLNIKA SKOZI ZDRAVSTVENI SISTEM: ORGANIZACIJA OBRAVNAVE RAKA GLAVE IN VRATU V SLOVENIJI

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: pstrojan@onko-i.si

Povzetek

Rak glave in vratu je heterogena skupina redkih malignih bolezni. Zato mora njegova obravnava potekati znotraj ekspertnih timov z ustreznimi izkušnjami. To pa je v državah, kot je Slovenija, mogoče le s centralizacijo na vseh ravneh obravnave tega raka. V prispevku je opisana organizacija obravnave rakov glave in vratu v Sloveniji in vloga posameznih deležnikov.

Ključne besede: raki glave in vratu, diagnostika, zdravljenje, sledenje, smernice

Uvod

Raki glave in vratu so heterogena skupina malignih bolezni, vsaka s svojimi naravnim potekom in posebnostmi. Obravnava bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji je centralizirana. Tak pristop, ki sta ga v šestdesetih letih preteklega stoletja zastavila prof. Vinko Kambič, takrat predstojnik Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, in prof. Božena Ravnikar, direktorica Onkološkega inštituta v Ljubljani, se je ohranil vse do danes (1). Temelji na dejstvu, da prav vsi raki iz te skupine spadajo med redke rake (2). Zato naj bi se znanje in izkušnje, povezane z obravnavo teh rakov, kopičile le v omejenem krogu strokovnjakov. V nasprotnem primeru je soočanje z bolniki razpršeno, kar ne omogoča koncentracije izkušenj in oblikovanja ekspertnih timov. Številne študije dokazujejo, da so rezultati zdravljenja boljši, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana (3, 4).

Obravnava bolnikov z rakom glave in vratu

Postopke, povezane z obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu, lahko razdelimo v štiri skupine: diagnostika, določitev najprimernejšega zdravljenja, zdravljenje in sledenje. Aktivnosti na posamezni ravni potekajo na različnih nivojih zdravstvenega sistema.

Diagnostika

Vstopna točka za posameznega bolnika je ambulanta, kjer se ob sumu na raka glave in vratu začne diagnostični postopek. Najpogosteje je to ambulanta družinskega zdravnika, ki jo bolnik s težavami najprej obišče, ali stomatološka ambulanta, kamor se zateče zaradi napačne (samo)ocene vzroka svojih težav. Ker poteka komuniciranje z družinskim zdravnikom pogosto brez osebnega stika (elektronska sporočila, telefon, posebne aplikacije), še posebno v zadnjem obdobju (pandemija covid 19), so vstopna točka bolnika v zdravstveni sistem pogosto otorinolaringološke (ORL) ambulate splošnih bolnišnic (sekundarna raven) in ambulate maksilofacialne kirurgije in ORL-ambulate na terciarni ravni, tj. v obeh univerzitetnih kliničnih centrih. Seveda se ob postavitvi suma na maligno bolezen vsa nadaljnja diagnostična obdelava izvede v okviru centrov na sekundarni in terciarni ravni. Ta mora sledi priporočilom oziroma zahtevam, zapisanim v nacionalnih smernicah za obravnavo rakov glave in vratu (1).

Določitev najprimernejšega zdravljenja

Vsi bolniki s histološko potrjenim rakom glave in vratu in izvidi opravljenih potrebnih preiskav so ne glede na to, kje je potekal diagnostični postopek, usmerjeni na pregled na enem od treh multidisciplinarnih konzilijev, ki vsak teden potekajo v državi. Bolnika je treba za predstavitev na konziliju predhodno naročiti in posredovati vso potrebno dokumentacijo:

- zapis z anamnestičnimi podatki in izvidom lokoregionalnega pregleda in sistemskega pregleda
- izvid histološkega/citološkega pregleda vzorca tkiva tumorja
- izvidi vseh zahtevanih slikovnih preiskav

Ti konziliji so:

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana (tel. 01 522 2462)
- konzilij 2: Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana (tel. 01 522 4360)
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor (tel. 02 321 1588).

Konzilij sestavljajo (najmanj) po en kirurg, radioterapevt in stomatolog. Po pregledu bolnika in dokumentacije zdravniki določijo stadij bolezni in skupaj z bolnikom dorečejo namen (kurativen, paliativen) in način prvega zdravljenja (kirurško, nekirurško zdravljenje). Stadij bolezni je določen po kriterijih Mednarodne zveze proti raku (UICC) (5), ki skupaj s funkcionalnim stanjem bolnika in njegovimi željami pogojuje izbor zdravljenja. Predlog zdravljenja temelji na priporočilih National Comprehensive Cancer Network in upošteva tako predvideno stopnjo preživetja kot tudi kakovost življenja po zdravljenju (6). Na konziliju je narejen tudi pregled zobovja: načrt sanacije in sanacija zob sta izvedena teden po konziliju (7).

Če so glede na obseg bolezni in druge napovedne kazalnike, ki jih opredeljujejo nacionalne in mednarodne smernice, indikacija za zdravljenje tudi ali samo s sistemsko terapijo, je bolnik dodatno usmerjen še na konzilij ORL za sistemsko terapijo, ki prav tako poteka tedensko, vendar samo na Onkološkem inštitutu Ljubljana:

- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (samo kandidati za sistemsko zdravljenje)

Ta konzilij sestavljajo internist – onkolog, radioterapevt in kirurg. Za predstavitev na njem je poleg že našete dokumentacije zahtevan tudi izvid krvnih preiskav, star največ teden dni (kompletna in diferencialna krvna slika, retenti, elektroliti, vključno s kalcijem, jetrnimi testi in albumini, endogenim očistkom kreatinina, c-reaktivnimi proteini).

Zdravljenje

Vse aktivnosti, povezane z zdravljenjem rakov glave in vratu, potekajo v terciarnih ustanovah. Kirurško zdravljenje poteka na:

- Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana
- Kliniki za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Kliniki za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor

Radioterapevtsko in sistemsko zdravljenje potekata samo na ustreznih oddelkih Onkološkega inštituta Ljubljana, večina ambulantno. Med zdravljenjem v naštetih ustanovah je bolnikom na voljo obravnava v specializiranih ambulantah (za terapijo bolečine, klinično prehrano, nego stom ipd.).

Sledenje

Program sledenja bolnikov z rakom glave in vratu po zdravljenju je prilagojen pričakovanemu razvoju bolezni. Upošteva dejstvo, da je 70 % ponovitev bolezni ugotovljenih v prvih dveh letih po zdravljenju, pri čemer je 80 % lokalnih/regionalnih ponovitev simptomatskih, medtem ko je 60 % sistemskih ponovitev asimptomatskih in ugotovljenih samo s slikovnimi preiskavami (8). Med programom sledenja se bolniki glede na indikacije vključujejo v različne rehabilitacijske programe (zobozdravstvena oskrba in rehabilitacija, rehabilitacija glasu, govora in požiranja, fizikalna rehabilitacija) in/ali so usmerjeni v specialistične ambulante (za terapijo bolečine, klinično prehrano, nego stom, socialno delo, avdiološko, oftalmološko idr.) oziroma prejmejo strokovna pomoč in svetovanje v prizadevanju, da bi opustili nezdrave razvade (kajenje, uživanje alkohola) v ustreznih centrih.

Bolnika pregleda tim, ki ga je zdravil:

- kirurg: samo operirani, operirani in pooperativno obsevani
- radioterapevt: primarno zdravljeni z obsevanjem s sistemsko terapijo ali brez nje
- izmenično kirurg in radioterapevt: operiranci na pooperativni sočasni kemoradioterapiji (prvi dve leti po zdravljenju, nato samo pri kirurgu)
- internist – onkolog: zdravljeni samo s sistemsko terapijo

Na prvi klinični pregled v okviru programa sledenja so bolniki naročeni 4 do 8 tednov po koncu zdravljenja. Nadaljnji pregledi so predvideni v naslednjih časovnih intervalih:

- leto 1: na 1 do 3 mesece
- leto 2: na 2 do 6 mesecev
- leto 3 do 5: na 4 do 6 mesecev

Po petem letu zadržimo v programu sledenja samo bolnike s povišanim tveganjem za nov primarni tumor, olfaktornim nevroblastomom in drugimi nevroendokrinimi tumorji, adenoidnocističnim karcinomom in sluzničnim melanomom (9). Te bolnike pregledujemo enkrat na leto.

Zaključek

Obravnava rakov glave in vratu mora biti centralizirana in usklajena oziroma mora slediti sodobnim smernicam s tega področja. To je še toliko bolj pomembno za države, kot je Slovenija, katerih majhnost je z gledišča možnosti za nabiranje izkušenj precejšnja omejitev. Samo v tem primeru bodo rezultati zdravljenja tudi v Sloveniji primerljivi z mednarodnimi.

Literatura

1. Strojan P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76–84.
2. Van Dijk BA, Gatta G, Capocaccia R, et al; RARECARE Working Group. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:783–96.
3. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:156–64.
4. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol* 2016;34:684–90.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. New York: Wiley Blackwell, 2018:18–50.
6. Fidler A, Aničin A, Didanović V, et al. Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem. *Onkologija* 2022;26:28–32.
7. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 2.2022, 2022.* (dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
8. Ng SP, Pollard C 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823–9.
9. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010;22:1–143.



ZGODNJI ZNAKI IN SIMPTOMI: VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA IN ZOBOZDRAVNIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKA S SUMOM NA RAKA GLAVE IN VRATU

asist. Luka Prodnik, dr. med., dr. dent. med.

KO za oralno in maksilofacialno kirurgijo

Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

E: luka.prodnik@kclj.si

Povzetek

Raki glave in vratu so raznovrstna skupina bolezni, med katere prištevamo maligne tumorje zgornjega dela dihalne in prebavne poti, žlez slinavk in vratu. Glede na lokalizacijo tumorja se simptomi in znaki bolezni razlikujejo, najpogosteje pa bolniki opisujejo težave pri žvečenju, govoru, dihanju, požiranju ali kot motnje sluha. Včasih je lahko prvi simptom raka glave in vratu čvrsta in neboleča zatrdlina na vratu. Zanj je značilna tudi prenesena bolečina, ki je posledica napredovanja rasti tumorja v globino in prizadetosti vej različnih možganskih živcev. Izbrani družinski zdravnik in osebni zobozdravnik naj bosta pozorna na simptome, ki jih navaja bolnik. Ob utemeljenem sumu naj opravi ta ustrezen klinični pregled ter bolnika pošlje na sekundarni oziroma terciarni nivo.

Ključne besede: težave pri žvečenju, težave pri požiranju, spremenjen govor, zatrdlina na vratu

Uvod

Raki glave in vratu so v celotni slovenski populaciji med vsemi raki na 7. mestu, med moškimi pa celo na 5. mestu. Najpogostejši so raki ustne votline, ustnega dela žrela in grla, medtem ko se drugje v predelu glave in vratu pojavijo redkeje (1). Glede na lokalizacijo tumorja se simptomi in znaki bolezni razlikujejo. Pomembno je, da izbrani osebni zobozdravniki in družinski zdravniki poznajo dejavnike tveganja za razvoj raka glave in vratu, njihove simptome in znake ter ob sumu bolnika pošljejo za nadaljnjo diagnostiko na specialistični nivo.

V nadaljevanju prispevka navajam zgodnje znake in simptome raka glave in vratu glede na anatomsko lokacijo.

Rak ustne votline

Leta 2019 sta za rakom ustne votline zbolela 102 človeka (1). V predel ustne votline prištevamo ustno dno, sprednji dve tretjini jezika, dlesen, lično sluznico in trdo nebo. V več kot 90 % gre za ploščatocelični karcinom celic ustne sluznice. Po podatkih Registra raka je okoli 70 % rakov ustne votline v stadiju, ko je rak že regionalno razširjen, kar pomembno vpliva na preživetje bolnikov (1). Bolniki z rakom ustne votline navajajo belkasto ali rdečkasto obarvan predel ustne sluznice, ki je palpatorno neboleč in nekoliko trši kot okolna sluznica. Lahko imajo nebolečo rano na sluznici, ki ne celi. Rakava sprememba je lahko v obliki rašče, ki je nad nivojem okolne sluznice. Bolniki lahko tožijo o slabem prilaganju snemne proteze, ki je bilo prej dobro. Lahko tudi navajajo, da se jim ne celi ekstrakcijska rana po odstranitvi zoba ali da se jim majejo zobje ob spremembi na sluznici. Opisujejo poslabšanje zadaha iz ust. Kasneje se pojavi slabše gibanje jezika in posledično spremenjen govor, motnje senzibilitete prizadetega predela in težje odpiranje ust. Pojavi se lahko prenesena bolečina predvsem po drugi in tretji veji trigeminusa. Pojavijo se bolečine ob hranjenju, bolniki izgubljajo telesno težo. Ob regionalnem napredovanju bolezni bolniki opažajo na vratu nebolečo, čvrsto zatrdlino. Osebni zobozdravnik in izbrani družinski zdravnik lahko ob kliničnem pregledu vidita in tipata induracijo ob levkoplakiji/eritroplakiji na sluznici. Rak ustne sluznice se lahko kaže kot ulkus, ki ne celi. Osebni zobozdravnik in izbrani družinski zdravnik morata biti pozorna na progresivno slabšanje majavosti zob ob mehko tkivni rašči, neceljenje

ekstrakcijske rane in na neprileganje predhodno ustreznih protetičnih nadomestkov. Slabše gibanje jezika z vidno/tipno induracijo na/v jeziku je znak napredovalega raka jezika. Progresivni trizmus lahko nakazuje lokalno zajetost žvečne miškulature. Ob preraščanju izvodil submandibularnih slinavk na ustnem dnu spredaj je mogoče tipati zastojne submandibularne slinavke na vratu. Prav tako se na vratu tipajo morebitni regionalni zasevki (2).

Rak ustnega žrela

Leta 2019 je za rakom ustnega žrela v Sloveniji zbolelo 117 ljudi (1). V ustno žrelo prištevamo zadnjo tretjino jezika, mehko nebo, tonzilo z nebniimi loki in stene orofarinksa. Tudi v ustnem žrelu je več kot 90 % rakov histološko ploščatoceličnih karcinomov. Bolniki z zgodnjimi stadiji raka ustnega žrela so lahko brez subjektivnih težav, kasneje opazijo rano na sluznici žrela, ki se ne celi. Zaradi slabše preglednosti ustnega žrela je lahko prvi simptom raka v tem predelu le občutek tujka v žrelu. Z rastjo raka se pojavi bolečina v predelu rasti tumorja in tudi prenesena bolečina, ki seva v srednje uho. Bolniki imajo vedno več težav s požiranjem, zato začnejo izgubljati telesno težo. Pojavi se spremenjen govor. Zaradi razpadanja raka se pojavi zadah iz ust. Lahko se pojavi mravljinčenje v predelu jezika in ustnega žrela, z zajetjem žvečnih mišic tudi težje odpiranje ust. Predvsem pri HPV-pozitivnih rakih ustnega žrela je lahko prvi simptom, ki ga bolnik opazi, palpatorno neboleča oteklina na vratu. Izbrani družinski zdravnik ali osebni zobozdravnik lahko vidita ulcerozno raščo z okolno induracijo v predelu nebnihih lokov, zadnje stene ustnega žrela ali mehkega neba, asimetrijo v predelu nebnihih lokov in tonzilarnih lož. Z običajno palpacijo je mogoče odkriti tudi induracijo na nivoju korena jezika in lateralne stene ustnega žrela. Ob palpaciji vratu je mogoče zatipati neboleče regionalne zasevke (3).

Rak grla

Za rakom grla je leta 2019 v Sloveniji zbolelo 106 ljudi (1). V 95 % je rak grla ploščatocelični karcinom. Okoli 60 % rakov grla se začne na glasilkah, 35 % rakov vznikne supraglotično, preostali se začnejo pod nivojem glasilk ali pa je njihov izvor ob postavitvi diagnoze nemogoče določiti. Pri raku glasilk je

prvi simptom sprememba glasu, ki jo opažajo bolnik in njegovi bližnji. Pojavi se občutek bolečega grla oziroma žrela. Z rastjo tumorja se pojavi bolečina pri požiranju in oteženo požiranje. Pojavi se prenesena bolečina v ušesu. V nadaljevanju bolezni ima bolnik dispnejo, spremlja jo lahko kašelj s krvavo obarvanim izpljункom ali pa so v izpljunku delci tkiva. Prisoten je zadah. Bolnik na vratu opaza palpatorno nebolečo rezistenco, ki je regionalni zasevek. Ob napredovanju bolezni bolnik izgublja telesno težo. Vešč družinski zdravnik lahko ob večjem tumorju glotisa in supraglotisa sam tumor opazi indirektoskopsko, pogosteje pa je mogoče videti in tipati čvrsto in nebolečo rezistenco na vratu (4).

Rak spodnjega žrela

Leta 2019 je v Sloveniji za rakom spodnjega žrela zbolelo 45 ljudi (1). V 95 % gre histopatološko za ploščatocelični karcinom. Zaradi lokalizacije rak spodnjega žrela v začetku poteka klinično nemo. Vratni zasevki se pojavijo hitro v poteku bolezni in so v 50 % prvi simptom raka spodnjega žrela. Z rastjo tumorja bolniki opisujejo občutek tujka v žrelu, bolečine pri požiranju in bolečino, ki jo projicirajo v srednje uho. Kasneje se disfagija progresivno slabša, bolniki izgubljajo telesno težo. Z zajetostjo grla se pojavi hripavost. Lahko se pojavijo tudi hemoptize in halitoza. Družinski zdravnik ob običajnem kliničnem pregledu običajno ne ugotovi sprememb sluznice, ker je spodnje žrelo indirektno slabo pregledno. Pogosteje je mogoče videti in tipati čvrsto in nebolečo rezistenco na vratu (5).

Rak žlez slinavk

Rak velikih žlez slinavk se je v Sloveniji leta 2019 pojavil pri 18 ljudeh, od tega v 14 primerih v obušesnih slinavkah (1). Običajno bolniki opisujejo oteklino, ki je v ustni votlini pokrita z normalno sluznico ali v primeru obušesne in podčeljustne slinavke z normalno kožo. Kasneje v razvoju oteklina pred uhljem lahko opazijo asimetrijo obraza. Bolniki imajo lahko tudi dolgotrajne obrazne bolečine. Ob dolgotrajnem poteku se lahko pojavijo oteklina na vratu in rane na sluzničnem oziroma kožnem pokrovu. Izbrani družinski zdravnik lahko opazi palpatorno neboleč tumor pred uhljem ali pod spodnjo čeljustnico, parezo obraznega

živca. Izbrani osebni zobozdravnik v ustni votlini lahko opazi palpatorno nebolečo oteklino, ki je pokrita z intaktno sluznico in nima dentalne vnetne etiologije (6).

Rak nosnega žrela

Za rakom nosnega žrela je leta 2019 v Sloveniji zbolelo 12 ljudi. Več kot 90 % teh bolnikov je imelo postavljeno diagnozo že ob regionalni razširjenosti bolezni (1). Običajno je palpatorno neboleča oteklina na vratu posteriorno od mišice obračalke glave prva sprememba, ki jo bolnik opazi. Navajajo tudi neprehodnost nosu in krvavitev iz nosu, slabšanje sluha, tinitus, bolečine v ušesih, dvojne slike. Izbrani osebni zdravnik zatipa palpatorno nebolečo oteklino v V. vratni regiji. Opaža neprehoden nos z epistakso ali brez nje, znake vnetja srednjega ušesa (7).

Rak nosne votline, srednjega ušesa in obnosnih votlin

Za rakom nosne votline in srednjega ušesa je leta 2019 zbolelo 13 ljudi, za rakom obnosnih votlin pa 14 ljudi (1). Bolniki se običajno pritožujejo nad pogostimi epizodami neprehodnega nosu, ki so običajno enostranske. Ob tem navajajo pogost izcedek ali krvavitev iz nosu. Od simptomov opisujejo še dvojni vid, enostransko proptozo, bolečine v ušesih in sinusih, občutek polnosti ušesa, slabše gibanje obraza na eni strani, majavost zob v zgornji čeljusti in slabšanje voaha. Izbrani družinski zdravnik opaža znake, podobne sinusitisu, ki pa so običajno enostranski in vztrajajo kljub ustreznemu zdravljenju. V ustih je mogoče videti oteklino v vestibulumu zgornje čeljustnice in majavost zob v tem predelu. Ob napredovanju raka je mogoče opaziti deformiran nos, enostransko proptozo, diplopijo in izpade po možganskih živcih (8).

Zaključek

Raki glave in vratu so v slovenski populaciji med vsemi raki na 7. mestu, pri moških celo na 5. mestu. Gre za zelo raznoliko skupino bolezni, zato so simptomi in znaki različni glede na lokacijo, včasih pa se tudi prekrivajo. Približno polovica

rakov glave in vratu so raki ustne votline in ustnega žrela, ki so praviloma lažje dostopni za klinični pregled na primarnem zdravstvenem nivoju. Kljub temu je kar 70 % teh rakov diagnosticiranih v stadijih, ko se je bolezen že razširila v regionalne bezgavke. Preživetje pri bolnikih z regionalnim progresom bolezni je približno 50 % nižje kot pri tistih, ki imajo lokalno omejeno bolezen. Potrebno je redno izobraževanje zdravstvenih delavcev na primarni ravni in ozaveščanje laične javnosti z namenom, da bi večji delež teh rakov odkrili v zgodnjih stadijih in bolnikom s tem povišati preživetje ter kakovost življenja po zdravljenju raka.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
3. <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
4. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Laryngeal cancer treatment. January 23, 2020. (dosegljivo na: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/laryngeal-treatment-pdq>)
5. Sanders O, Pathak S. Hypopharyngeal cancer. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2022. (dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567720/#!po=61.1111>)
6. <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/salivary-gland-treatment-pdq>
7. https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq#_129_toc
8. Jackson RT, Fitz-Hugh GS, Constable WC. Malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses: a retrospective study. *Laryngoscope* 1977;87:726–36.



KDAJ SE MUDI: URGENTNA STANJA PRI RAKU GLAVE IN VRATU

doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med.

Klinika za ORL in CFK, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

E: ales.groselj@kclj.si

Povzetek

Nujna stanja pri bolnikih z rakom glave in vratu se lahko pojavijo kadarkoli med boleznijo. Lahko so vzrok obiska pri zdravniku še pred začetkom obravnave ali nastopijo še leta po koncu zdravljenja. Znaki in simptomi se razlikujejo v poteku zdravljenja, skoraj vedno jih spremlja bolečina. Nezdravljeni rak glave in vratu lahko privede do življenjsko ogrožajočih stanj, predvsem zapore dihalnih poti in/ali krvavitve.

Ključne besede: rak glave in vratu, krvavitev, traheotomija, dihalna stiska, urgentna stanja

Oskrba dihalnih poti

Zapora dihalnih poti zahteva urgentno obravnavo, zato je pred začetkom zdravljenja smiselno oceniti tveganje za ogroženost dihalnih poti in jih oskrbeti, še preden bi bolezen napredovala. Traheotomija je pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu tako pogosto potrebna še pred začetkom zdravljenja. Poleg zapore dihalnih poti bolnike ogrožajo tudi aspiracijske pljučnice. Letna incidenca klinično pomembnih aspiracij pri bolnikih z rakom glave in vratu je 15-odstotna, večina teh bolnikov potrebuje hospitalizacijo (1). Z namenom sistematičnega pregleda potrebnih urgentnih postopkov smo dihalne poti pri bolnikih z rakom glave in vratu razdelili v nezavarovane in zavarovane.

Nezavarovana dihalna pot

Še neugotovljeni rak glave in vratu lahko povzroči zaporo dihalnih poti bodisi zaradi velikosti tumorja bodisi paralize glasilk še pred nastopom drugih simptomov. Najpogostejši znak zapore dihalnih poti je stridor.

Pri stabilnih bolnikih je potrebna hitra diagnostična obravnava za določitev mesta in obsega obstrukcije. Fleksibilna fiberoptična endoskopija (FFE) zgornjih dihal je direktna metoda prikaza morebitne zapore, ki jo lahko dopolnimo še s preiskavo CT (2). Oskrba stabilnega bolnika z nezavarovano dihalno potjo in obstrukcijo dihanja vključuje namestitev bolnika v položaj, v katerem se najbolj udobno počuti. Dodatek kisika je lahko koristen, vendar je treba biti previden, če je dihalni zapori pridružena še nekompenzirana kronična obstruktivna pljučna bolezen. Bronhodilatatorji in kortikosteroidi sicer ne bodo razrešili obstrukcije, vendar lahko začasno izboljšajo dihanje. Neposreden prikaz dihalnih poti s FFE omogoča oceno varnosti in izvedljivosti transoralne intubacije kot najprimernejšega načina takojšnjega zavarovanja dihalnih poti. Laringealne maske niso priporočljive, saj je anatomija zaradi tumorja spremenjena, hkrati lahko ob uvajanju sprožimo krvavitev iz tumorja in zatekanje krvi v spodnja dihala. V primerih, ko oralna intubacija ni mogoča zaradi trizmusa ali mase tumorja, je bolnika treba intubirati transnazalno s pomočjo fiberendoskopa. Vendar tovrstna intubacija zahteva ustrezno opremo in dovolj izkušenj. Uspešna intubacija je pogoj za formiranje traheostome v kontroliranih razmerah (3).

Če intubacija ni mogoča ali je neuspešna, je treba dihalno pot zagotoviti s krikotiroidotomijo (konikotomijo) ali traheotomijo. Traheotomijo v teh primerih naredimo v budnem stanju v lokalni anesteziji v operacijskih prostorih. Kadar bolnik ne diha in ga ni mogoče predihavati ter intubirati, je najhitrejši način zagotovitve dihalne poti urgentna konikotomija. Rez kože naj poteka v vertikalni smeri, da zmanjšamo možnost krvavitve iz sprednjih jugularnih ven. Sapnik in grlo sta lahko zaradi tumorja premaknjena iz sredinske linije, zato si lahko za določitev položaja sapnika pomagamo z iglo in injekcijsko brizgo, napolnjeno s fiziološko raztopino. Ob negativnem tlaku se bodo v brizgalki pojavili zračni mehurčki po vstopu igle v dihalne poti (4). Transtrahealna kateterizacija je postopek, ki ga lahko izvedemo ob neuspešni konikotomiji ali traheotomiji (5).

Zavarovana dihalna pot

Dihalno pot zavarujemo s traheostomo. O začasni traheostomi govorimo, ko ima bolnik še ohranjeno grlo in traheostomo potrebuje za nemoteno dihanje ali preprečitev aspiracij. Stalna traheostoma pomeni, da je grlo odstranjeno in sapnik prišit na kožo vratu. Kljub temu se tudi pri bolnikih s traheostomo lahko razvijejo življenje ogrožajoča stanja, kot so krvavitve ali izpad kanile, ki jim lahko sledi zapora zgornjih dihal in smrt. Pri kar dveh tretjinah bolnikov s traheostomo se pojavijo tudi pozni zapleti, kot so granulacije v predelu traheostome, traheomalacija, traheoinominatna ali traheoezofagealna fistula, aspiracije in pljučnice (6). V sklopu urgentne obravnave je pomembno prepoznati takšne zaplete.

Ob izpadu kanile se začasna traheostoma lahko zapre v nekaj urah, zato je kanilo treba vstaviti v najkrajšem možnem času. Kadar prvotne kanile zaradi zožitve ne moremo vstaviti, traheostomo bodisi dilatiramo ali vstavimo manjšo kanilo. Začasna rešitev je lahko tudi endotrahealni tubus. Sluznični čepi lahko zamašijo kanilo, zato ima večina zamenljiv notranji del, ki ga odstranimo in očistimo (3).

Za varno obravnavo laringektomiranih bolnikov je potrebno razumevanje spremenjenje anatomije in fiziologije dihanja. Bolniki običajno kanile ne potrebujejo, saj je sapnik v celotnem obodu prišit na kožo vratu. Na zadnji steni sapnika imajo lahko prek traheoezofagealne fistule vstavljeno govorno protezo. Kadartak bolnik potrebuje predihavanje, ga je treba intubirati skozi traheostomo.

Večina laringektomiranih bolnikov nujno obravnavo potrebuje zaradi zapletov v predelu stome ali govorne proteze. Dihanje skozi nos po laringektomiji ni mogoče, zato je relativna vlažnost vdihanega zraka v začetnem delu sapnika premajhna. Posledično pride do izsušitve respiratornih sekretov in oblikovanja trdih krust v začetnem delu sapnika, ki lahko povzročijo zaporo dihanja. V teh primerih v sapnik lahko vbrizgamo majhno količino fiziološke raztopine in poskušamo odstraniti obloge z aspiracijo. Izpad govorne proteze je prav tako nujno stanje, ker vodi v aspiracije prek nezavarovane traheoezofagealne fistule. Ponovna vstavev govorne proteze zahteva določene izkušnje, zato v sklopu nujne obravnave bolnikom predvsem zavarujemo dihalno pot z vstavitvijo kanile z mešičkom (3).

Krvavitve

Pri bolnikih z rakom glave in vratu lahko pride do življenje ogrožajočih krvavitev. Krvavitve se pojavijo iz tumorja, še pogosteje so posledica zdravljenja. Najpogostejši vzrok množične krvavitve je slabo celjenje po kirurškem ali obsevalnem zdravljenju. K slabemu celjenju še dodatno prispevajo podhranjenost, slaba prekrvavitev tkiv in vnetja (3).

Pred množično arterijsko krvavitvijo se običajno pojavi kratkotrajna opozorilna krvavitev. A ta lahko daje zdravniku lažen občutek varnosti. V teh primerih je potrebna ustrezna diagnostika, ki vključuje tako preiskavo CT kot tudi CT angiografijo za ugotovitev mesta krvavitve. Z metodami, ki jih izvedejo interventni radiologi, lahko krvavitve tudi zaustavimo in preprečimo katastrofalne dogodke (7).

Dodatno težavo predstavljajo krvavitve iz ust, žrela ali grla ob nezavarovani dihalni poti. Šele po zavarovanju dihalne poti lahko bolnika tamponiramo z žrelno tamponado. V primerih, ko ima bolnik že traheostomo, je treba pred tamponado vstaviti kanilo z mešičkom, ki ga napihnemo, da preprečimo aspiracijo krvi. Tveganje za aspiracijo je majhno pri laringektomiranih bolnikih, vendar tudi njim ob množični krvavitvi vstavimo kanilo z mešičkom. Tako oskrbljeni bolniki potrebujejo nadaljnjo obravnavo izkušenih kirurgov glave in vratu in/ali interventnih radiologov.

Druga nujna stanja

Poleg urgentnih stanj, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje, bolniki z rakom glave in vratu poiščejo nujno medicinsko pomoč tudi zaradi drugih resnih stanj, povezanih z boleznijo.

Tako kot drugi onkološki bolniki imajo tudi bolniki z rakom glave in vratu povečano tveganje za razvoj trombembolije. Težave pri požiranju povečajo tveganje za razvoj aspiracijske pljučnice. Večina bolnikov ima bolečine, ki so lahko posledica napredovanja onkološke bolezni ali zdravljenja. Nujno medicinsko pomoč poiščejo predvsem tisti, ki bolečine ne morejo obvladovati s predpisano analgetično terapijo. Izguba telesne teže več kot 5 % je prisotna že pri četrtini bolnikov z zgodnjim rakom glave in vratu. Dodatno se hranjenje poslabša med zdravljenjem, zato imajo številni bolniki med zdravljenjem nazogastrične hranilne cevke ali začasno gastrostomo. Težave s hranilnimi cevkami so pogost vzrok obiska v centrih nujne medicinske pomoči (3).

Razumevanje kompleksnosti težav, ki se pojavljajo pri bolnikih z rakom glave in vratu od začetka do poznega obdobja po koncu zdravljenja, je nujno za njihovo učinkovito in varno obravnavo.

Literatura

1. Xu B, Boero IJ, Hwang L, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2015;121:1303–11.
2. Caranci F, Brunese L, Reginelli A, et al. Neck neoplastic conditions in the emergency setting: role of multidetector computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:443–8.
3. Son E, Fuller CD, Gross ND. Head and neck oncologic emergencies. In: Todd KH, Thomas CR (eds): *Oncologic Emergency Medicine: Principles and Practice*. Springer International Publishing, 2016:247–58.
4. Chin BS, Sabin S, Erickson A, et al. Emergency tracheostomy for advanced head and neck tumor. *J Surg Oncol* 1998;67:49–51.
5. Standley TD, Smith HL. Emergency tracheal catheterization for jet ventilation: a role for the ENT surgeon? *J Laryngol Otol* 2005;119:235–6.
6. Arola MK. Tracheostomy and its complications. A retrospective study of 794 tracheostomized patients. *Ann Chir Gynaecol* 1981;70: 96–106.
7. Mazumdar A, Derdeyn CP, Holloway W, et al. Update on endovascular management of the carotid blowout syndrome. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:271–81.



DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI RAKU GLAVE IN VRATU

Miha Ložar, dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo in kirurgijo glave in vratu

UKC Maribor

E: lozarmih@gmail.com

Povzetek

Diagnostična obravnava raka glave in vratu se pogosto začne na primarni ravni pri osebem zdravniku ali zobozdravniku. V sekundarni ali terciarni ustanovi nato izpeljemo postopek za določitev razširjenosti bolezni in patološki tip raka, ki je v več kot 90 % ploščatocelični karcinom. Standardizirani postopek in celovita obravnava bolnika sta izhodišče za optimalno načrtovanje zdravljenja.

Ključne besede: diagnostika, rak glave in vratu

Uvod

Prvi korak k diagnozi raka glave in vratu se navadno začne v ambulanti družinskega zdravnika ali zobozdravnika, kamor bolniki prihajajo s simptomi bolečine v žrelu in ustni votlini, hripavega glasu, oteženega požiranja, spremembe ali razjede vidnih sluznic ali tipnih oteklin na vratu. Pogosto se ti simptomi prekrivajo z akutnimi infektivnimi obolenji, kot so angina, aftozni stomatitis, akutni limfadenitis in akutni laringitis. Ob sumu na maligno obolenje je potrebna čimprejšnja napotitev k specialistu. Stadij bolezni ob postavitvi diagnoze je eden glavnih napovednih dejavnikov preživetja ter določa možnosti zdravljenja (1).

Diagnostični postopek

V sekundarnem ali terciarnem centru izvedemo diagnostični postopek, čigar cilj je kvalitativna (patološka) in kvantitativna (zamejitvena) diagnoza ter nato izbira optimalnega načina zdravljenja glede na vrsto in napredujevalost raka ter bolnikove zmožnosti. Glede na klinične in radiološke najdbe tumor klasificiramo v skladu z 8. izdajo UICC (TNM) Tumor Staging Manual.

Ob kliničnem pregledu vzamemo natančno anamnezo, ki vključuje podatek o kajenju in uživanju alkohola, socialno anamnezo, komorbiditetah ter predhodnih rakavih obolenjih. Odvzamemo lahko tudi biopsijo tumorja, kadar je ta dosegljiv in biopsija ne zabriše meje bolezni ali poslabša prognoze (2).

Pregled primarnega tumorja

Oceno velikosti in napredujevalosti primarnega tumorja napravimo s kliničnim pregledom, ki ga dopolnimo z endoskopskim in/ali rigidnim endoskopskim pregledom v splošni (redko tudi topikalni) anesteziji. Pri metastazi na vratu neznanega izvora napravimo panendoskopijo v splošni anesteziji. Ta vključuje endoskopijo nosu in epifarinksa, direkoskopijo ustne votline, žrela in grla, ezofagoskopijo in traheobronhoskopijo.

Za oceno lokalne napredujevalosti tumorja je potrebna tudi preiskava CT s kontrastnim sredstvom. Izjemoma slikanja CT ne opravimo pri tumorjih cT1 ustne votline, glotisa tonzile ali žleze slinavke. Preiskavo MR napravimo pri tumorjih nosu in obnosnih votlin, tumorjih sprednje in lateralne možganske baze, tumorjih nazofarinksa in lokalno napredujevalih ali recidivnih tumorjev

žlez slinavk. Pri raku neznanega izvora z metastazami na vratu je priporočena preiskava PET-CT.

Regionalna zamejitev

Prva preiskava za regionalno zamejitev bolezni je palpacija vratu ob kliničnem pregledu. Ultrazvok vratu je poceni in hitra začetna preiskava za oceno bezgavk na vratu ter za tumorje žlez slinavk. Omogoča nam zelo dobro označitev povrhnjih mehkih tkiv vratu ter je nepogrešljiv pripomoček za slikovno vodeno biopsijo (3). Pri metastazah stadija N2–N3 je priporočljiva zamejitev s preiskavo CT/MR s kontrastnim sredstvom ali PET-CT.

Kadar ima bolnik na vratu klinično sumljivo bezgavko brez vidnega primarnega tumorja, napravimo tankoigelno biopsijo, ob neuspeli preiskavi pa debeloigelno ali odprto biopsijo. Odprto biopsijo napravimo le, če biopsiji sledi kirurško zdravljenje. Tankoigelna biopsija je indicirana tudi v diagnostiki tumorjev žlez slinavk na vratu.

Sistemska zamejitev

Za odkrivanje oddaljenih metastaz bolnikom napravimo preiskavo CT ali rentgenski pregled prsnega koša, ultrazvok ali CT abdomna ali pa PET-CT. Rentgenski pregled prsnega koša je priporočen le pri nizkem bremenu bolezni na vratu, v mednarodnih smernicah pa je popolnoma opuščen. PET-CT ima višjo občutljivost za odkrivanje oddaljenih metastaz ter sinhronih primarnih tumorjev kot CT s KS (4, 5).

Dodatne preiskave

Za načrtovanje optimalnega zdravljenja je poleg objektivnih parametrov raka potrebna tudi celovita ocena bolnikovega stanja. V to zajamemo njegove pridružene bolezni, kronološko in biološko starost, stanje zmogljivost (angl. performance status) ter prehranjenost. Potreben je tudi pregled zobovja z načrtovanjem sanacije ali ekstrakcijo kariotičnih zob pred morebitnim obsevanjem.

Patološka diagnoza

Kvalitativna diagnoza tumorja je v domeni patologa. Tip tumorja določi v skladu z veljavno klasifikacijo tumorjev glave in vratu WHO. Več kot 90 % rakov glave in vratu je ploščatoceličnih karcinomov. Poleg patološkega tipa opisujemo tudi velikost, globino invazije (tumorji ustne votline), tip rasti (infiltrativna ali ekspanzivna), stanje kirurških robov, perinevralno in perilimfatično invazijo ter stanje bezgavk z oceno preraščanja kapsule (6).

Poleg histološke opredelitve se pri ploščatoceličnem karcinomu rutinsko uporabljajo tudi imunohistokemične preiskave:

- na protein p16, ki je marker okužbe s HPV pri tumorjih orofarinksa
- na prisotnost DNK-molekule virusa Epstein-Barr pri tumorjih nazofarinksa
- na stopnjo ekspresije proteina PD-L1 pri sistemsko napredovalih ali rekurentnih PCC glave in vratu

Vse omenjene histološke značilnosti so pomembne pri odločanju o morebitnem adjuvantnem zdravljenju ter oceni tveganja za ponovitev bolezni (7).

Zaključek

Omenjene diagnostične preiskave so povzete po najnovejših smernicah NCCN, ESMO in slovenskih priporočilih za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu. Standardiziran postopek in celovita obravnavna bolnika sta izhodišče za optimalno načrtovanje zdravljenja.

Literatura

1. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and neck cancers, version 1.2022. *J Nat Compr Cancer Netw* 2022;20:224–34.
2. Strojan P, Aničin A, Azarija J, idr. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76–84.
3. López F, Mäkitie A, de Bree R, et al. Qualitative and quantitative diagnosis in head and neck cancer. *Diagnostics* 2021;11:1526.
4. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, et al. Head-to-head comparison of chest X-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18 F-FDG PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal, and laryngeal cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1919–24.

5. Kim Y, Roh JL, Kim JS, et al. Chest radiography or chest CT plus head and neck CT versus ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of distant metastasis and synchronous cancer in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019;88:109–14.
6. Ferlito A, Boccato P, Shaha AR. The art of diagnosis in head and neck tumors. *Acta Oto-Laryngol* 2001;121:324–8.
7. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1462–75.



NAČELA ZDRAVLJENJA RAKA GLAVE IN VRATU

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: pstrojan@onko-i.si

Povzetek

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

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

Uvod

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

Zdravljenje

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

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

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

Lokalno napredovali tumorji, ki so operabilni

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

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

Lokalno napredovali tumorji, ki so neoperabilni

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

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

Sistemska razširjena bolezen (M1)

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

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

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

Prognoza

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

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

Zaključek

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

Literatura

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

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



KIRURGIJA: TUMORJI USTNE VOTLINE, ŽRELA IN GRILA

prim. Vojko Didanovič, dr. med.

Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo

Univerzitetni klinični center Ljubljana

E: vojko.didanovic@gmail.com

Povzetek

Rak ustne votline, žrela in grla ni med najpogostejšimi raki v Sloveniji, zagotovo pa je med tistimi, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja in umiranja.

Z izjemo raka zgornjega žrela in HPV-pozitivnega raka ustnega žrela je kirurgija pomembna modaliteta zdravljenja, ki pri veliki večini bolnikov določa tako preživetje kot tudi kakovost življenja. Zato so kirurgi, ki se usmerjeno ukvarjajo z zdravljenjem raka glave in vratu, pomembni člani onkoloških timov.

Tudi po več kot 100 letih od nastanka temeljev sodobne onkološke kirurgije glave in vratu ima kirurgija svoje omejitve, kot so narava in razsežnost bolezni, bolnikovo splošno zdravstveno stanje, znanje in izkušnje kirurškega tima, pripravljenost/sposobnost bolnika na sodelovanje v predlaganem kirurškem zdravljenju, tehnološke zmožnosti zdravstvenih ustanov, ki se ukvarjajo s kirurgijo glave in vratu, zdravstveni sistem ter bolnikovo okolje, ki se mora vključiti v resocializacijo teh bolnikov po končanem zdravljenju.

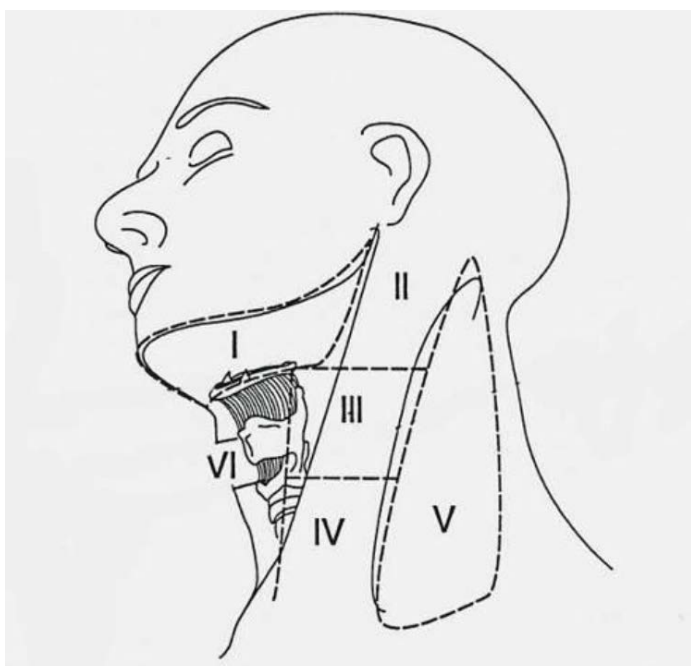
Ključne besede: rak glave in vratu, kirurgija glave in vratu, karcinom, rekonstruktivna kirurgija, ohranitvena kirurgija

Nekaj splošnih konceptov v kirurgiji glave in vratu

Kirurgija je pomembna modaliteta zdravljenja raka glave in vratu. Izjema sta rak zgornjega žrela in HPV-pozitivni rak ustnega žrela. Onkološki konzilij določi stadij bolezni ter način zdravljenja na podlagi priporočil za obravnavo rakov glave in vratu v Sloveniji, ki so bila posodobljena leta 2021 (1).

Ploščatocelični karcinom predstavlja 90 % rakov glave in vratu, lokalno in regionalno bolezen pa zdravimo kirurško. Pri bolnikih z dokazanimi zasevki na vratu vedno odstranimo bezgavke. Poseg imenujemo modificirana radikalna disekcija bezgavk na vratu (MRND).

Slika 1 prikazuje regije leve strani vratu (3).



Slika 1. Regije leve strani vratu, označene z rimskimi številkami.

Če s slikovno diagnostiko zasevkov v regionalnih bezgavkah ne odkrijemo in je verjetnost, da so kljub temu prisotni, dovolj velika, opravimo selektivno izpraznitev bezgavčnih regij na vratu ali pregled varovalne bezgavke (2).

Zmanjšanje števila odstranjenih bezgavk in ohranitev nelimfatičnih (mišice, živci, žile) struktur na vratu, bistveno pripomore k boljši funkcionalnosti ramenskega obroča in zmanjšanju morbiditete operacije na vratu.

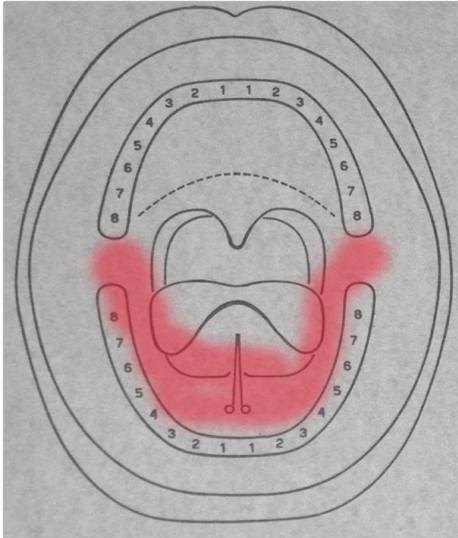
Razvoj rekonstruktivnih tehnik je znatno izboljšal kakovost življenja po kirurškem zdravljenju. Poskusi rekonstrukcij obraznih delov z avtolognimi tkivi, protezami, epitezami in obturatorji so stari kot človeštvo, sodobna rekonstruktivna kirurgija pa je dobila zagon v začetku 80 let prejšnjega stoletja z začetki mikrovaskularnega prenosa tkiva. Ta omogoča, da iz oddaljenega dela telesa takoj po odstranitvi tumorja v predel defekta prenesemo velike količine različnih tkiv: kožo, podkožje, mišico, kost, črevo in podobno.

Kakovost življenja bolnikov v prvi vrsti določa odstranitev tumorja v celoti (R0-resekcija). Čeprav je v nasprotju s koncepti ohranitvene kirurgije, ki težijo k čim manjši invazivnosti, ohranitvi neprizadetih struktur, hitrem pooperativnem okrevanju, krajši hospitalizaciji, čim prejšnji rehabilitaciji, aktivaciji in povrnitvi v čim bolj normalno življenje, je radikalnost nujna (3). Seznam tehničnih pripomočkov, ki so nam pri posegu v pomoč, postaja vse daljši (intraoperativna slikovna diagnostika, navigacija, endoskopi, mikroskop, laserji, radiofrekvenčni nož, intraoperativni prikaz tumorja in tako dalje). Ker pa pripomočki žal niso enostavno dosegljivi, je smiselno, da se bolniki zdravijo v specializiranih centrih, ki tako kirurgijo in tehnologijo lahko zagotavljajo.

Kirurško zdravljenje raka ustne votline in ustnega žrela

Kirurško gledano sta rak ustne votline in rak ustnega žrela sorodni bolezni. Ker gre za sosednji anatomski regiji, ki sta med seboj dogovorno ločeni, se večina napredovalih tumorjev iz ene lokalizacije hitro razširi tudi v sosednjo. Zato ne glede na začetno mesto nastanka tumorja za zdravljenje uporabljamo enake pristope.

Zanimivo je, da 80 % rakov ustne votline nastane v predelu ustnega dna, ki ga prikazuje slika 2, kar je neposredna posledica dolgotrajnega toksičnega delovanja kokarcinogenov alkohola in tobaka v bazenu sline na ustnem dnu.



Slika 2. 80 % rakov ustne votline najdemo v predelu ustnega dna (označeno z rdečo barvo), kjer se zadržuje slina s karcinogeni alkohola in tobaka.

Zato moramo biti na to območje, ki je ob pregledu enostavno dosegljivo, še posebno pozorni: pri kliničnem pregledu ustne votline in žrela je treba jezik ne le pritisniti navzdol, ampak ga tudi dvigniti, ustno votlino in žrelo pa je treba tudi pretipati.

Pristop do tumorja

Prva odločitev, ki jo kirurški tim mora sprejeti pri operaciji raka ustne votline in ustnega žrela, je način dostopa do tumorja. Odločiti se moramo:

- Ali bomo naredili kožni rez na obrazu?
- Kako bomo med posegom nadzirali pomembne strukture (žile, živci)?
- Kako bomo kontrolirali 3D-širjenje tumorja in ga odstranili v prostoru z ustreznimi kirurškimi robovi?
- Katere strukture bomo prekinili/odstranili za lažji dostop do tumorja (na primer čeljust, ustnico)?
- Kako bomo rekonstruirali prekinjene strukture (kosti, živci)?
- Kako bomo rekonstruirali nastali defekt mehkih in trdih tkiv?
- Kako bomo zaprli nastale povezave med telesnimi predeli (na primer ustna votlina–vrat, ustna votlina–nos/obnosne votline)?

Najpogostejši pristopi, ki jih uporabljamo na Kliničnem oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo v UKC Ljubljana, so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz osnovnih kirurških pristopov do ustne votline in ustnega žrela ter njihova uporabnost

Ime pristopa	Lokalizacija tumorja	Preglednost/dostopnost
IOE	začetni tumor kjerkoli v ustni votlini in orofarinksu	omejena resekcija in rekonstrukcija
pull through	začetni tumor v srednjem delu ustne votline	ozko polje, slaba preglednost, težek dostop za šivanje
lip split-mandibula swing	večji tumor v zadnjem delu ustne votline in ustnem žrelu	široko polje, dobra kontrola struktur, resekcije in rekonstrukcije
lingval drop	vsi večji tumorji kjerkoli v ustni votlini in ustnem žrelu	odlična preglednost in kontrola resekcije ter zapiranja rane
segmentalna mandibulektomija (commando op)	večji tumorji s prizadetostjo kostnine	dobra preglednost in kontrola resekcije
degloving	srednje veliki tumorji zgornje čeljustnice, ki ne zahtevajo dela v orbiti	ni brazgotin na obrazu, dobra preglednost obojestransko do nivoja infraorbitalnih robov
Weber-Fergusson	večji tumorji zgornjega dela ustne votline in srednjega dela obraza	delo na eni strani obraza z lateralno ekstenzijo tudi v predelu ličnice; omogoča delo v orbiti in na lobanjski bazi

Večino defektov po ablaciji tumorjev ustne votline in ustnega žrela, ki jih dobimo s širokimi pristopi, je treba rekonstruirati. Nadomestiti moramo volumen tkiva, ki smo ga odstranili, ter zapreti povezave z vratom, zunanostjo, nosom in obnosnimi votlinami. Taka rekonstrukcija omogoči zgodnje hranjenje (14 dni), govorjenje in nadaljevanje zdravljenja.

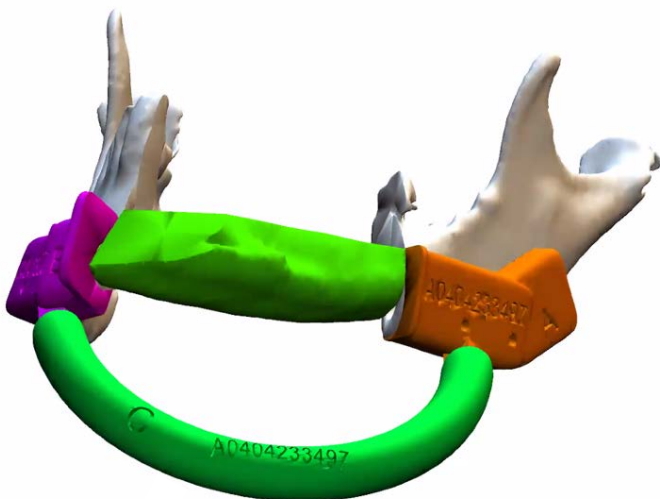
Poseben izziv so bolniki s kostnimi defekti. Kostna rekonstrukcija zagotavlja dolgoročno stabilnost in položaj tkiv, simetrijo, podporo mehkim tkivom, okluzijo ter omogoča zobno-protetično rehabilitacijo.

Da zagotovimo vse to, pričakovane resekcije trdih delov ter njihovo rekonstrukcijo natančno načrtujemo – opravimo tako imenovano virtualno kirurgijo. To pomeni, da s pomočjo računalniških programov natančno planiramo območja osteotomij, tako obraznega skeleta kot kosti, s katero bomo opravili rekonstrukcijo (na primer fibula, krista iliaka). Virtualno si pripravimo tudi kirurška orodja, ki jih steriliziramo ter z njimi opravimo poseg.

Sliki 3 in 4 prikazujeta primer virtualne kirurgije: resekcija spodnje čeljustnice in rekonstrukcija z mikrovaskularnim režnjem iz medenice ter ustrezna kirurška orodja.



Slika 3. Računalniško simulirano prekrivanje spodnje čeljustnice z medenico



Slika 4. Računalniški model rekonstrukcije defekta spodnje čeljustnice z mikrovaskularnim prenosom črevnice

Kirurško zdravljenje raka grla in spodnjega žrela

Prognostično gledano sta rak grla in spodnjega žrela različni bolezni, ki pa imata sorodne kirurške pristope in posledice kirurškega zdravljenja na govor, dihanje in požiranje. V nasprotju z rakom ustne votline in ustnega žrela je tukaj prikaz in pristop do tumorja otežen, kot tudi prepoznavna, diagnostična obdelava in kirurška terapija.

Pri odstranjevanju majhnih in srednje velikih tumorjev s transoralnim pristopom se je v zadnjih 20 letih mikroskopu pridružil še laser, v nekaterih centrih tudi robot. Taka odstranitev je onkološko varna, manj travmatična za bolnika ter omogoča hitrejšo rehabilitacijo govora in hranjenja.

Pri velikih tumorjih, ki niso dosegljivi transoralni ablaciji in zahtevajo poseg na vratu ali rekonstrukcijo, opravimo odprto operacijo grla in žrela. Cilj operacije je odstraniti maligno bolezen in hkrati ohraniti funkcije govora, dihanja in požiranja.

Embrionalni razvoj in posledična ‚kompartimentalizacija‘ grla nam omogoča onkološko in funkcionalno delitev grla v vertikalni in horizontalni smeri. Tumorje lahko zato glede na prizadetost njegovih različnih delov onkološko varno odstranimo po kompartmentih in tako ohranimo funkcijo. Pri najbolj obsežnih tumorjih moramo odstraniti celotno grlo in žrelo ter dihalno in prebavno pot vzpostaviti z rekonstrukcijo in prenosom tkiva iz drugih predelov, govor pa omogočiti s pomočjo govorne proteze, elektrolarinksa ali govora iz požiralnika.

V tabeli 2 so prikazani operativni posegi na grlu in žrelu glede na razsežnost odstranjenih struktur in posledice za govor, dihanje in požiranje.

Tabela 2. Operativni posegi na grlu in žrelu glede na razsežnost odstranjenih struktur in posledice za govor, dihanje in požiranje

Vrsta posega	Govor	Požiranje	Dihanje
hordektomija	da	da	da
parcialna vertikalna laringektomija	da	da	da
parcialna horizontalna laringektomija	da	da	da
razširjena supraglotična laringektomija	da	lahko moteno (aspiracije)	da
$\frac{3}{4}$ laringektomija	govorna fistula	lahko moteno (aspiracije)	traheostoma
popolna laringektomija	proteza, ezofagealni, elektrolarinks	da	traheostoma
delna faringektomija	da	lahko moteno, odvisno od razsežnosti resekcije žrela in grla	da
popolna faringo-laringektomija	vprašljiv	moteno	traheostoma

Zaključek

Dobra kirurgija pomembno izboljša preživetje in kakovost življenja bolnikov z rakom ustne votline, žrela in grla. Posledice kirurškega zdravljenja so kljub tehnološkemu napredku ter napredovanju rekonstruktivne kirurgije odvisne predvsem od napredovalosti bolezni ob začetku zdravljenja, zato moramo stremeti k zgodnjemu odkrivanju, ki edino zagotavlja dobro preživetje in kakovostno življenje (4).

Literatura

1. Strojan P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76–84.
2. Čizmarevič B. Pomen zaščitne bezgavke za izbiro zdravljenja raka ustne votline in srednjega dela žrela. Doktorska dizertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2006.
3. Došak T. Vpliv kirurškega zdravljenja in obsevanja na imunski status, stanje prehranjenosti ter vnetni odziv pri bolnikih z rakom ustne votline. Doktorska dizertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2018.
4. Mafabaza. Podatkovna baza onkoloških bolnikov KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKCLJ, 2007–2022.



KIRURGIJA: TUMORJI VELIKIH IN MALIH ŽLEZ SLINAVK, NOSNE IN OBNOSNIH VOTLIN, KOŽE

doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu,
UKC Maribor

E: bostjan.lanisnik@ukc-mb.si

Povzetek

Maligni tumorji slinavk in nosne votline spadajo med redke tumorje tudi v skupini tumorjev glave in vratu. Zato mora biti obravnava teh rakov centralizirana: potekati mora v inštitucijah, ki lahko bolnikom omogočijo celovito in moderno oskrbo. Rak kože je po drugi strani precej pogostejši, predvsem nemelanomski kožni rak, ki ga zdravi več specialnosti.

Ključne besede: kirurgija, tumorji žlez slinavk, tumorji nosne votline, tumorji obnosnih votlin, tumorji kože

Uvod

Kirurgija raka glave in vratu se je v zadnjih letih precej spremenila, postala je manj invazivna, vendar enako radikalna. Resekcija z negativnimi robovi je eden ključnih napovednih dejavnikov za lokalno (regionalno) ponovitev bolezni. Kirurgija žlez slinavk temelji na odprtih pristopih, podobno tudi kirurgija kožnih tumorjev. Kirurško zdravljenje sinonazalnega raka pa se je v zadnjih letih precej spremenilo. Klasično kraniofacialno resekcijo in odprte pristope je dodobra nadomestila endoskopska transnazalna kirurgija. V tem prispevku se bomo dotaknili kirurgije slinavk in obnosnih votlin ter nemelanomskega kožnega raka.

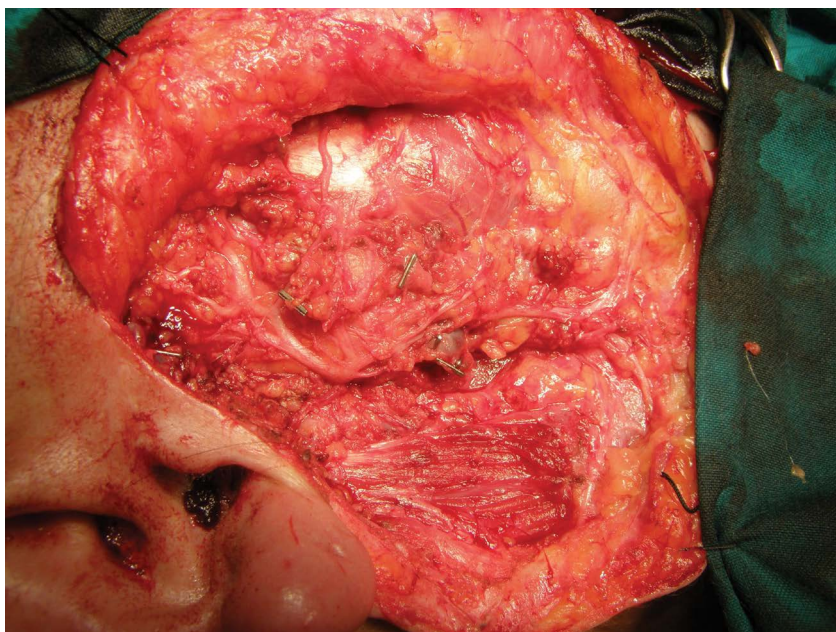
Kirurško zdravljenje malignih tumorjev slinavk

Tumorjev žlez slinavk je 35 % vseh tumorjev glave in vratu. Pojavijo se lahko v velikih slinavkah (podčeljustna, podjezična in obušesna slinavka) ali malih slinavkah sluznice zgornjega aerodigestivnega trakta. V obušesni slinavki je od vseh tumorjev malignih 2025 %, v submandibularni 40 %, v malih slinavkah 5060 % in v podjezični slinavki 90 % (1).

Histološka slika malignih tumorjev slinavk je zelo raznolika. Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2017 jih deli na nizko in visoko agresivne tumorje (2). Med manj agresivnimi so karcinom acinarnih celic, mukoepidermoidni karcinom nizkega gradusa, epitelni-mioepitelni karcinom, adenokarcinom brez dodatne opredelitve (BDO) nizkega gradusa. Med visoko maligne tumorje pa spadajo adenoidocistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom visokega gradusa, slabo diferencirani karcinomi, adenokarcinom BDO visokega gradusa. Glavni način zdravljenja malignih tumorjev slinavk je kirurška ekscizija. Predoperativno je treba opredeliti naravo in malignost tumorja, kar lahko dosežemo s histološkim pregledom tumorja (na primer z ekscizijsko biopsijo spremembe v ustih) ali pa ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo (3). Bolnikom je treba opraviti tudi preiskavo MR s kontrastom, ki še bolje pokaže razsežnost tumorja. Tumorji slinavk se kažejo kot neboleče zatrdline na sluznici ali v velikih slinavkah. Pri malignih tumorjih v obušesni slinavki se lahko pojavi tudi pareza ali paraliza obraznega živca, kar je običajno znak invazije tumorja v stilomastoidni foramen.

Osnove kirurškega zdravljenja malignih tumorjev slinavk

Operativni poseg načrtujemo na osnovi predoperativnih preiskav, citološke ali histološke verifikacije, stadija tumorja, prizadetosti obraznega živca, invazije kosti in dejavnikov bolnika. Pri operaciji malignih tumorjev obušesne slinavke se vedno trudimo ohraniti obrazni živec, če ta ni bil prizadet že pred operacijo. Pri tumorjih začetnega stadija (T1 in T2), ki ležijo v povrhnjem polu slinavke in imajo ugodno histologijo, lahko zadovoljivo onkološko kontrolo dosežemo tudi s supericialno parotidektomijo. Intraoperativni zaledeneli rez lahko pomaga pri sprejemanju odločitev (4). Če gre za tumor visoke malignosti, kjer je verjetnost intraparotidnih metastaz velika, je treba opraviti subtotalno ali totalno parotidektomijo (5). Obrazni živec je treba ohraniti, če ga je mogoče z mikrokirurško disekcijo ločiti od tumorja in pred operacijo ni bil prizadet (slika 1). Če pa tumor prerašča živec ali njegove veje in je bil živec pred operacijo prizadet, je treba te prizadete veje tudi resecirati (6). Če je mogoče, je treba resecirani obrazni živec tudi rekonstruirati s prostim presadkom ali drugimi tehnikami, saj je enostopenjska rekonstrukcija uspešnejša od dvo- ali večstopenjske (7). Pri napredovalih tumorjih T34 N0 z neugodno histologijo je treba opraviti tudi elektivno zdravljenje vratnih bezgavk bodisi s selektivno disekcijo vratu bodisi elektivnim obsevanjem (8). Pri stadiju cN+ je treba ob kirurški eksciziji tumorja opraviti tudi terapevtsko disekcijo vratu vseh petih regij, vključno z regijo V, saj je incidenca zasevkov v tej regiji 40- do 82-odstotna (9).



Slika 1. Stanje po radikalni parotidektomiji z ohranitvijo obraznega živca

Glede na neugodne prognostične dejavnike je treba bolnike po operaciji tudi obsevati in zdraviti sistemsko. Prognoza zdravljenja je močno odvisna od perinevralne invazije (prizadetosti obraznega živca), histologije (gradus), T-stadija in prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah ter starosti bolnika (10).

Kirurško zdravljenje malignih tumorjev nosne in obnosnih votlin

Sinonazalni rak je redka, vendar zelo raznolika patologija. V Sloveniji je po podatkih Registra raka malignih sinonazalnih tumorjev le približno 3 % vseh tumorjev glave in vratu (11). Maligne sinonazalne tumorje po klasifikaciji WHO delimo na epiteljske neepidermoidne (na primer adenokarcinom), epiteljske epidermoidne (na primer ploščatocelični karcinom), tumorje nevroektodermalnega izvora (na primer olfaktorni nevroblastom, sluznični melanom in podobno), mezenhimske tumorje, mejno maligne tumorje (na primer solitarni fibrozni tumor) (2). V etiopatogenezi je pomembno vdihovanje lesnega prahu, ki vodi v razvoj intestinalnega tipa adenokarcinoma sinonazalnega trakta. Infekcija s humanim papilomavirusom (HPV) naj bi igrala vlogo pri maligni transformaciji invertiranega papiloma v ploščatocelični karcinom. Preživetje bolnikov s sinonazalnim rakom je odvisno od histologije in prodora v sosednje strukture, predvsem intrakranialno in posteriorni del orbite (12, 13).

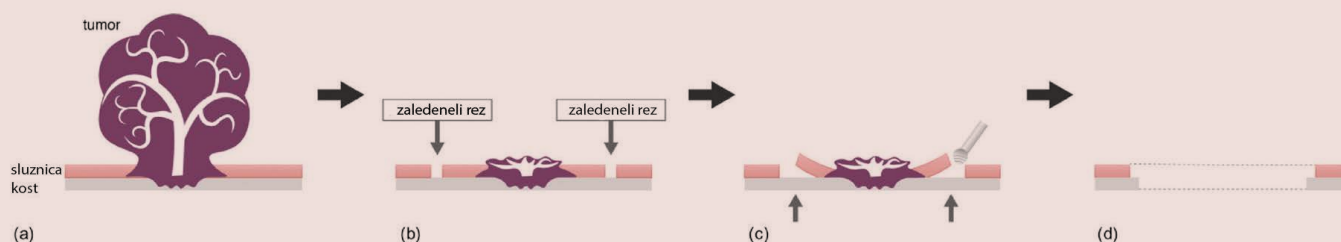
Princip kirurškega zdravljenja malignih tumorjev nosne in obnosnih votlin

Dobra predoperativna diagnostika je pogoj za uspešno kirurško zdravljenje sinonazalnega raka. Histološka potrditev tipa in podtipa je zelo pomembna, saj to močno vpliva na način zdravljenja, kot tudi na preživetje.

Sinonazalni rak zdravimo eno-, dvo- ali trimodalno, kar je odvisno od histologije in stadija bolezni. Danes poskušamo večino sinonazalnih malignomov zdraviti z endoskopsko resekcijo. Endoskopska transnazalna resekcija ni mogoča pri prodorih v ustno votlino, obsežno invazijo v mehka tkiva – kožo in večja invazija v orbito z motnjami bulbomotorike. V teh primerih je potrebna odprta operacija in rekonstrukcija z lokalnimi ali prostimi režnji. Invazija dure ni ovira za

endoskopsko resekcijo. Danes je vse več poročil, da je endoskopska resekcija primerljiva s kraniofacialno resekcijo, hkrati pa ima manjšo morbiditeto in krajšo hospitalizacijo (14).

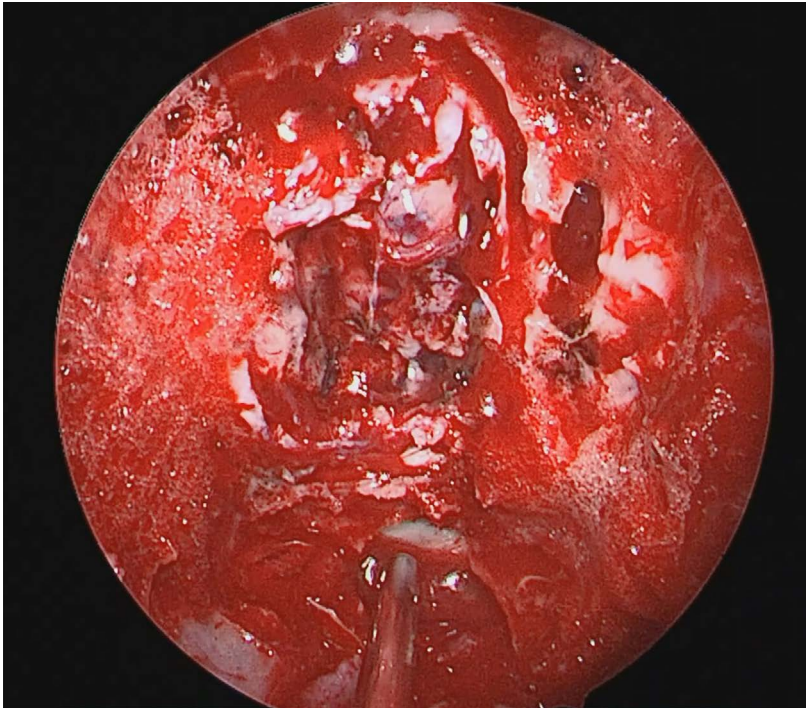
Princip endoskopske resekcije temelji na nadzorovani resekciji tumorja del po del. Ključno je najti varno kirurško ravnino in nato resekirati tumor od zunaj proti centru tumorske lezije. Robove pa sproti kontroliramo z zaledenelim rezom (slika 2) (15).



Slika 2. Prikaz centripetalne endoskopske resekcije tumorja in kontrola robov z zaledenelim rezom (12)

Klasična onkološka resekcija en bloc je pri sinonazalnem raku le redko mogoča. Endoskopska resekcija temelji na 6 korakih (16):

- Identifikacija origa tumorja: to je mogoče z nadzorovano resekcijo eksofitičnega dela tumorja z rotatornim nožem; po odstranitvi večjega dela tumorja naletimo na izvorno mesto, ki je lahko relativno majhno.
- Izolacija sfenopalatine arterije ipsilateralno, kreiranje frontotomije Draf III.
- Centripetalna resekcija: v tej fazi najdemo varno kirurško ravnino, ki pomeni rob resekcije, in nadaljujemo resekcijo v smeri proti izvornemu mestu tumorja.
- Intranazalna kraniektomija: odstanimo oziroma reseciramo kost stropa etmoidne kosti uni- ali bilateralno in si prikažemo duro.
- Resekcija dure in intrakranialna resekcija: v tej fazi reseciramo duro, robove kontroliramo z intraoperativnim zaledenelim rezom, sledi resekcija intrakranialnega dela in pie. Slika 3 prikazuje defekt po kraniofacialni resekciji z izpostavljenim frontalnim režnjem.
- Rekonstrukcija defekta lobanjskega dna: lobanjsko dno rekonstruiramo s prosim presadkom fascije (fascia lata) v več slojih (intraduralni sloj, ekstraudralni sloj), ki jo lahko prekrijemo s sluzničnim režnjem nosnega pretina, če je to onkološko varno, sicer pa je rekonstrukcija avaskularna.



Slika 3. Stanje po endoskopski kraniofacialni resekciji: z reseciranim tumorjem, olfaktorno kotanjo in eksponiranim frontalnim režnjem

Različni histološki tipi sinonazalnega raka zahtevajo različne terapevtske pristope in imajo zelo različno prognozo. Bolniki imajo po endoskopski resekciji sinonazalnih tumorjev manj zapletov, manjšo morbiditeto in tudi enako ali boljše preživetje kot bolniki po klasični, odprti operaciji (3, 17, 18). Preživetje je najboljšje pri olfaktornem nevroblastomu, sinonazalnem adenokarcinomu nizkega gradusa, slabše pa je pri ploščatoceličnem karcinomu in adenokarcinomu visokega gradusa, najslabša pa je pri melanomu in sinonazalnem nediferenciranem karcinomu ali neuroendokrinem karcinomu (6, 1923).

Kirurško zdravljenje malignih tumorjev kože

Maligne tumorje kože grobo razdelimo v melanomski in nemelanomski kožni rak (NMKR). Med nemelanomskim rakom kože sta najpogostejša bazalno celični in ploščato celični karcinom kože. Obstaja še več histoloških tipom nemelanomskega raka, ki nastane iz kožnih adneksov, mehkih tkiv ali so neuroektodermalnega izvora (karcinom Merkllovih celic, PNET).

Kožne tumorje zdravimo kirurško in nekirurško, odvisno od tipa oziroma podtipa tumorja. Dotaknili se bomo le zdravljenja NMKR.

Principi kirurškega zdravljenja nemelanomskega kožnega raka

Cilj vsakega kirurškega zdravljenja je radikalna ekscizija tumorja s preverjanjem robov. Nemelanomski rak na obrazu spada po definiciji med visoko rizične kožne tumorje, še posebno na koži okoli oči, nosu. Poleg lokacije so tudi drugi neugodni dejavniki, ki jih je treba upoštevati, zlasti na glavi in vratu. Za vse tumorje na visoko rizičnih predelih in imajo še druge neugodne dejavnike priporočajo Mohsevo mikrografske tehnike ali pregled vseh perifernih in globokih robov ekscizije (PDEMA) (24). S PDEMA patolog pregleda primerno orientiran in označen preparat ter pregleda vse robove s tehniko zaledenelega reza, hitrega ali standardnega parafinskega bloka. V zadnjih dveh primerih je rekonstrukcija defekta odložena, pri čemer pa časovni odmik od ekscizije in potencialne reekscizije ne sme biti predolg (idealno do 48 ur), da ne pride do kontrakcije in granulacije v globini rane. Šele ko so doseženi negativni robovi, je mogoče nastali defekt tudi rekonstruirati z lokalnimi ali oddaljenimi režnji.

Če lahko dosežemo makroskopsko 4 mm široko rob pri tumorjih < 10 mm na visoko rizičnih mestih, vendar brez dodatnih negativnih prognostičnih dejavnikov, lahko defekt primarno zašijemo (linearna brazgotina) ali pokrijemo s prostim presadkom kože, preparat pa pošljemo v standardni patološki pregled. Za tumorje velike 1119 mm, se varnostni rob poveča na 6 mm, pri tumorjih nad 2 cm pa na 9 mm (25).

Posebnosti zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma

Bazalno celični karcinom (BCK) je najpogostejši kožni tumor, katerega incidenca v zadnjih letih narašča in nastane zaradi čezmerne izpostavljenosti kože UV-sevanju, redkeje pri genetskih sindromih, kot je Gorlinov sindrom. Poznamo več histoloških podtipov: nodularni, superficialni, agresivno rastoči (mikronodularni, morfea, bazoskvamozni tip).

Vsi bolniki niso primerni za kirurško zdravljenje, kot so bolniki s superficialni BCK, ki zajema velike površine. V teh primerih je primernejša nekirurška terapija, kot so kreme s 5FU ali fotodinamska terapija. Neugodni prognostični dejavniki za tumorje na visoko rizični lokaciji glave in vratu so: slaba diferenciacija, ponovitev raka, imunosupresija, predhodno obsevano območje, agresivna histološka slika (26). Za vse te primere je potrebna tehnika PDEMA.

Posebnosti zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma

Ploščatocelični karcinom (PCK) ima enako etiologijo nastanka kot BCK. Nastaja iz prekancerov na soncu izpostavljenih mestih. Posebna oblika je Bowenova bolezen ali karcinom in situ. Ti bolniki niso primerni za kirurško zdravljenje, primernejše je lokalno zdravljenje s 5FU, imikimodom ali fotodinamično terapijo. Glede kirurške ekscizije veljajo enaki principi kot za BCK. Posebno pozornost zahtevajo bolniki, ki so visoko rizični: bolniki po transplantaciji, bolniki na imunosupresivnih zdravilih (KLL, limfom), genetski dejavniki (xeroderma). Neugodni prognostični dejavniki pri poteku PCK kože so: stopnja diferenciacije, dezmoplazija, > 6 mm invazije v globino, perinevralna invazija globlje kot dermis ali > 0,1 mm, perivaskularna invazija (27).

Literatura

1. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002;8:22940.
2. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours: WHO/IARC Classification of Tumours. 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
3. Lanišnik B, Levart P, Čizmarevič B, et al. Surgeon-performed ultrasound with fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of parotid gland tumors. *Head Neck* 2021;43:173946.
4. Mostaan LV, Yazdani N, Madani SZ, et al: Frozen section as a diagnostic test for major salivary gland tumors. *Acta Med Iran* 2012;50:45962.
5. Olsen KD, Moore EJ. Deep lobe parotidectomy: Clinical rationale in the management of primary and metastatic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:11815.
6. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, et al. Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:190941.
7. Guntinas-Lichius O, Silver CE, Thielker J, et al. Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:261526.
8. Herman MP, Werning JW, Morris CG, et al: Elective neck management for high-grade salivary gland carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2013;34:2058.
9. Lim CM, Gilbert M, Johnson JT, et al: Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope* 2015;125:11821.

10. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:7028.
11. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
12. Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005;27:57584.
13. Tong CCL, Palmer JN. Updates in the cause of sinonasal inverted papilloma and malignant transformation to squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;29:5964.
14. Kiliç, S, Kiliç, SS, Baredes, S, et al. Comparison of endoscopic and open resection of sinonasal squamous cell carcinoma: a propensity score–matched analysis of 652 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:42134.
15. Homma A, Nakamaru Y, Lund VJ, et al. Endonasal endoscopic surgery for sinonasal squamous cell carcinoma from an oncological perspective. *Auris Nasus Larynx* 2021;48:419.
16. Castelnuovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, et al. Endoscopic endonasal approaches for malignant tumours involving the skull base. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2013;1:197205.
17. Meccariello G, Deganello A, Choussy O, et al. Endoscopic nasal versus open approach for the management of sinonasal adenocarcinoma: a pooled analysis of 1826 patients. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E226774.
18. Harvey RJ, Nalavenkata S, Sacks R, et al. Survival outcomes for staged matched endoscopic and open resection of olfactory neuroblastoma. *Head Neck* 2017;39:242532.
19. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, et al. Predictors of survival in sinonasal adenocarcinoma. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015;76:20813.
20. Patel NN, Maina IW, Kuan EC, et al. Adenocarcinoma of the sinonasal tract: a review of the National Cancer Database. *J Neurol Surg B Skull Base* 2020;81:7018.
21. Jafari A, Shen SA, Qualliotine JR, et al. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:120511.
22. Xu CC, Dziegielewski PT, McGaw WT, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): the Alberta experience and literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:2.
23. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, et al. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope* 2006;116:9935.
24. Gloster HM, Harris KR, Roenigk RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:827.
25. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:2418.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines: Basal Cell Skin Cancer. Version 2.2022 (dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf).
27. NCCN Clinical Practice Guidelines: Squamous Cell Skin Cancer. Version 2.2022 (dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf).

ZAPLETI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA RAKA GLAVE IN VRATU

doc. dr. Robert Šifrer, dr. med.

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

E: robert.sifrer@kclj.si, robert_sifrer@hotmail.com

Povzetek

Zapleti kirurškega zdravljenja raka glave in vratu so pogosti in resni. Prispevek se osredotoča na nekaj od njih: krvavitev, hematoma, kirurška infekcija, keloid, dehiscenca kirurške rane, nekroza kožnega pokrova, slabo celjenje, propad režnjev, poškodba možganskih živcev z nevrološkimi posledicami, 'first-bite syndrome', Freyev sindrom, faringokutana fistula. Incidenca slednje je s 39,2 % padla na 15,85 %. Neodvisni dejavniki so predhodni rak glave in vratu, invazija piriformnega žepa in kirurška infekcija. Da bi čim bolj zmanjšali incidenco zapletov, jih moramo spremljati in sproti ukrepati.

Ključne besede: incidenca, vzroki, celjenje, kirurška infekcija, faringokutana fistula

Uvod

Kirurgija raka glave in vratu je povezana z zapleti. Omenjamo nekatere. Pogostejši in resnejši (infekcija, nekroza kožnega pokrova, slabo celjenje, fistula) so po rešilni kirurgiji (1). Odvisni so od vrste operacije .

Zapleti

Krvavitev, hematoma

Vsaka operacija se lahko zaplete s krvavitvijo, ki se lahko razvije v hematoma (2). Gre za oteklino vratu s krvnim podlivom. Lahko se okuži ali pritiska na organe, sledi dihalna stiska ali propad režnjev. Incidenca je 3,4-odstotna. Dejavniki tveganja so: moški spol, črna rasa, polimorbidnost, koagulopatije, operacija zaradi raka ustne votline, žrela in grla ter mikrovaskularna kirurgija. Posledice so povečana smrtnost, daljši čas hospitalizacije in višji stroški (3). Za obsežne hematome so potrebni operacija, odstranitev hematoma, hemostaza in izpiranje rane.

Kirurška infekcija

Kirurške infekcije nastanejo v kirurških ranah v 30 dneh po operaciji (4). Rana pordi, oteče, izceja gnoj, bolnik postane (sub)febrilen. Po Tabet in Johnsonu jih delimo v pet razredov (5). Preprečujejo se z antibiotično profilakso. Incidenca v čisti-kontaminirani rani je od 28- do 58-odstotna (6, 7). Po podatkih Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo je incidenca od 36,7- do 37,14-odstotna (8, 9), v zadnjih letih pa je padla na 18,3-odstotno (10). Dejavnikov tveganja nismo dokazali. Treba je dosledno spoštovati kriterije profilakse. Eden od njih je trajanje antibiotične profilakse največ 24 ur (11), ne pa 7 dni, kot so pokazali naši rezultati. Zdravljenje zajema antibiotike, redno toaleta rane, morebitno operacijo, evakuacijo gnoja in izpiranje.

Keloid

Keloid je hiperploriferativna brazgotina, ki se širi čez meje izvorne poškodbe. Poleg estetskih težav povzroča srbenje in bolečine (12). Sedemkrat bolj dovzetna je črna rasa (4,5–16 %). Incidenca pri belcih je 0,09-odstotna (13).

Pojavlja se znotraj družin. Značilna starost bolnikov je 10–30 let, lokacija pa uhlji in periavrikularno poraščeni deli obraza, regija I, in skalp (14).

Keloid se preprečuje z incizijami v kožnih gubah, šivanjem brez tenzije in podkožnih šivov, dobro hemostazo in toaleta. Zdravljenje zajema ekscizijo z adjuvantnimi metodami. To so intralezijsko injeciranje kortikosteroidov, 5-FU, bleomicina, botulinusnega toksina, kompresijsko povijanje. Nekateri poskušajo s kontroliranimi zabadanji igel v rano. Novejše možnosti so IFN, imiquimod, TGF-, kalcijevi blokatorji, ACE-inhibitorji, matične celice in plazma, bogata s trombociti (13).

Zapleti med disekcijo na vratu

V izogib dehiscenci in nekrozi se priporoča kožna incizija brez trifurkacij. Primera sta incizija po McFeeju in incizija hokejske palice (2).

Najpogosteje so poškodovani naslednji možganski živci: n.auricularis magnus, marginalna veja n. facialis, akcesorni živec. Posledice so senzorni deficit uhlja in okolnega vratu, nezmožnost premikanja spodnje ustnice in disfunkcija ramenskega sklepa (2).

Pri disekciji nizko v regiji IV levo je možna poškodba torakalnega voda s posledično hilusno fistulo. Incidenca je od 0,62- do 6,2-odstotna, pogosteje nastane po radikalni disekciji, obojestranski disekciji, nizko ležečih metastazah v regiji IV in po obsevanju. Nastane oteklina in rdečina levo supraklavikularno, izceja se brezbarvna ali mlečna tekočina. Posledice so elektrolitsko neravnotežje, hipovolemija, edemi, pomanjkanje hranil, padec odpornosti, sepsa, motnje celjenja rane, propad režnjev. Zdravljenje je konservativno z okreotidom ali kirurško (15).

Zapleti med parotidektomijo

Najtežji zaplet parotidektomije je paraliza obraza zaradi prekinitve poškodbe obraznega živca. Nastopi v do 10%. Če živec med operacijo ostane nepoškodovan, opazujemo, saj je pričakovana spontana regeneracija. Če je živec prekinjen, je potrebna kirurška rekonstrukcija živca z različnimi metodami (2).

'First-bite syndrome' se pojavi od dveh tednov do več mesecev po operaciji. Nastopi močna, ostra bolečina v predelu obušesne slinavke, ki se pojavi

po prvem ugrizu med hranjenjem. Po nekaj sekundah mine, a se ponovi pri naslednjem hranjenju. Vzroke povezujejo z mestom tumorja v parafaringelnem prostoru, podvezavo zunanje karotidne arterije, prekinitvijo simpatične inervacije žleze. Zdravljenje vključuje antiepileptike, triciklike, botulinusni toksin in operacija (16).

Freyev sindrom pomeni znojenje preavrikularno med hranjenjem in se pojavi več mesecev do let po operaciji. Povezan je s prekinitvijo parasimpatičnih vlaken in se pogosto pojavi po ponovni operaciji.

Faringokutana fistula

Faringokutana fistula (FCF) je najpogostejši zaplet po laringektomiji z incidenco 3,3–65 % (18, 19). Upoštevajoč resnost in potrebo po ukrepanju jo razdelimo v 5 razredov (20). Vzroki v literaturi še niso dorečeni. Na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo je FCF najbolj raziskan zaplet. Od leta 2004 do 2006 je bila incidenca 39,2-odstotna (21), od 2007 do 2010 33,33-odstotna (8) in od leta 2007 do 2012 30,4-odstotna. Po primarni laringektomiji je incidenca FCF 22,5-odstotna in po rešilni 44,6-odstotna (9), kar ustreza svetovni literaturi (22). Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj FCF iz slednje raziskave so predhodni rak glave in vratu, invazija piriformnega žepa in kirurška infekcija. Izsledki najnovejše raziskave kažejo, da je incidenca med letoma 2016 in 2019 močno padla, in sicer na 15,85 % (10), dejavniki tveganja za razvoj FCF pa so kirurška okužba in invazija piriformnega žepa ter transfuzija koncentriranih eritrocitov.

Posledice FCF so dolgotrajno celjenje, zakasnela rehabilitacija in adjuvantno zdravljenje, dodatna operacija, zvišanje stroškov in celo smrt zaradi izkrvavitve iz karotidne arterije zaradi korozivnega delovanja sline na žile. Zdravljenje je najprej konservativno, ob neuspehu pa kirurško. Preprečujemo jo s skrbno kirurško tehniko, dobro anesteziološko in internistično pripravo na operacijo ter preprečevanjem kirurških infekcij.

Zaključek

Zapletov kirurškega zdravljenja se ne da preprečiti. Več ko operiramo, več bo zapletov. Lahko pa se trudimo zmanjšati incidenco. Menimo, da je za to treba skrbno spremljati gibanje incidence v lastnih ustanovah in slediti pojavljanju vzrokov za zaplete in sprotno ustrezno ukrepanje, kar smo lahko videli na primeru o FCF po laringektomiji.

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 2.2022, 2022 (dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
2. Pai PS. Complications in head and neck surgery. *Otorhinolaryngol Clin* 2010;2:61–7.
3. Shah-Becker S, Greenleaf EK, Boltz MM, et al. Neck hematoma after major head and neck surgery: Risk factors, costs, and resource utilization. *Head Neck* 2018;40:1–9.
4. Al-Qurayshi Z, Walsh J, Owen S, et al. Surgical site infection in head and neck surgery: a national perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161:52–62.
5. Tabet JC, Johnson JT. Wound infection in head and neck surgery: prophylaxis, etiology and management. *J Otolaryngol* 1990;19:197–200.
6. Subirana FX, Lorente J, Pérez M, et al. Antibiotic prophylaxis in oncologic pharyngolaryngeal surgery: ceftriaxone versus clindamycin and gentamycin. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:142–5.
7. Scotton W, Cobb R, Pang L, et al. Post-operative wound infection in salvage laryngectomy: does antibiotic prophylaxis have an impact? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2415–22.
8. Šifrer R, Pukl P, Žargi M, et al. Faringokutane fistule po laringektomiji (2007–2010). *Med Razgl* 2012;51(Suppl 4):223–9.
9. Šifrer R, Aničin A, Pohar MP, et al. Pharyngocutaneous fistula: the incidence and the risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3393–9.
10. Zore SB, Šifrer R. Faringokutane fistule po laringektomiji v obdobju od leta 2016 do 2019. *Med Razgl* 2022;61(Suppl 2):155–9.
11. Simo R, French G. The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:55–61.

12. Ud-Din S, Bayat A. New insights on keloids, hypertrophic scars, and striae. *Dermatol Clin* 2014;32:193–209.
13. Elsaie ML. Update on management of keloid and hypertrophic scars: a systemic review. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:2729–38.
14. Wang JC, Fort CL, Hom DB. Location propensity for keloids in the head and neck. *Facial Plast Surg Aesthet Med* 2021;23:59–64.
15. Sindičič T, Aničin A, Šifrer R. Nova možnost konservativnega zdravljenja hlozne fistule po disekciji na vratu z oktreotidom. *Zdrav Vestn* 2021;90:505–11.
16. Avinçsal MÖ, Hiroshima Y, Shinomiya H, et al. First bite syndrome: an 11-year experience. *Auris Nasus Larynx* 2017;44:302–5.
17. Lafont M, Whyte A, Whyte J, et al. Frey syndrome: factors influencing the time to event. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:834–9.
18. Albirmawy OA. Prevention of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula using a sternocleidomastoid muscle collar flap. *J Laryngol Otol* 2007;121:253–7.
19. Bresson K, Rasmussen H, Rasmussen PA. Pharyngo-cutaneous fistulae in totally laryngectomized patients. *J Laryngol Otol* 1974;88:835–42.
20. Weinberger JM, Eliashar R, Hirshoren N. Classification of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Ear Nose Throat J* 2020;23:145561320984993.
21. Šifrer R, Žargi M. Incidenca in napovedni dejavniki za razvoj faringokutane fistule po laringektomiji. *Med Razgl* 2008;47(Suppl 2):159–61.
22. Sayles M, Koonce SL, Harrison L, et al. Pharyngo-cutaneous fistula complicating laryngectomy in the chemo-radiotherapy organ-preservation epoch. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1765–9.



RADIOTERAPIJA RAKA GLAVE IN VRATU

asist. Gaber Plavc, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: gplavc@onko-i.si

Povzetek

Radioterapija je eden treh stebrov zdravljenja rakov glave in vratu. Začetki segajo v konec 19. stoletja, vsa dosedanja spoznanja pa danes omogočajo uspešno zdravljenje ob sprejemljivi toksičnosti. S sodobnimi obsevalnimi tehnikami lahko pri sluzničnih karcinomih glave in vratu v zgodnjih stadijih dosežemo popolno lokalno kontrolo bolezni, medtem ko je pri lokoregionalni bolezni obsevanje pogosto edino zdravljenje, ki prinaša možnost ozdravitve. V prihodnosti lahko ob tehničnem napredku, kot sta uporaba adaptivnega pristopa k obsevanju in uporaba visokoenergijskih delcev z ugodnejšimi fizikalnimi lastnostmi, ter predvsem ob napredku v razumevanju mehanizmov občutljivosti na obsevanje pričakujemo nadaljnje pomembne korake k izboljšanju uspehov radioterapije ob nespremenjeni ali celo zmanjšani toksičnosti.

Ključne besede: rak glave in vratu, radioterapija, obsevanje

Uvod

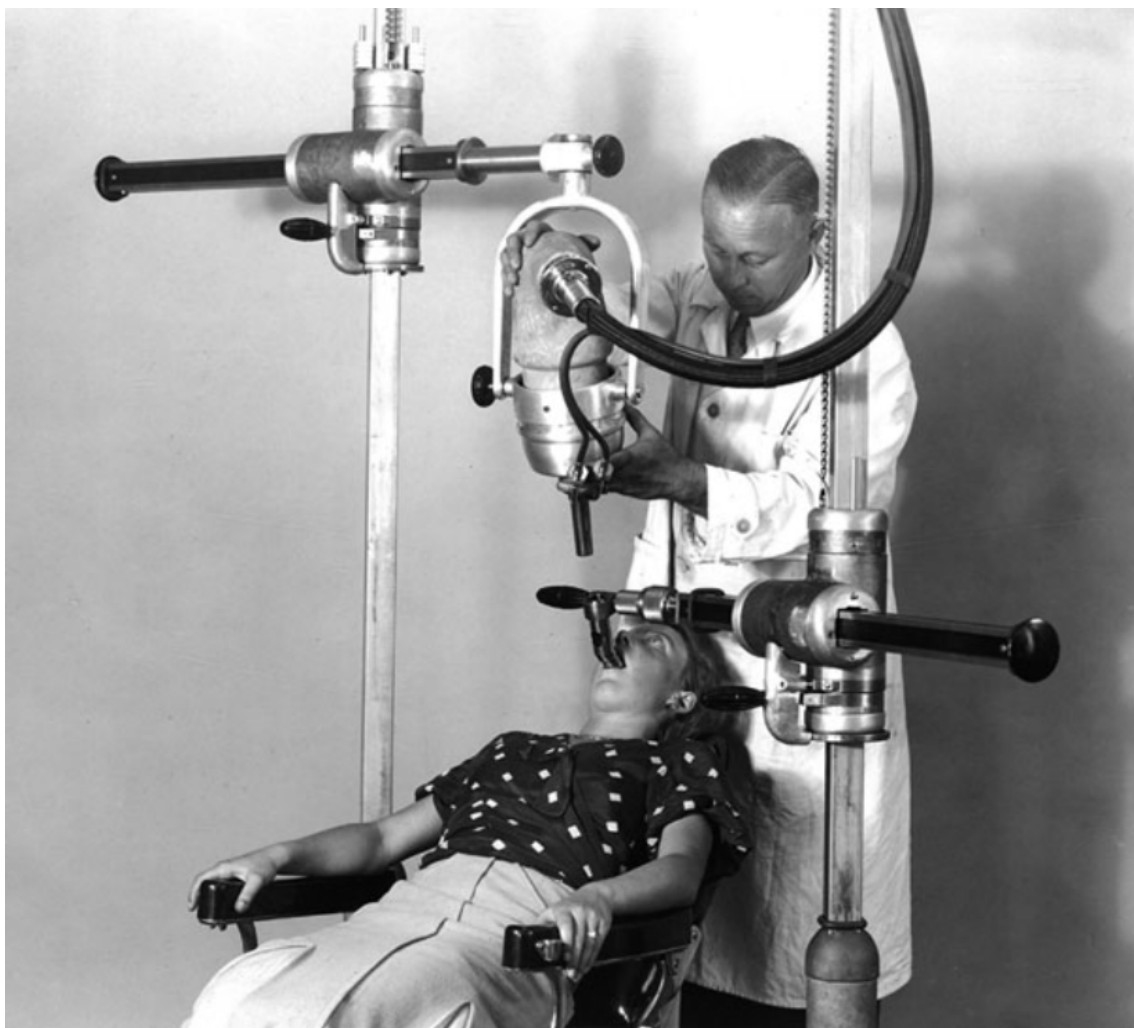
Radioterapija ima ključno vlogo pri zdravljenju raka glave in vratu. Indicirana je kot samostojna terapija pri začetnih stadijih in v kombinaciji s kemoterapijo, operacijo ali obojim v napredovalih stadijih bolezni. Napredek na področju zdravljenja rakov glave in vratu je v zadnjih desetletjih omogočil izboljšanje izidov zdravljenja, pri radioterapiji pa predvsem ugodnejši terapevtski indeks. Kljub temu obsevanje rakov glave in vratu spremlja visoka stopnja akutnih in poznih stranskih učinkov, poleg tega se še vedno pri približno 50 % bolnikov z lokoregionalno napredovalo boleznijo ta ponovi. Namen pričujočega prispevka je opisati zgodovinski razvoj radioterapije, na kratko pojasniti mehanizem delovanja, predstaviti klinično učinkovitost obsevanja in ponuditi vpogled v trenutne smeri razvoja na področju zdravljenja rakov glave in vratu z obsevanjem.

Mehanizem

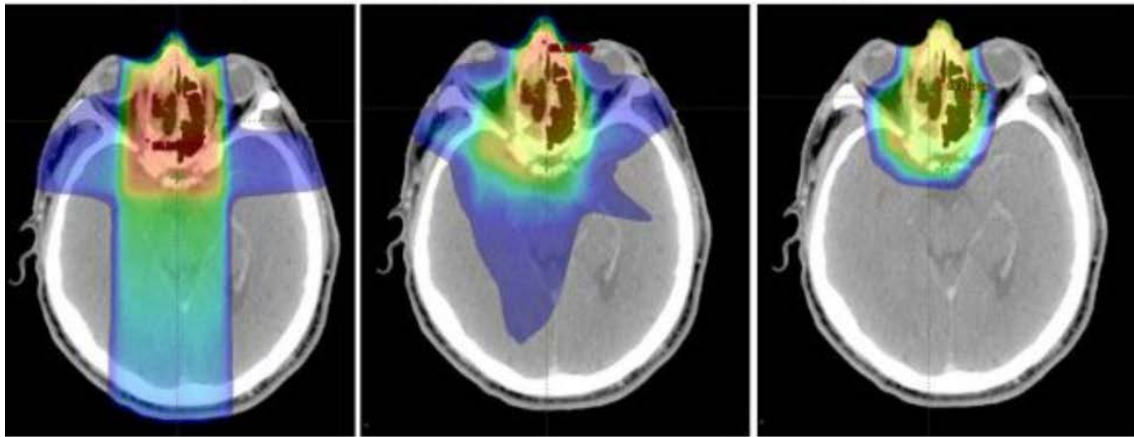
Ionizirajoče sevanje povzroča obsevalne poškodbe, ki so posledica ekscitacije in ionizacije atomov ter molekul. Za biološko učinkovitost radioterapije z namenom uničenja rakavih celic je najpomembnejša poškodba deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je lahko neposredna ali posredna. Pri prvi sevanje deluje na DNK neposredno, pri drugi pa pride do poškodbe posredno, in sicer prek reakcij, ki jih povzročajo visoko reaktivni, a kratko živeči (okoli 10^{-10} s) prosti radikali. Pomemben delež poškodb DNK, povzročenih z ionizirajočim sevanjem nizke gostote, nastane posredno kot posledica delovanja hidroksilnih radikalov, ki nastanejo ob radiolizi vode (1). Zdrave celice imajo v nasprotju z rakavimi večjo možnost poprave subletalnih poškodb, kar izkoriščamo pri uporabi tako imenovanega frakcioniranega obsevanja. Pri tem med posameznimi odmerki obsevanja zdravim celicam omogočimo, da delno popravijo poškodbe svoje DNK. To je osnovni pristop k povečanju terapevtskega indeksa za izboljšanje kontrole bolezni ob hkratnem zmanjšanju predvsem poznih neželenih učinkov obsevanja. Poleg danes uveljavljenih shem frakcioniranja je zgodovinski razvoj pomembno izboljšal tudi konformnost obsevalnih tehnik.

Zgodovina

Prvo poročilo o zdravljenju raka glave in vratu z obsevanjem sega v leto 1897, to je le dobro leto po odkritju X-žarkov. Pri bolniku s karcinomom nazofarinksa je obsevanje omililo bolečino. Le nekaj let zatem pa so pri bolniku s karcinomom grla z obsevanjem že dosegli dveletno preživetje. Prvi pravi uspeh pri zdravljenju lokaliziranega karcinoma grla z obsevanjem brez hujših neželenih učinkov pa je bil opisan okoli leta 1928, ko so izpopolnili takratno tehniko brahiradioterapije, pri kateri so v grlo začasno vstavili palčke radija (2). V prihodnjih desetletjih se je s tehničnim razvojem virov ionizirajočega sevanja, metod obsevanja in razvojem diagnostike ter potrditve pravilne lege bolnikov med obsevanjem pomembno izboljšal terapevtski indeks (sliki 1 in 2).



Slika 1. Prikaz obsevanja intraoralnega tumorja z X-žarki (ok. 1930, Charité, Berlin) (3)



Slika 2. Primerjava razporeditev obsevalnih doz med 3D konformno radioterapijo (levo), intenzitetno modulirano radioterapijo (sredina) in intenzitetno modulirano protonsko terapijo (desno)

Uspešnost

Odgovor na obsevanje se med karcinomi v različnih delih zgornjih dihalih in prebavil precej razlikuje, močno pa je odvisen tudi od histologije in seveda bremena bolezni.

Pri karcinomi nosnega dela žrela, kjer je že od petdesetih let prejšnjega stoletja primarno zdravljenje nekirurško, z obsevanjem pri različnih stadijih dosežemo 70- do 90-odstotno lokoregionalno kontrolo bolezni. V predelu nosne votline in obnosnih votlin je primarno zdravljenje z obsevanjem z namenom ozdravitve pretežno indicirano pri karcinomi nosnega preddvora, kjer s tem dosežemo lokalno kontrolo pri različnih T-stadijih v razponu 50–95 %. Pri karcinomi ustne votline so rezultati zdravljenja z intersticijsko brahiradioterapijo pri nizkih stadijih primerljivi s kirurgijo (90-odstotna lokalna kontrola pri 5 letih), a je v tem predelu večinoma priporočljiv kirurški pristop. Pri karcinomi orofarinksa je poleg stadija izrednega pomena tudi etiologija karcinoma, predvsem v bazi jezika in v tonzilarni loži, saj so karcinomi, povezani s humanim papilomavirusom (HPV), veliko bolj občutljivi na ionizirajoče sevanje. Glede na stadij in povezanost s HPV je po obsevanju pričakovana petletna lokalna kontrola bolezni v 50–95 %. Pri karcinomi glotisa in supraglotisa, kjer je prednost zdravljenja z obsevanjem predvsem v možnosti ohranitve organa, se petletna lokalna kontrola bolezni po obsevanju giblje od 40–80 % (T3–4) do 70–

95 % (T1–2). Izid zdravljenja je pri karcinomih spodnjega dela žrela pričakovano slabši, a tudi tu lahko pri začetnih stadijih z obsevanjem dosežemo relativno dobro kontrolo bolezni. Pri karcinomih posteriorne stene spodnjega dela žrela stadija T1–2 lahko pričakujemo 74- do 100-odstotno petletno lokalno kontrolo in pri karcinomih piriformnega sinusa stadija T1–2 tudi več kot 85-odstotno lokoregionalno kontrolo, kadar bolezen ni napredovala v področne bezgavke (4, 5).

Prihodnost in zaključek

Za izboljšanje terapevtskega indeksa pri obsevanju rakov glave in vratu je danes na voljo več pristopov, med katerimi sta najpomembnejša adaptivna radioterapija, pri kateri se obsevalni načrti prilagajajo spremembam bolnikove anatomije in velikosti tumorja med samim obsevanjem, ter uporaba protonskega obsevanja, pri čemer fizikalne lastnosti visokoenergijskih protonov omogočajo konformnejše obsevanje (6). Na drugi strani pa potekajo intenzivne raziskave na področju molekularnih analiz z namenom napovedati odziv tumorjev in zdravih tkiv na obsevanje in s tem omogočiti ustreznejšo izbiro bolnikov za zdravljenje z obsevanjem (7). V prihodnje tako lahko pričakujemo pomembne premike na tem področju, kjer pa je že zdaj radioterapija poleg kirurgije in sistemske terapije eden treh stebrov zdravljenja.

Literatura

1. Korošec P, Anžič M, Češnjevar M, et al. Pomen hipoksije pri obsevanju. *Onkologija* 2015;19:4–12.
2. Lederman M. Panel discussion: the historical development of laryngectomy. VI. History of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx, 1896–1939. *Laryngoscope* 1975;85:333–53.
3. Heilmann HP. History of radiation oncology. In: Brady LW, Yaeger TE (eds). *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013:314–25.
4. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al (eds). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer, 2019.
5. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, et al. Radiation oncology for head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;31:31–8.
6. Chargari C, Magne N, Guy JB, et al. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: Overview of a century. *Cancer Treat Rev* 2016;45:58–67.
7. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18:e266–73.

SISTEMSKA TERAPIJA RAKA GLAVE IN VRATU

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

E: cgrasic@onko-si

Povzetek

Sistemsko zdravljenje se razlikuje glede na histološki podtip raka glave in vratu. Pri ploščatoceličnem raku, takšnih je več kot 90 % vseh rakov tega predela, ima najpomembnejšo vlogo citostatik cisplatin. Pri zgodnjem raku ima vlogo senzibilizatorja med radikalno ali pooperativno kemoradioterapijo. Indukcijska kemoterapija se uporablja redko, na primer pri zdravljenju z namenom ohranitve grla ali hitrega zmanjšanja bremena bolezni.

Pri metastatski ali ponovljeni bolezni je sistemska terapija osnovni način zdravljenja. Izbira zdravljenja temelji na zmogljivosti in prehranskem stanju bolnika, pridruženih boleznih, občutljivosti na zdravljenje s platino, izraženosti faktorja PD-L1 (angl. programmed death – ligand 1), bremenu in lokaciji bolezni ter hitrosti rasti tumorja. Bolnike z dobro zmogljivostjo v prvi liniji zdravimo s kemoterapijo (5-fluorouracil in cisplatin) in imunoterapijo (pembrolizumab) ali samo s pembrolizumabom. Če PD-L1 ni izražen, zdravimo s kombinacijo kemoterapije in cetuksimaba. Bolnike v slabšem stanju zmogljivosti ali pri bolezni, rezistentni na cisplatin, zdravimo z monokemoterapijo (na primer paklitaksel, gemcitabin, metotreksat) ali imunoterapijo z nivolumabom ali pa le s podporno terapijo.

Ključne besede: kemoterapija, cisplatin, imunoterapija, pembrolizumab, nivolumab

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka glave in vratu se razlikuje glede na histološki podtip ter na stadij bolezni. Predstavljeno bo zdravljenje najpogostejšega podtipa, to je ploščatoceličnega raka glave in vratu. V izboru sistemske terapije ima tradicionalno najpomembnejšo vlogo citostatik cisplatin, v zadnjih letih pa se uveljavljajo tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk (imunoterapija).

Zgodnji rak

Konkomitantno zdravljenje

Pri zdravljenju zgodnjega raka imata najpomembnejšo vlogo kirurgija in radioterapija. Sistemska terapija s cisplatinom ima predvsem vlogo senzibilizatorja za radioterapijo in se aplicira sočasno z njo pri stadiju III in IV A/B bodisi kot primarno zdravljenje (radikalna kemoradioterapija) ali po operaciji (pooperativna kemoradioterapija). Konkomitantno zdravljenje prispeva k boljši lokoregionalni kontroli in daljšemu celokupnemu preživetju (1). Bolniki, ki prejemajo cisplatin, morajo izpolnjevati stroge kriterije: normalna ledvična, jetrna in srčna funkcija, ustrezen sluh, odsotnost periferne polinevropatije in prekrvavitvenih motenj udov, ustrezen hemogram. Najboljše rezultate je dosegal visokodozni cisplatin (100 mg/m² v treh tritedenskih aplikacijah), vendar je v klinični praksi tovrstno zdravljenje težko izpeljati. Več študij poroča, da uspeh zdravljenja s cisplatinom v manjših odmerkih (40 mg/m²), apliciranih enkrat tedensko, ni slabši od visokodoznega cisplatina. Bolj pomembna je celokupna prejeta doza cisplatina med obsevanjem, ki naj bi bila vsaj 200 mg/m² (2).

Indukcijska kemoterapija

Sistemska terapija kot samostojna modaliteta zdravljenja se pri zgodnjem raku redko uporablja. Če pa se odločimo zanjo, je to kot tako imenovana indukcijska kemoterapija (trojček cisplatin, docetaksel in 5-fluorouracil) pred sledečo radioterapijo pri bolnikih z rakom nosnega žrela, pri bolnikih z rakom glave in vratu z velikim bremenom bolezni na vratu (stadij N3) ali z namenom hitrega zmanjšanja tumorja na določenih lokacijah (ustna votlina, orofarinks) ter pri bolnikih z namenom ohranitve grla (rak grla in spodnjega žrela).

Metastatska in ponovljena bolezen

Pri metastatski ali ponovljeni bolezni, kjer z lokalnimi pristopi (radioterapija ali kirurgija) ne moremo razrešiti stanja, je sistemska terapija glavni način zdravljenja. Izbira zdravljenja temelji na več kriterijih: stanje zmogljivosti in prehransko stanje bolnika, pridružene bolezni zaradi starosti in preteklih razvad (kajenje, alkohol), občutljivost na zdravljenje s platino, izraženost faktorja PD-L1 (angl. programmed death – ligand 1), breme in lokacija bolezni, hitrost rasti tumorja ter pričakovanja bolnika. Pri bolnikih v zelo dobrem stanju zmogljivosti, kjer tumor izraža PD-L1 in je občutljiv na zdravljenje s cisplatinom, bolnike zdravimo s kemoimunoterapijo (5-fluorouracil, cisplatin in pembrolizumabom) ali samo z imunoterapijo (pembrolizumab) (3). Pričakovani delež objektivnih odgovorov s kemoimunoterapijo je 35–40 %, z imunoterapijo pa le 15–20 %, vendar je lahko trajanje odgovora pri imunoterapiji dolgotrajno (več kot 20 mesecev). Če PD-L1 ni izražen, se zdravi s kombinacijo kemoterapije in tarčnega zdravila cetuksimaba (4). Pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti ali pri bolezni, rezistentni na cisplatin, kjer je potreben hiter odgovor na zdravljenje, pride v poštev monokemoterapija (na primer taksan, gemcitabin, metotreksat). Pri počasnem progresu ali manjšem bremenu bolezni je pri tumorjih, rezistentnih na cisplatin, možno zdravljenje z imunoterapijo z nivolumabom že v prvi liniji, sicer pa v drugi liniji, ko nastopi progres ob monokemoterapiji (5). Ves čas zdravljenja ponovljene bolezni pa je zelo pomembna podpora terapija, ki jo izvajajo različni timi: prehranske in protibolečinske ambulante ter patronažne službe za oskrbo traheostome, gastrostome in morebitnih malignih ran.

Zaključek

Sistemska terapija postaja vse pomembnejši del repertoarja zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu, zlasti pri napredovali in metastatski bolezni. Pri manjšem deležu bolnikov so ob zdravljenju z imunoterapijo možne dolge remisije in večletno preživetje.

Literatura

1. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
2. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2016; 38(Suppl 1):E2151–8.
3. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
5. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1462–75.



STRANSKI UČINKI OBSEVANJA PRI BOLNIKI Z RAKOM GLAVE IN VRATU

mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: kkarner onko-i.si

Povzetek

Pravočasno prepoznavanje simptomov in znakov neželenih učinkov nekirurškega zdravljenja na zdravih tkivih je ključno pri obravnavi bolnikov z rakom glave in vratu. V prispevku so opisani najpogostejši zgodnji in pozni zapleti obsevalnega zdravljenja, s katerimi se srečujemo pri vsakdanjem kliničnem delu.

Ključne besede: rak glave in vratu, obsevanje, akutni neželeni učinki, pozne posledice obsevanja zdravih tkiv

Uvod

Kljub razvoju novih tehnik obsevanja se obsevanju zdravih tkiv in organov, ki ležijo blizu rakave tvorbe ali patoloških bezgavk v predelu glave in vratu, ne moremo v celoti izogniti. Tako se posledice tovrstnega zdravljenja izrazijo na vseh obsevanih anatomskih strukturah. Simptomi in znaki zgodnjih neželenih učinkov omejujejo sodelovanje bolnikov pri samem zdravljenju, pozni pa po več mesecih in letih omejujejo življenjske aktivnosti in znižujejo kakovost življenja bolnikov.

Z uporabo modernih tehnik, s katerimi se trudimo zmanjšati odmerek ionizirajočega sevanja na zdrave organe, poskušamo omiliti zgodnje in pozne zaplete zdravljenja (1). Potreben je tudi razmislek o pridruženih kemoterapiji, ki sicer izboljša rezultate zdravljenja, a ojača neželene posledice na zdravih tkivih (2, 3).

Med bolnikove dejavnike, ki so povezani s stopnjo zgodnjih posledic obsevanja, uvrščamo škodljive razvade (uživanje alkohola in kajenje), slabo ustno higieno, prisotnost peridontalne bolezni, izgubo telesne teže, sladkorno bolezen, ženski spol ter bolezni imunskega sistema in genetske bolezni z okvarjenimi mehanizmi, ki so pomembni za popravilo okvare na dvojni vijačnici zaradi obsevanja (3, 4).

Zgodnji učinki obsevanja zdravih tkiv

Ionizirajoče sevanje v nekaterih celicah sproži programirano celično smrt (apoptozo), ki se izrazi že v nekaj urah po začetku zdravljenja, vendar je tako za okvaro malignih tvorbo kot hitro delečih se zdravih tkiv glave in vratu bolj pomembno sproženje reproduktivne celične smrti, ko se celice še nekajkrat delijo, vendar te delitve kmalu niso več uspešne. Zato je čas do pojava neželenih učinkov sevanja odvisen od delitvene sposobnosti celic posameznih tkiv (5). Zgodnji stranski učinki se na obsevanih tkivih izrazijo že med zdravljenjem ali pa znotraj 90 dni po začetku zdravljenja. Do konca zdravljenja, lahko pa tudi po njem, se še stopnjujejo, začetek in hitrost celjenja pa sta prav tako pogojena z mitotsko aktivnostjo celic, hkrati pa tudi z obsežnostjo okvare tkiv. Vrzeli v

tkivih z delitvami ponovno nadomestijo preživele matične celice, pri večjih poškodbah pa se na mestu poškodbe razraste vezivo.

Obsevalno vnetje kože

Obsevalno vnetje kože (radiodermatitis) opazamo pri večini obsevanih bolnikov. Zgodnjo pordelost kože opazimo že po nekaj dneh zaradi sproščanja citokinov iz mastocitov ter povečane prepustnosti kapilar (6). Morfološke spremembe na koži, ki sledijo, so posledica obsevanja celic bazalnega sloja kože. Njihovo število se pomembno zmanjša po prejetem odmerku 20 Gy ali po dveh tednih obsevanja, poruši se ravnovesje med nastajanjem bazalnih celic kože in propadanjem keratocitov v povrhnjici. Po štirih tednih obsevanja suho luščenje kože napreduje v posamezne povrhnje ranice, po petih opazamo med seboj zlivajoče se razjede, redkeje pa obsevalno vnetje napreduje do popolne nekroze in krvavitve kože. Po končanem obsevanju se lahko znaki radiodermatitisa poslabšujejo še dva tedna. Poleg bolečin v ustni votlini ali žrelu, o katerih tožijo bolniki, je zaradi porušene kožne pregrade omogočen vstop patogenim bakterijam v podkožje z resnimi pridruženimi bakterijskimi in glivičnimi vnetji.

Za ocenjevanje in sledenje stopnje zgodnjih in poznih neželenih posledic obsevalnega zdravljenja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani najpogosteje uporabljamo lestvico RTOG/EORTC (The Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer) (7).

Obsevalno vnetje sluznice

Prvi znaki obsevalnega vnetja sluznice (**radiomukozitisa**) se pojavijo hitreje, že po tednu dni obsevanja: rdečina, oteklina obsevane sluznice, posamezne in pozneje med seboj zlivajoče se razjede, redkeje pa nekroza sluznice s krvavitvami. Zgodnje morfološke spremembe na sluznici lahko vztrajajo še dva meseca po končanem zdravljenju. Za obnavljanje vseh slojev sluznice so potrebne preživele celice bazalnega sloja, ki nadomestijo nastale vrzeli, po hujših stopnjah radiomukozitisa pa jih nadomesti vezivo.

Pomanjkanje sline

Pomanjkanje sline ali kserostomija je občutek suhih ust, ki nastane zaradi okvare velikih in malih žlez slinavk, zmanjšanja količine ali spremenjene gostote sline. Vpliva na požiranje, govor ter zdravje ustne votline ter zob. Prvi znaki se pojavijo že po nekaj obsevanjih zaradi otekline velikih žlez slinavk in zmanjšanega pretoka sline po žlezni izvodilih (8). Zgodnje pomanjkanje napreduje v kronično zaradi propada žlezni acinusov in se lahko poslabšuje še več kot pet let po zdravljenju (9).

Kserostomija visoke stopnje pomembno poslabša številne vidike čustvenega in socialnega življenja bolnikov (10). Verjetnost pojava tega simptoma zmanjšamo z izborom modernih tehnik obsevanja, kot je IMRT (ang.; Intensity Modulated Radiotherapy), z omejitvijo odmerka sevanja na obušesne ali podčeljustne slinavke, še vedno pa skoraj polovica bolnikov ocenjuje kserostomijo kot srednje ali močno izraženo še pozno po zdravljenju (11).

Moteno okušanje

Tudi spremembo ali odsotnost okušanja (disgeuzija, ageuzija) uvrščamo med pogoste zgodnje neželene učinke obsevanja, saj se izraža že zgodaj med potekom obsevanja kar pri dveh tretjinah bolnikov, pogosteje pri tistih, ki prejemajo sočasno kemoterapijo (12). Moteno okušanje nastane zaradi prepleta radiomukozitisa, pomanjkanja sline in okvare okušalnih receptorjev. Nekatere raziskave kažejo, da so simptomi izraženi še 8 tednov po končanem obsevanju, ko se začne regeneracija okušalnih čutnic, sposobnost okušanja pa se povrne v enem letu po koncu obsevanja (13).

Pozni neželeni učinki obsevanja zdravih tkiv

Raznovrstni pozni neželeni učinki obsevanja zdravih tkiv se razvijejo več kot tri mesece po zdravljenju. Lahko izhajajo iz hudih zgodnjih stranskih učinkov ali pa so zanje odgovorne okvare celic s počasno delitveno sposobnostjo. Nekatere poskušamo omiliti z modernimi načini obsevanja, saj je njihova pojavnost povezana s prejetim odmerkom sevanja, kar pa pogosto ni mogoče zaradi bližine malignega tumorja ali bezgavk.

V prispevku so navedeni tisti, ki najbolj okrnijo kakovost življenja bolnikov po ozdravitvi maligne bolezni.

Spremembe strukture in barve kože, podkožja, sluznic

Fibroza v podkožju, koži in sluznicah ter spremembe barve kože so pogost pozen zaplet pri obsevanih bolnikih (14). Ionizirajoče sevanje sproži razrast miofibroblastov iz diferenciranih fibroblastov ter pospešeno nalaganje kolagena ter drugih sestavin izvenseličnega matriksa v mehkih tkivih (15). Teleangiektazije so posledica vnetja žilnih sten in upada števila endotelnih celic. Obsevana koža je pogosto tudi hipo- ali hiperpigmentirana. Spremenjeni videz kože obraza in vratu pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov (16). Obsevanje kože lahko povzroči sekundarni kožni rak (17).

Trizmus

Vzrok oteženega odpiranja ustne votline je razraščanje veziva v žvekalnih mišicah, okvare njihove inervacije in degeneracija temporomandibularnega sklepa. Prizadene okoli 5 % bolnikov, ki so bili obsevani s tehniko IMRT (18) in se največkrat razvije po obsevanju tumorjev blizu žvekalnih struktur: v nosnem in ustnem žrelu ter v velikih žlezah slinavkah (19).

Obsevalni karies

Kserostomija pomembno pospeši propadanje zobovja. Spremenjeno okolje v ustni votlini omogoča razvoj škodljivih bakterij, hitrejša je tudi demineralizacija čeljustnic (20). Sodelovanje zobozdravnikov ob pripravi na obsevanje in po zdravljenju je izrednega pomena ne samo pri preprečevanju obsevalnega kariesa, ampak tudi v izogib še enemu hudemu poznemu zapletu – radiacijski nekrozi podčeljustnice.

Radiacijska nekroza podčeljustnice

To je dramatičen zaplet obsevanja pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se razvije tudi po več letih po zdravljenju. Vnetju obsevanega periosta in zmanjšani gostoti žilja v kosti sledita tvorba teleangiektazij ter nastajanje trombov v spremenjenem žilju. Pomanjkljiva preskrba tkiv s kisikom povzroči ishemično nekrozo kostnine (21). Spremljajo jo huda bolečina, trizmus, pridruženo

bakterijsko vnetje, pogosto tudi zlom kostnine in tvorba orokutane fistule, kar zahteva dolgo trajno hospitalizacijo in kirurško zdravljenje. Številne raziskave potrjujejo verjetnost pojava tega zapleta s prejetim odmerkom sevanja, sprožilni dejavniki pa so tudi invazivni posegi na spodnji čeljustnici, kajenje ter pitje alkohola (22).

Zmanjšano delovanje ščitnice

Zmanjšano delovanje ščitnice ali hipotireoza, ki zahteva nadomeščanje ščitničnega hormona tiroksina, se razvije v več mesecih ali letih pri 30-50 % obsevanih bolnikov. Z omejitvijo odmerka sevanja in zajetosti prostornine žleze lahko verjetnost tega zapleta pomembno zmanjšamo (23).

Nevrološki zapleti

Hude pozne posledice obsevanja vratne hrbtenjače ali možganskega debla (transverzalnega mielitisa, progresivne mielopatije), ki neposredno vodijo v invalidnost ali celo ogrožajo življenje bolnikov, preprečimo s strogo omejitvijo odmerka sevanja na ta organa. Pri 320 % bolnikov pa se neodvisno od prejetega odmerka sevanja po 46 mesecih razvije Lhermittov znak zaradi demielinizacije obsevane hrbtenjače, ki spontano mine in je pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli med obsevanjem še kemoterapijo z nevrotoksičnim cisplatinom (24). Kaže se z občutkom električnega sunka vzdolž hrbtenice pri nenadnem upogibu vratu navzdol. Napredujoč pozen zaplet, ki se pojavi po več letih in ga v zadnjem času opažamo večkrat zaradi daljšega preživetja bolnikov, je tudi progresivna okvara perifernega živčevja kot posledica propada nevronov, slabše prekrvljenosti in razraščanja veziva ob živčnih pletežih (25).

Okvara sluha

Senzorinevralna izguba sluha je pogost pozen zaplet, ki se pojavi pri več kot 40 % obsevanih bolnikov. Incidenca je še višja pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni s cisplatinom, ki je ototoksičen (26). Izguba sluha nastane zaradi degeneracije in atrofije struktur notranjega ušesa zaradi slabe prekrvljenosti notranjega ušesa, pa tudi vkleščanja slušnega živca zaradi otekanja. Razlog prevodne okvare sluha pa je fibrozacija srednjega ušesa ali Evstahijeve cevke (27).

Motnje požiranja (disfagija, afagija)

Že med obsevanjem se zaradi bolečin, pomanjkanja sline ali motenega okušanja pri bolnikih pojavijo motnje požiranja, ki jih z infiltracijo anatomskih struktur dodatno okrepi še tumor. Posledica zmanjšane vnosa hranil in tekočine sta hujšanje in splošna oslabelelost bolnikov, zato je pogosto potrebna hospitalizacija in vstavitve nazogastrične sonde, gastrostome ali parenteralna prehrana. Takšno hranjenje pospešuje oslabelelost mišic, ki sodelujejo pri požiranju. Neaktivnostni oslabelelosti žrelnega mišičja se po zdravljenju pridružijo še fibrozacija mehkih tkiv ustne votline, žrela ali požiralnika, z zmanjšano krčljivostjo in razteznostjo mišičja, pogosto pa je motena tudi inervacija žrelnih mišic, kar ustvarja začaran krog težav s požiranjem. Disfagijo pogosto spremljajo tihe aspiracije, zaradi senzibilitetnih motenj v sluznici žrela in grla ter pogoste aspiracijske pljučnice med obsevanjem in po njem (1, 28). Ker je ugotovljeno, da je stopnja pozne disfagije povezana z razporeditvijo odmerka sevanja in prostorninsko zajetostjo žrelnih konstriktorjev, lahko s skrbnim načrtovanjem obsevanja vplivamo na verjetnost pojava težje disfagije in potrebe po dolgotrajni vstavitvi hranilnih sond (29).

Zaključek

Obsevanje prispeva k ozdravitvi večine bolnikov z rakom glave in vratu in ostaja pomemben del standardnega multidisciplinarnega zdravljenja tovrstnega raka. Kljub novim izboljšanim tehnikam obsevanja se okvari številnih zdravih tkiv in organov ne moremo povsem izogniti. Prepoznavanje zgodnjih in kasnih neželenih učinkov zdravljenja ter dejavnikov, ki vplivajo na incidenco ali stopnjo zapletov, je ključnega pomena pri klinični obravnavi teh bolnikov. Omogoča jim zdravljenje brez prekinitev in tako večji delež ozdravitev ter popravlja kakovost življenja po koncu terapije.

Literatura

1. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;59:7992.
2. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:414.
3. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:14766.
4. Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: recognition, prevention, and management. *Oncology (Williston Park)* 2017;31:8857.
5. Little JB. Cellular effects of ionizing radiation. *N Engl J Med* 1968;278:36976.
6. Park KR, Monsky WL, Lee CG, et al. Mast cells contribute to radiation-induced vascular hyperpermeability. *Radiat Res* 2016;185:1829.
7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:13416.
8. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, et al. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;2019:lgz016.
9. Messmer MB, Thomsen A, Kirste S, et al. Xerostomia after radiotherapy in the head and neck area: long-term observations. *Radiother Oncol* 2011;98:4850.
10. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:37706.
11. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:12736.
12. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010;18:10817.
13. Maes A, Huygh I, Weltens C, et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63:195201.
14. Turesson I, Thames HD. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation, and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up. *Radiother Oncol* 1989;15:16988.
15. Straub JM, New J, Hamilton CD, et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:198594.
16. Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, et al. Radiation fibrosis syndrome: the evergreen menace of radiation therapy. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2019;6:23845.
17. Bennardo L, Passante M, Cameli N, et al. Skin manifestations after ionizing radiation exposure: a systematic review. *Bioengineering (Basel)* 2021;8:153.
18. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;18:10338.
19. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008;30:62230.

20. Gupta N, Pal M, Rawat S, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment: a systematic review. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6:1606.
21. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol* 1990;11:24450.
22. Iqbal Z, Kyzas P. Analysis of the critical dose of radiation therapy in the incidence of Osteoradionecrosis in head and neck cancer patients: a case series. *BDJ Open* 2020;6:18.
23. Kamal M, Peeler CR, Yepes P, et al. Radiation-Induced Hypothyroidism After Radical Intensity Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:1119.
24. Mul VE, de Jong JM, Murrer LH, et al. Lhermitte sign and myelopathy after irradiation of the cervical spinal cord in radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2012;188:716.
25. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J* 2020;38:8492.
26. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck* 2015;37:28192.
27. Hwang CF, Fang FM, Zhuo MY, et al. Hearing assessment after treatment of nasopharyngeal carcinoma with CRT and IMRT techniques. *Biomed Res Int* 2015;2015:769806.
28. Kokalj M, Stojan P. Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. *Onkologija* 2018;22:2833.
29. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, al. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014;113:95101.



PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

asist. Anja Kovač, dr. med.¹,

asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.²

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

E: ankovac@onko-i.si

² Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

E: mebert@onko-i.si

Povzetek

Bolniki z rakom glave in vratu potrebujejo, da proaktivno iščejo in lajšajo simptome vsi člani zdravstvenega tima. Tako bolezen kot zdravljenje (operacija, obsevanje in sistemsko zdravljenje) povzročata številne simptome, sočasno pa ti vplivajo tudi na videz in sposobnost požiranja, dihanja ter govora. Bolniki so za vzpostavljanje varne dihalne in prebavne poti pogosto odvisni od traheostome in gastrostome, ki zahtevata dodatno oskrbo. Poleg specifičnih telesnih simptomov imajo ti bolniki večje tveganje za anksioznost, depresijo in samomorilna nagnjenja. Simptome pogosto dodatno poslabšajo tudi pridružene bolezni, odvisnost od nikotina in alkohola ter nižji socioekonomski status. Ob pravočasnem prepoznavanju simptomov in pravilnem ukrepanju lahko bolnikovo kakovost življenja pomembno izboljšamo in vplivamo na preživetje, tudi ko bolezni ne moremo več zaustaviti. Bolniki zaradi zapletov (krvavitev, okužbe) pogosto umrejo v bolnišnici, kjer je treba zagotoviti klinično pot ukrepanja za vzpostavitev najbolj optimalnega okolja za bolnika, bližnje in zdravstveni tim.

Ključne besede: paliativna oskrba, podporna oskrba, bolnik z rakom glave in vratu, kakovost življenja

Uvod

Paliativna oskrba pomeni celostno in neprekinjeno obravnavo bolnikov ter podporo bližnjim v celotnem obdobju napredujoče neozdravljive bolezni, medtem ko je podpora oskrba širši pojem, saj zajema tudi oskrbo bolnikov z ozdravljivo boleznijo ter obravnavo v sklopu diagnostike in preventivnih pregledov (1). Leta 2019 je bilo bolnikov z rakom glave in vratu 2,8 % vseh bolnikov z novoodkritim rakom v Sloveniji, preživetje se izboljšuje (2, 3). Simptomi so pogosto prisotni in kompleksni že ob postavitvi diagnoze, dodatno jih poslabša multimodalno zdravljenje, zato je prepoznavanje ter lajšanje pomembno začeti čim prej. Poleg najpogostejših simptomov, ki so skupni večini bolnikov z napredovalo rakavo boleznijo, je pri bolnikih z rakom glave in vratu pomemben vpliv na videz bolnika ter osnovne funkcije, kot so sposobnost požiranja, dihanja in govora. Potrebe takšnih bolnikov v Sloveniji zdravstveno osebje prepoznava, saj so v paliativno oskrbo vključeni razmeroma zgodaj v poteku zdravljenja v primerjavi z drugimi bolniki z rakom, z izjemo bolnikov z rakom pljuč (4).

Najpogostejši simptomi bolnikov z rakom glave in vratu

Bolniki z rakom glave in vratu imajo v povprečju izraženih vsaj 10 somatskih simptomov (5). Najpogostejši trije so bolečina, utrujenost (angl. *fatigue*) in izguba telesne teže, preostali simptomi zajemajo motnje požiranja, inapetenco, suha usta, kašelj, krvavitve, dispnejo, eksulceriran tumor, zaprtje in nespečnost (5). Za bolnikove bližnje so najbolj obremenjujoče težave bolečina, nezmožnost hranjenja in eksulceriran tumor (prisotnost maligne rane) (5).

Bolečina

Bolečina pri bolnikih z rakom glave in vratu je sestavljena iz somatske, visceralne in nevropatske komponente. Do 80 % bolnikov ima bolečino lokoregionalno bodisi zaradi napredovanja bolezni, posledic kirurškega, obsevalnega, sistemskega zdravljenja bodisi kombinacije naštetih (oralni mukozitis, disfagija, nevropatija) (6). Bolečino zdravimo po smernicah Svetovne zdravstvene organizacije s stopnjevanjem analgetikov do močnih opioidov, pri nevropatski komponenti bolečine uporabimo antidepresive (na primer

amitriptilin, duloksetin) ter antiepileptike (na primer gabapentin, pregabalin) (7). Za oceno morebitne dobrobiti dodatnega lokalnega zdravljenja (ponovno obsevanje, kirurgija) za lajšanje bolečine lokoregionalno bolnika predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Aplikacijo zdravil prilagodimo bolnikovi sposobnosti uživanja zdravil. Kadar je mogoče, uporabljamo zdravila preko ust, drugače pa uporabimo alternativne poti vnosa (preko gastrostome, transdermalno in subkutano) (7).

Motnja požiranja

Motnjo požiranja ima 50–70 % bolnikov z rakom glave in vratu in je lahko posledica napredovanja bolezni lokoregionalno ali predhodnih zdravljenj (8). Požiranje je lahko boleče ali okrnjeno. Potrebna je izbira najvarnejše prehranske poti ob upoštevanju bolnikovih želja. Večina si želi ohraniti vsaj delno sposobnost uživanja hrane preko ust. Za vzpostavitev alternativne prehranske poti (začasno nazogastrična sonda, trajno endoskopsko ali radiološko vodena ali kirurška vstavev gastrostome) se odločimo, ko ocenimo, da požiranje ni več zadovoljivo za zadosten prehranski vnos ali varno zaradi dehidracije, dušenja in pogostih aspiracijskih pljučnic (8).

Motnja govora

Motnja govora je lahko posledica multimodalnega zdravljenja ali/in stanja po vstavitvi traheostome zaradi ogrožene dihalne poti. Pomembna je govorna rehabilitacija, s katero bolniki začnejo po kirurških posegih, ter trud celotnega zdravstvenega tima za zagotovitev različnih poti komunikacije.

Psihološki simptomi

Več kot polovica bolnikov z rakom glave in vratu čuti zaskrbljenost, strah, žalost, ima anksiozno ali depresivno motnjo in/ali občutek, da so svojem v breme (5). Incidenca samomorov je trikrat višja kot v splošni populaciji (9). K bremenu simptomov prispeva tudi pogosto nižji socioekonomski status in odvisnost od nikotina ter alkohola (10). Vsa navedena stanja se vpletajo tudi v percepcijo telesnih simptomov, kot je bolečina.

Oskrba v zadnjem mesecu življenja

Bolniki z rakom glave in vratu so zelo heterogena skupino, pri kateri zdravniki v kar 60 % precenijo pričakovano preživetje, v zadnjih tednih življenja se ta delež še poveča (11). Večina bolnikov z rakom glave in vratu želi umreti v domačem okolju, vendar jih po različnih ocenah velik delež umre v bolnišnicah ali hospicu (35 % v Veliki Britaniji, 33 % v ZDA, 70 % na Tajvanu) (5, 12). Kljub ustrezni paliativni oskrbi so obiski urgentnih služb, hospitalizacije in agresivno zdravljenje (sistemska kemoterapija, oživljanje, hospitalizacija na oddelku za intenzivno nego) zaradi narave bolezni v zadnjem mesecu življenja pogosti. Pomemben je pravočasen in odkrit pogovor z bolnikom in svojci, razlaga pričakovanega poteka bolezni, preverjanje razumevanja razlage ter sprejem skupne odločitve.

Zaključek

Paliativna oskrba bolnikov z rakom glave in vratu je multidisciplinarna in zajema vse nivoje zdravstvenih služb. Bolniki z rakom glave in vratu imajo številne simptome tako same bolezni kot tudi posledic multimodalnega zdravljenja (kirurgija, obsevanje, sistemska zdravljenja). Simptome je treba aktivno iskati, preprečevati in lajšati za izboljšanje kakovosti življenja.

Literatura

1. Ebert Moltara M, Bernot M, Benedik J, et al (ur). Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe, 2020.
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Boltezar L, Jezersek Novakovic B, Ebert Moltara M. Trends in specialized palliative care referrals at an oncology center from 2007 to 2019. *BMC Palliat Care* 2021;20:135.
4. Mayland CR, Ho QM, Doughty HC, et al. The palliative care needs and experiences of people with advanced head and neck cancer: A scoping review. *Palliat Med* 2021;35:27–44.
5. Bossi P, Giusti R, Tarsitano A, et al. The point of pain in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;138:51–9.
6. Cocks H, K Ah-See K, Capel M, et al. Taylor P. Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S198–S207.
7. Schrijvers D, Charlton R. Palliative care and end-of-life issues in elderly cancer patients with head and neck cancer. *Front Oncol* 2022;12:769003.
8. Kam D, Salib A, Gorgy G, et al. Incidence of suicide in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:1075–81.
9. Lin C, Kang SY, Donermeyer S, et al. Supportive care needs of patients with head and neck cancer referred to palliative medicine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:356–63.
10. Hoesseini A, Offerman MPJ, van de Wall-Neecke BJ, et al. Physicians' clinical prediction of survival in head and neck cancer patients in the palliative phase. *BMC Palliat Care* 2020;19:176.
11. Vukkadala N, Fardeen T, Ramchandran K, et al. End-of-Life practice patterns in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2021;131:1769–73.



VLOGA PREHRANSKE OBRAVNAVE PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM GLAVE IN VRATU

izr. prof. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.

Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana

E: nkozjek@onko-i.si

Povzetek

Prehranska ogroženost bolnikov z raki glave in vratu je zelo velika in pomeni resno oviro za optimalno zdravljenje teh bolnikov. Klinično stanje bolnikov pogosto opišemo kot sindromom glave in vratu. Ker je izguba telesne mase > 10 % značilno povezana s slabšim preživetjem bolnikov z rakom, sta prehranska podpora in terapija motenj prehranskega stanja integralni del zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu. V prispevku so prikazani rezultati pregleda literature, na osnovi katerih lahko sledimo strokovnim priporočilom klinične prehrane, ki jih individualno prilagajamo bolnikom in načinom zdravljenja. Prehranska obravnava bolnikov z rakom glave in vratu je paralelna terapevtska pot, ki je integrirana v proces zdravljenja rakave bolezni. Upoštevanje strokovnih priporočil klinične prehrane izboljša kakovost življenja bolnikov in učinkovitost zdravljenja rakov glave in vratu.

Ključne besede: prehranska ogroženost, rak glave in vratu, motnje prehranskega stanja, sindrom glave in vratu, prehranska podpora, prehranska terapija

Uvod

V zadnjih letih je zgodnja prepoznavna in zdravljenje rakov glave in vratu zelo napredovalo. Ob tem pa je delež prehransko ogroženih bolnikov še vedno zelo velik, resni prehranski problemi so prisotni pri 2067 % (1, 2). Zato je ta skupina bolnikov še vedno na prvem mestu glede resnosti izgube telesne mase tako ob sami postavitvi bolezni kot tudi med zdravljenjem. Izguba telesne mase pred začetkom zdravljenja je dodatna ovira za optimalno obvladovanje rakave bolezni (3). Motnje prehranskega stanja se med zdravljenjem pri bolnikih praviloma stopnjujejo in nanje dodatno neposredno vplivajo bolezenska stanja in simptomi, ki so povezani z zmožnostjo vnosa hrane (4, 5). Razmeroma pogoste so prehranske težave zaradi vnetja sluznic v ustih in žrelu, motenj požiranja, neredko je dodaten razlog tudi zmanjšanja apetita in razvoj depresije. Klinično stanje bolnikov, ki se zdravijo zaradi raka glave in vratu, je tako pogosto opisano kot sindrom glave in vratu (6). V tabeli 1 so opisani dejavniki, ki vplivajo na nastanek sindroma glave in vratu.

Tumorski dejavniki: prizadetost oralne poti za vnos hrane, disfagija

Dejavniki, odvisni od bolnika: vedenjske spremembe, pomanjkanje volje, obnemoglost, sarkopenija, slabo zobovje, socialni in kulturni dejavniki

Kaheksija: anoreksija, izguba telesne mase, katabolizem

Sopojavi zdravljenja rakave bolezni: stomatitis, mukozitis, kserostomija, odinofagija, trizmus, navzea, bruhanje, driska

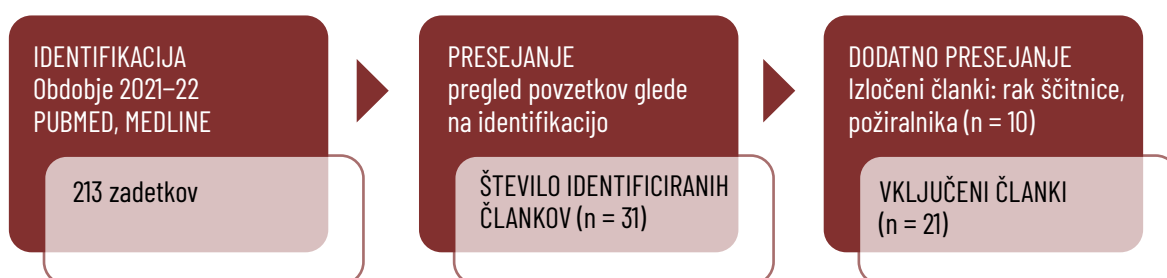
Tabela 1. Sindrom raka glave in vratu (povzeto po ref. 6)

Ker je izguba telesne mase > 10 % značilno povezana s slabšim preživetjem bolnikov z rakom, je sprejet strokovni konsenz, da sta prehranska podpora in terapija motenj prehranskega stanja integralni del zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu (2, 68).

Cilj pregleda literature je bil najti odgovore na ključna klinična vprašanja pri prehrani bolnikov z rakom glave in vratu.

Metode

Za iskanje člankov je bil uporabljen modificiran protokol PRIZMA (slika 1) (9). Relevantni članki so bili poiskani v znanstvenih podatkovnih bazah PubMed in Medline z iskalnimi besedami (identifikatorji): »head and neck cancer, nutrition, support, nutrition therapy« in z uporabo iskalnih filtrov »Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Systematic Review« v obdobju zadnjih 10 let. Članki so bili nato pregledani v dveh stopnjah glede na strokovno (smernice, priporočila) in znanstveno (sistematski pregledi, metaanalize) ustreznost. Pri vsebinski izbiri člankov so bila v ospredju izhodišča za klinično prakso pri izvajanju prehranske obravnave, podpore in terapije bolnikov z rakom glave in vratu. Upoštevani so bili samo članki v angleškem jeziku.



Slika 1. Pregled literature: modificirani protokol PRIZMA in rezultat iskanja

Rezultati

Z uporabo navedenih identifikatorjev in iskalnih filtrov je bilo najdenih 213 člankov. Po pregledu povzetkov je ustrezalo vsebinskim iskalnim kriterijem 31 člankov v angleškem jeziku. Po dodatnem pregledu člankov so bili izločeni članki, ki so obravnavali prehransko podporo pri zdravljenju raka požiralnika in ščitnice ali pa je bila prehranska podpora le element zdravljenja in njen vpliv ni bil posebej analiziran. Za pripravo odgovorov na najpogostejša vprašanja v klinični praksi je ostalo 16 člankov. Odgovori so bili povzeti v obliki Priporočil za klinično prakso (tabela 2).

Klinično vprašanje	Priporočilo	Reference
Kako je organizirana dejavnost klinične prehrane?	<p><i>Tim za klinično prehrano</i> je multidisciplinarna skupina strokovnjakov (zdravnik, dietetik, DMS, po potrebi farmacevt, psiholog, fizioterapevt/kineziolog) z dodatnimi znanji klinične prehrane, ki je vključen v multidisciplinarno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu med celotnim zdravljenjem.</p> <p>Vključevanje <i>specializiranega dietetika</i> izboljša izid zdravljenja.</p>	2, 9, 11, 12, 15
Kako prepoznamo bolnika, ki potrebuje prehransko intervencijo?	<p>Bolnika prepoznamo s <i>presejanjem na prehransko ogroženost in/ali s kliničnim pregledom</i>.</p> <p>Obvezno je presejanje na prehransko ogroženost z validiranimi orodji ob postavitvi diagnoze.</p> <p>Bolnika presejamo na prehransko ogroženost že pred začetkom katerekoli oblike zdravljenja. To omogoči optimizacijo njihovega prehranskega in presnovnega stanja pred zdravljenjem.</p> <p>Presejanje na prehransko ogroženost med zdravljenjem redno izvajamo v smiselnih intervalih (tedensko med hospitalizacijo, ob vsakem ambulantnem pregledu).</p> <p>Bolnike presejamo na prehransko ogroženost vsaj do 3 mesece po končanem zdravljenju.</p> <p>Za presejanje na prehransko ogroženost se uporabljajo validirana presejalna orodja (na primer NRS 2002, MNA, SGA).</p> <p><i>Ocena prehranskega stanja bolnika je del kliničnega pregleda</i>, prehransko ogroženega bolnika prepoznamo s specifičnimi simptomi (anoreksija, motnje požiranja, oslabeledost, zmanjšanje zmogljivosti) in znaki (shujšan videz, nedavna izguba telesne mase, vidna izguba mišične in maščobne mase).</p> <p>Ocena funkcije požiranja je dober napovedni dejavnik prehranske ogroženosti in izida zdravljenja. Disfagija pred začetkom zdravljenja je povezana z večjo izgubo telesne mase in slabšim potekom bolezni.</p> <p>Bolnike, ki niso prehransko ogroženi, seznanimo z pomenom dobrega prehranskega stanja za potek zdravljenja in osnovnimi izhodišči ustrezne prehrane med zdravljenjem.</p>	2, 9, 12–15, 17–19
Kdaj bolnika napotimo na prehransko obravnavo?	<p><i>Vse prehransko ogrožene bolnike je treba takoj napotiti na individualno prehransko obravnavo</i>, ki je del personalizirane klinične obravnave.</p> <p>Ker bolniki pogosto izgubljajo telesno maso, tudi ko se že vzpostavi prehranska terapija, je smiselna individualna prehranska obravnavo tudi pri bolnikih, pri katerih zaradi sopojavov zdravljenja, ki vplivajo na zmanjšani vnos hrane, predvidevamo izgubo telesne mase.</p>	9, 12, 13, 15–19

Klinično vprašanje	Priporočilo	Reference
Kdaj je treba začeti prehransko intervencijo med zdravljenjem?	<i>Prehransko intervencijo je treba načrtovati takoj ob diagnozi motnje prehranskega stanja, da preprečimo kritično poslabšanje prehranskega stanja bolnika.</i> Ustrezno načrtovana prehranska intervencija pripomore k izboljšanju kliničnega poteka zdravljenja, manjšemu stresu bolnika med zdravljenjem in nižjim stroškom zdravljenja. To velja tudi za bolnike, pri katerih se prehransko stanje poslabša med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki so bili primerno prehranjeni, je treba začeti prehransko terapijo, ko ne bodo sposobni normalno uživati hrane v 7 dneh.	2, 9, 12, 13, 15, 17–19
Kako se načrtuje prehranska podpora in terapija?	Tip prehranske podpore in terapije je odvisen treh glavnih dejavnikov: Ali je nezmožnost zaužitja hrane delna ali popolna? Pričakovani čas prehranske intervencije? Ali je možno peroralno hranjenje? Pri bolnikih, ki lahko hrano zaužijejo peroralno, je treba vnos hrane prilagoditi bolnikovim potrebam, pravilom se dodajajo tudi oralna prehranska dopolnila (OPD). Kadar s tovrstno prehransko podporo ne zadostimo potrebam bolnikom in črevo deluje, se v prehrano bolnika vključi enteralna prehrana (glej priporočila za EP) po hranilni cevki čez usta v želodec ali preko gastrostome. Kadar vnos hrane preko prebavil ni možen, se uporabi parenteralna prehrana.	2, 9, 15
Kakšen je priporočeni energijski vnos?	<i>Priporočeni energijski vnos je vsaj 30–35 kcal/kg telesne mase.</i> Ker se lahko potrebe po energijskem vnosu povečajo po operativnem posegu, med kemoterapijo in/ali radioterapijo, je treba ves čas zdravljenja spremljati telesno maso bolnikov in povečati energijski vnos, kadar je treba.	2, 9, 16–18
Kakšen je priporočeni beljakovinski vnos?	<i>Priporočeni beljakovinski vnos je 1,2–1,5 g/kg telesne mase.</i> V različnih stanjih (vnetja, kooperativno) se lahko potrebe po beljakovinah povečajo, zato je takrat treba ustrezno prilagoditi vnos beljakovin.	2, 9, 17, 18
Kako obravnavamo kaheksijo?	<i>V prehransko obravnavo je treba vključiti presejanje na kaheksijo in – kadar je kaheksija prisotna – tudi njeno ustrezno zdravljenje.</i> Pri kahektičnih bolnikih, ki izgubljajo telesno maso, je smiselna uporaba oralnih prehranskih dopolnil (OPD), ki vsebujejo 1,6–2,2g eikozapentojske kisline (EPA) ali ribjega olja (najpogosteje v odmerku 4–6 g/dan).	2, 9, 17
Kdaj bolniku predpišemo oralna prehranska dopolnila?	<i>OPD predpišemo, kadar bolnik z individualno prilagojeno prehrano ne more pokriti svojih energijskih in hranilnih potreb.</i> Rutinska uporaba OPD, razen za farmakonutricijo, ni smiselna.	17, 19
Kdaj bolniku predpišemo enteralno prehrano?	<i>Z enteralno prehrano je treba začeti, kadar bolnik s peroralno prehrano ne more pokriti več kot 60 % energijskih potreb v 10 dneh.</i> Prva izbira je uporaba polimernih enteralnih formul.	2, 9, 12, 15

Klinično vprašanje	Priporočilo	Reference
Kdaj bolniku predpišemo farmakonutricijo (imunomodulatorna prehrane)?	<p><i>Uporaba imunomodulatorne prehrane z ribjim oljem, omega 3 maščobnimi kislinami (na primer EPA), glutaminom in argininom ima potencialno ugoden vpliv na ohranjanje telesne mase in potek zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu.</i></p> <p>Uporaba omega 3 maščobnih kislin, EPA in arginina modulira vnetni odziv tako, da je manj izražen. Uporaba EPA v odmerku 2 g/dan prispeva k stabilizaciji telesne mase.</p> <p>Terapija z glutaminom vpliva na zmanjšanje pojava mukozitisa zaradi radioterapije in kemoterapije. V ta namen je pri obsevalni terapiji lahko učinkovita tudi uporaba glutamina (0,15 g/kg/dan) v kombinaciji z argininom.</p>	2, 13, 15, 17
Kdaj bolniku predpišemo parenteralno prehrano?	<p><i>Parenteralno pot vnosa prehrane uporabimo takrat, kadar zaradi različnih razlogov z drugimi potmi vnosa hrane ne moremo pokriti energijskih in hranilnih potreb bolnika.</i></p> <p>Lahko uporabimo tudi pri hospitaliziranih afagičnih bolnikih, pri katerih črevo sicer deluje, vendar je predviden kratek čas vnosa hranil in tekočine preko žile.</p> <p>Pri bolnikih z rakom glave in vratu je pogosta tudi občasna hipofagija, takrat se priporoča dopolnilna parenteralna prehrana (na primer energijski vnos 600 kcal in 35 g beljakovin, kar pokrije približno 40 % potreb povprečnega bolnika). To prehrano lahko dobi bolnik v 8 urah.</p> <p>Kadar je zaradi poškodbe glavnega limfnega voda (ductus thoracicus) ugotovimo iztekanje limfe (na primer hiloraks).</p>	2, 9, 17
Kdaj bolniku formiramo gastrostomo?	<p><i>Kadar bolnik potrebuje hranjenje po želodčni cevki več kot 4 tedne, je potrebna formacija gastrostome.</i></p> <p>Profilaktična vstavitve gastrostome bolnikom, ki imajo dobro prehransko stanje, ni potrebna.</p>	9, 13, 17, 19
Kako prehransko obravnavamo bolnike pred operativni posegom?	<p><i>Pred večjim operativnim posegom v predelu glave in vratu potrebujejo podhranjeni bolniki individualno naravnano prehransko podporo 10–14 dni, tudi če je zaradi tega treba odložiti elektivni operativni poseg.</i></p> <p><i>Pri elektivnih bolnikih se priporoča predoperativno zaužitje ogljikohidratnih napitkov v skladu s priporočili za velike operativne posege.</i></p> <p>Vadba požiranja pred operativnim posegom lahko zmanjša stopnjo pooperativne disfagije.</p>	9, 11, 14, 18, 19
Kakšna je prehranska podpora/terapija po operativnem posegu?	<p><i>Priporoča se zgodnje oralno hranjenje po večjih operativnih posegih zaradi raka na predelu vratu in glave.</i></p> <p>Zgodnje oralno hranjenje po totalni laringektomiji od 1–7 dneva je povezano z manj zapleti (fistule) in krajšim časom hospitalizacije, kot če se začne oralno hranjenje po > 7 dneh po operativnem posegu.</p> <p>Pri bolnikih, kjer zgodnje oralno hranjenje ni mogoče, se priporoča hranjenje po hranilni cevki v prvih 24 urah.</p> <p>Vpliv robotskih operativnih posegov na prehransko stanje bolnikov z rakom glave in vratu za zdaj ni dokazano drugačen od vpliva klasičnih operativnih posegov.</p>	9, 18, 20, 21

Klinično vprašanje	Priporočilo	Reference
Kakšna je prehranska obravnava med kurativno radioterapijo, s kemoterapijo ali brez nje?	<i>Med radioterapijo se prehransko stanje bolnika oceni enkrat na teden. Priporoča se intenzivno individualno naravnano prehransko svetovanje, da bi se preprečili ali zmanjšali izguba telesne mase.</i>	9, 12, 17, 19
Kakšna je prehranska obravnava med paliativno radioterapijo, s kemoterapijo ali brez nje?	<i>Tudi pri simptomatsko naravnani paliativni radiokemoterapiji je potrebna individualno naravnana prehranska intervencija. Pri odločanju o prehranski podpori in terapiji ter načinu hranjenja so v ospredju pričakovanja in želje bolnika.</i>	9,17
Ali je prehranska prehabilitacija z posebno obogateno prehrano pred zdravljenjem raka glave in vratu smiselna?	<i>Za zdaj ni zadosti dokazov za uporabo posebne obogatene prehrane med prehabilitacijo. V obdobju prehabilitacije je treba slediti sedanjim priporočilom za prehransko obravnavo ter prehransko podporo in terapijo bolnikov z rakom glave in vratu.</i>	22
Kako izvajamo prehransko podporo ali terapijo med rehabilitacijo po zdravljenju?	<i>Prehranska obravnava bolnikov naj traja še 3 mesece po prenehanju zdravljenja oziroma dokler imajo prisotne motnje prehranskega stanja. Potrebne so tudi redne kontrole funkcije požiranja</i>	9, 16–18
Kako optimiziramo personalizirano obravnavo bolnikov?	<i>Raziskave kažejo, da je za uspešnost prehranske oskrbe med zdravljenjem pomembna aktivna vključitev bolnikov in njihovih skrbnikov v celoten proces prehranske obravnave ter prehranske podpore in terapije.</i>	23

Razprava

Pregled literature potrjuje klinične izkušnje, da bolniki z rakom glave in vratu spadajo med prehransko najbolj ogrožene skupine bolnikov z rakom. Njihova prehranska obravnava in ukrepi klinične prehrane temeljijo na splošnih smernicah za klinično prehrano pri zdravljenju rakavih boleznih (17, 18). Te smernice poudarjajo pomen individualnega prilaganja preventivnih in terapevtskih ukrepov klinične prehrane bolnikom in načinom zdravljenja raka. Pri bolnikih, ki so zaradi raka glave in vratu zdravljeni z operativnim posegom, ukrepi klinične prehrane temeljijo na izhodiščih smernic klinične prehrane za operativne posege (20). V veliki meri se s temeljnimi izhodišči smernic klinične prehrane pri zdravljenju rakavih boleznih in pri operativnih posegih ujemajo tudi specifične smernice in priporočila za klinično prehrano bolnikov z rakom glave in vratu (9, 11, 15). Poudarjen je pomen vadbe požiranja pred operativnim posegom in aktivno zdravljenje disfagije (11, 14). Učinkovitost personalizirane prehranske podpore in terapije je poudarjena tudi pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo (19).

Zaključek

Presejanje na prehransko ogroženost pri bolnikih z rakom glave in vratu je potrebno takoj ob postavitvi diagnoze bolezni in vse prehransko ogrožene bolnike mora obravnavati prehranski tim, ki ima posebej specializiranega kliničnega dietetika. Med zdravljenjem se prehranska obravnava izvaja personalizirano ter se prilagaja individualnim potrebam bolnika in različnim načinom zdravljenja. Bolnik in njegovi svojci naj bodo od začetka zdravljenja aktivno vključeni v klinično naravnano prehransko obravnavo. Učinkovita prehranska obravnava je paralelna terapevtsko pot, ki je integrirana v proces zdravljenja, izboljša kakovost življenja bolnikov in učinkovitost zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu.

Literatura

1. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19:41925.
2. Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional issues in head and neck cancer patients. *Healthcare (Basel)* 2020;8:102.
3. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care* 1999;8:1336.
4. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, et al. Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer--prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. *Support Care Cancer* 2011;19:167583.
5. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck* 2010;32:290300.
6. Couch ME, Dittus K, Toth MJ, et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: dand diagnostic features. *Head Neck* 2015;37:594604.

7. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. An analysis of two Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials. *Cancer* 2004;101:222229.
8. Nguyen T, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002;95:55362.
9. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, et al. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S32 S40.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
11. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition* 2020;69:110548.
12. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, et al. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:185360.
13. Lin MC, Shueng PW, Chang WK, et al. Consensus and clinical recommendations for nutritional intervention for head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Taiwan. *Oral Oncol* 2018;81:1621.
14. Gill A, Farwell DG, Moore MG. Nutrition and Perioperative Care for the Patient with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;30:41120.
15. Gill A, Givi B, Moore MG. AHNS Series: Do you know your guidelines? Assessment and management of malnutrition in patients with head and neck cancer: Review of the NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines). *Head Neck* 2019;41:57783.
16. Giles KH, Kubrak C, Baracos VE, et al. Recommended European Society of Parenteral and Enteral Nutrition protein and energy intakes and weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016;38:124857.
17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:1148.
18. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898913.
19. Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients* 2015;7:26576.
20. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017;36:62350.
21. Anakapu K, Wilson M, Findlay M, et al. Nutritional outcomes in patients undergoing transoral robotic surgery for head and neck cancers compared to conventional open surgery. Systematic review. *Head Neck* 2022;44:23853.
22. Cantwell LA, Fahy E, Walters ER, et al. Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2022 (v tisku).
23. Hiatt JS, Brown TE, Banks M, et al. Patient and carer experience of nutrition care throughout treatment for head and neck cancer: a systematic qualitative review and thematic synthesis. *Support Care Cancer* 2020;28:563347.

OSKRBA ZOBOVJA PRED ONKOLOŠKIM ZDRAVLJENJEM, MED NJIM IN PO NJEM

Jana Krapež, dr. dent. med.

red. prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med.

Center za zobne bolezni, Stomatološka klinika, UKC Ljubljana

E: jana_krapez@yahoo.com

E: jana.krapez@kclj.si

Povzetek

Zdravljenje raka glave in vratu ima pri večini bolnikov številne in doživljenjske stranske učinke v ustni votlini, med njimi težko obvladljiva stanja, kot sta poobsevalni karies in osteoradionekroza. Tako kratkoročne kot dolgoročne posledice zdravljenja pomembno vplivajo na splošno zdravje in kakovost življenja, zato narekujejo individualno prilagojeno zobozdravstveno obravnavo bolnika.

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem, dopolnjujejo *Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji* in hkrati upoštevajo obstoječe zmožnosti slovenskega zdravstvenega sistema. Namen priporočil je preprečevanje oziroma zmanjšanje zapletov v ustni votlini, ki nastanejo zaradi obsevanja. Opredeljujejo način zobozdravstvene oskrbe pred zdravljenjem raka, med njim in po njem na vseh treh nivojih zobozdravstvene oskrbe in pomenijo poenoteno mnenje vseh deležnikov na področju zobozdravstvene obravnave bolnikov z rakom glave in vratu v državi.

Cilj je zagotoviti zobozdravstveno obravnavo vseh bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zmanjšati in preprečiti posledice obsevanja ustne votline in omogočiti lažjo fizično in psihično povrnitev zdravja.

Ključne besede: zobozdravstvena obravnava, poobsevalni karies, osteoradionekroza, rak glave in vratu

Uvod

Zdravljenje rakov glave in vratu je običajno multidisciplinarno, najpogosteje je potreben operativni poseg, obsevanje in sistemska terapija. Zdravljenje ima številne in doživljenjske negativne posledice, predvsem v ustni votlini. Obsevanje poleg rakavega tkiva uniči tudi zdrava tkiva, kot so žleze slinavke, ustna sluznica in zobje. Več kot 90 % bolnikov izkusi stranske učinke med obsevanjem, kot so: motnje okusa, vnetje ustne sluznice (oralni mukozitis), oteženo odpiranje ust (trizmus), zmanjšano delovanje žlez slinavk s spremenjeno količino in sestavo sline (kserostomija in hiposialija), poobsevalni karies, bolečine, odontogene okužbe in osteoradionekroza (1).

Poobsevalni karies

Poobsevalni karies je neželeni stranski učinek pri zdravljenju raka glave in vratu, ki se začne pojavljati od 6 do 12 mesecev po obsevanju; v dveh letih po obsevanju se pojavi pri 37 % bolnikov, nato se pogostost z leti praviloma povečuje. Raziskave, ki so vrednotile karies s KEP-indeksom po ploskvah, poročajo o povprečnem povečanju od 0,12 do 13,7 ploskve (2). V preteklosti je veljalo, da je razlog nastanka pomanjkanje sline (hiposialija), ki nastane zaradi okvare žlez slinavk pri obsevanju, večjem od 2030 Gy. Danes vemo, da gre za zapleten preplet dejavnikov. Poleg okvare slinavk so vzrok tudi neposredne okvare sklenine in dentina zaradi obsevanja, spremenjene navade bolnika, spremenjena bakterijska flora, sprememba okusa ter prehranskih in higienskih navad. Vsi zobje niso enako prizadeti, stopnja prizadetosti zob je odvisna od doze, ki jo med obsevanjem sprejme posamezen zob. Pri prejeti dozi do 30 Gy je verjetnost le minimalno povečana, pri dozah 3060 Gy je verjetnost

destrukcije okvar povečana za 2-krat do 3-krat, pri dozah nad 60 Gy kar 10-krat (2). Poobsevalni karies je videti drugače kot običajni karies, zato za njegovo opisovanje obstoječi indeksi niso ustrezni. Od običajnega kariesa se razlikuje predvsem po hitrem napredovanju in mestih, na katerih se pojavlja. Najpogosteje opazamo luščenje (delaminacijo) sklenine v predelu zobnih vratov ter vrškov in incizalnih robov. Na zobeh se pojavijo tudi vzdolžne poke sklenine. Karies nato običajno hitro napreduje v cirkularni cervikalni karies, ki vodi do odloma celotne zobne krone (dekoronacija). Nekroza in gangrena zobne pulpe lahko nato napredujeta v periapikalni parodontitis in osteoradionekrozo.

Zdravljenje osteoradionekroze je dolgotrajno in v večini primerov neuspešno. Vključuje dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki, terapije s hiperbarično oksigenacijo in operativnimi posegi v splošni anesteziji z dolgimi hospitalizacijami. Napredovala osteoradionekroza zahteva resekcijo čeljustnic. Bolniki imajo močne bolečine in kakovost življenja je bistveno okrnjena, zato je preprečevanje vzroka, torej preprečevanje zobnega kariesa, tako pomembno (3).

Našteti učinki vplivajo na preživetje, zmanjšajo kakovost življenja in poslabšajo psihosocialni status bolnikov.

Zobozdravstvena obravnava bolnikov z rakom glave in vratu

Zgoraj opisane spremembe narekujejo prilagojeno zobozdravstveno oskrbo. Namen zobozdravstvene obravnave bolnikov z rakom glave in vratu je preprečevanje zapletov v ustni votlini po obsevanju in zagotavljanje dobre kakovosti življenja po končanem zdravljenju. Zaradi priprave ustne votline na zdravljenje raka se ne sme zakasnit začetek obsevanja pri bolniku, istočasno pa moramo zagotoviti, da bo bolnik imel čim manj težav po koncu zdravljenja.

Priporočila in usmeritve za obrnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji so bila nedavno posodobljena in objavljena v reviji Onkologija (4). Izhajajo iz dejstva, da so rezultati zdravljenja dokazljivo boljši, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana oziroma omejena na specializirane multidisciplinarne time z izkušnjami, ki vključujejo tudi zobozdravnike. Zobozdravstvena oskrba bolnikov z rakom glave in vratu poteka na vseh treh zdravstvenih ravneh (primarni, sekundarni in terciarni).

Priporočila za zobozdravstveno obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu so razdeljena v tri časovne sklope: pred zdravljenjem raka glave in vratu, med njim in po njem (5).

Pred obsevanjem raka glave in vratu (radikalno)

Pred obsevanjem se zobozdravnik prvič spozna z bolnikom na konziliju kot del interdisciplinarnega tima specialistov. Tu se določi načrt zdravljenja raka in način zobozdravstvene oskrbe. Bolniki imajo ob pregledu narejen rentgenski posnetek zob – ortopantomogram.

Bolnike na konziliju razvrstimo glede na stanje v ustni votlini v tri skupine:

1. bolniki so ob pregledu brez zob
2. bolniki, ki imajo zobe v tako slabem stanju, da načrtujemo ekstrakcije vseh zob
3. bolniki, ki potrebujejo zobozdravstveno oskrbo

Bolnike iz druge skupine obravnavajo kirurgi, bolnike iz tretje skupine pa v zobozdravniški ambulanti natančno pregledamo. Predstavimo jim stanje v ustni votlini, razložimo prehodne in trajne posledice obsevanja, podučimo jih o pravilni higieni zob ter zobnih pripomočkih ter predpišemo recept za fluoridni gel (Elmex gelee 1,25 %), ki vsebuje približno trikrat več fluora kot običajna zobna pasta. Dobijo tudi izobraževalni letak z osnovnimi informacijami o ustni votlini, ki je prosto dostopen na strani Sekcije za zobne bolezni in endodontijo (<http://www.ohranisvojezobe.si/wp-content/uploads/2019/05/onko-zgibanka.pdf>).

Po pregledu in pogovoru jim predstavimo načrt ekstrakcij in zdravljenja preostalih zob. Zaradi že omenjenih stranskih učinkov obsevanja je treba bolniku na razumljiv način razložiti koncept skrajšane zobne vrste (SZV), ki predvideva ekstrakcijo vseh kočnikov. Poleg teh pa je treba ekstrahirati tudi zobe v predelu tumorja in njihovih antagonistov ter zobe s slabo prognozo. Načrt ekstrakcij je radikalen, ekstrakcije pa morajo biti izvedene najmanj 14 dni pred začetkom obsevanja, da se rane vsaj sluznično zacelijo. Pri načrtu ekstrakcij so možna individualna prilagajanja, vendar ob dogovoru s specialisti v interdisciplinarnem timu in glede na stanje bolnika.

Ob zobozdravniškem pregledu bolniku odstranimo trde in mehke zobne obloge in na zobe naneseemo profesionalni preparat s fluoridi ali drugimi remineralizacijskimi sredstvi. Bolnike nato napotimo na načrtovane ekstrakcije

zob k oralnemu kirurgu in oskrbimo preostale zobe. Po končani oskrbi se prvi del zobozdravstvene oskrbe zaključi, bolnik pa pristopi k zdravljenju raka glave in vratu.

Med obsevanjem raka glave in vratu (negovalno)

Na približno polovici obsevanja zobozdravnik specialist na sekundarni ali terciarni ravni (Stomatološka klinika UKC Ljubljana ali Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor) naredi kontrolni pregled, ki je namenjen preverjanju stanja v ustni votlini, sodelovanja bolnika ter izvedbi preventivnih ukrepov in motivaciji. Pristop zobozdravnika je izrazito negovalen, motivacija bolnika je namenjena prilagajanju na spremembe pri ustni higieni in novim razmeram v ustni votlini. Ob težavah pri odpiranju ust bolniku pokažemo fizioterapevtske vaje za preprečevanje trizmusa. Izvedemo tudi čiščenje mehkih in trdih zobnih oblog, običajno s ščetko, ultrazvoku se v tej fazi raje izogibamo. Apliciramo topikalno remineralizacijsko sredstvo. V tem času posegi niso indicirani, razen če niso nujni, stopnjo pa določi lečeči onkolog.

Po obsevanju raka glave in vratu (vzdrževalno)

Bolnik, ki je bil obsevan v predelu glave in vratu, je uvrščen v skupino bolnikov z ekstremnim tveganjem za nastanek zobnega kariesa. Po končanem zdravljenju raka zobozdravnik specialist na sekundarni ali terciarni ravni (Stomatološka klinika UKC Ljubljana ali ZD dr. Adolfa Drolca Maribor) naredi kontrolni zobozdravniški pregled 12 meseca po končanem obsevanju in izda izvid s priporočili za nadaljnjo oskrbo pri osebnem zobozdravniku na primarni ravni. Slednji bolnika zaradi njegovega zdravstvenega stanja prednostno obravnava. Svetovani so redni kontrolni stomatološki pregledi na 3 mesece ali pogosteje, čim hitrejša oskrba v primeru bolečin in izpadlih ali odlomljenih zalivk ter letni kontrolni pregledi pri zobozdravniku specialistu. Na vsakem pregledu je pomemben zapis anamneze in statusa, čiščenje mehkih in trdnih zobnih oblog, aplikacija remineralizacijskega sredstva, sproten poduk in motivacija bolnika glede na simptome, rentgenski posnetki zob na 612 mesecev oziroma po strokovni presoji. Ekstrakcije na primarni ravni so po obsevanju kontraindicirane, bolnika napotimo na sekundarno ali terciarno raven za nadaljnjo obravnavo. Stomatoprotetična (kirurška) rehabilitacija je možna šele po oceni onkologa in kirurga ter ob upoštevanju ukrepov pred osteoradioneekrozo. Zaradi zahtevnosti

in velikega tveganja definitivne stomatoprotetične rehabilitacije je smiselno, da so ti bolniki pred obravnavo pregledani na konziliju, v katerega je vključen tudi specialist stomatološke protetike na sekundarni ali terciarni ravni. Ob sumu na osteoradionekrozo je treba bolnika napotiti na terciarno raven z napotnico pod »zelo hitro«. Zdravljenje osteoradionekroze naj poteka samo na terciarni ravni.

Zobozdravstvena obravnava bolnikov z rakom glave in vratu na Stomatološki kliniki

Oskrba na Stomatološki kliniki UKC Ljubljana zahteva odlično komunikacijo med centri na Stomatološki kliniki in med Klinikom za maksilofacialno in oralno kirurgijo (MaFa) in Klinikom za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo (ORL) ter Onkološkim inštitutom. Bolniki, ki so obravnavani na onkoloških konzilijih na MaFa in ORL ter bodo zdravljeni z radioterapijo, so v istem tednu obravnavani še na Centru za zobne bolezni, kjer se naredi načrt oskrbe in ekstrakcij, higienska faza in poduk bolnika. Če je pri bolniku predvideno zdravljenje raka glave in vratu tudi z operativnim posegom, se ekstrakcije izvedejo v splošni anesteziji med posegom. Sicer se ekstrakcije izvajajo ambulantno ob ponedeljkih popoldne na MaFa po morebitni predhodni separaciji protetičnih konstrukcij. Tako od konzilija do ekstrakcij praviloma mine največ 1 teden, kar omogoča ustrezno celjenje do načrtovanja oziroma začetka radioterapije. Na polovici in po koncu obsevanja bolnike še enkrat pregledamo in preverimo izvajanje higiene in uporabo fluoridnih pripravkov, s čimer preprečujemo nastanek poobsevalnega kariesa. Nato bolnika napotimo na kontrolne preglede pri osebni zobozdravniku na tri mesece in pri nas na eno leto.

Razvoj zobozdravstvene oskrbe bolnikov z rakom glave in vratu

Pot do sedanjega stanja načina zobozdravstvene oskrbe bolnikov z rakom glave in vratu je bila zahtevna in dolgotrajna. Leta 2017 se je na pobudo prim. Vojka Didanoviča, specialista ORL in maksilofacialne kirurgije, zbralo več kot 20 vodilnih specialistov različnih strok, ki se ukvarjajo z zdravljenjem rakom glave in vratu iz več oddelkov Onkološkega inštituta v Ljubljani, Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, ORL klinike, Kliničnega oddelka za

maksilofacialno in oralno kirurgijo in več centrov Stomatološke klinike UKC Ljubljana. Prim. Didanovič je poudaril težavo bolnikov z rakom glave in vratu, pri katerih se razvije osteoradionekroza, ker bolniki pred začetkom obsevanja niso deležni sistematične zobozdravstvene oskrbe. Prof. dr. Aleš Fidler, vodja Centra za zobne bolezni Stomatološke klinike, je prevzel vodenje delovne skupine specialistov stomatoloških strok in posvetili smo se zobozdravstveni obravnavi onkoloških bolnikov.

Pomembna težava je bil neprimeren in neurejen dostop do zobozdravstvenih storitev, ki so potrebne za učinkovito zobozdravstveno oskrbo bolnikov z rakom glave in vratu. Te storitve so predvsem čiščenje trdih in mehkih oblog ter fluoriranje. Tudi remineralizacijsko sredstvo za preventivo kariesa na recept ni bilo bolniku dosegljivo na recept. Pri dostopu do zobozdravstvenih storitev smo naredili pomembne premike. ZZZS je potrdila nov obračunski model, namenjen za bolnike z rakom glave in vratu, zdravljene z obsevanjem, ki je dosegljiv na njihovi internetni strani, ter v zborniku, ki je dosegljiv na internetni strani Sekcije za zobne bolezni in endodontijo (http://www.ohranisvojezobe.si/wp-content/uploads/2022/05/zbornik_2022.pdf).

Podobno oskrbo, kot so jo deležni bolniki v Ljubljani, smo želeli omogočiti tudi v SV Slovenije. V sredini junija 2021 so prišle kolegice iz ZD Maribor na Stomatološko kliniko, kjer so sodelovale pri pregledih in načrtovanju zobozdravstvene oskrbe onkoloških bolnikov. Skupaj smo prediskutirali pripravljene smernice zobozdravstvene oskrbe.

Zaključek

Naš cilj je, da bi vključili v zobozdravstveno obravnavo vse bolnike, ki so zdravljeni z obsevanjem, kar nam za zdaj dobro uspeva. To je odličen rezultat. V razvitih državah kljub daljši tradiciji in obstoju priporočil dosega skrb zbujajoče nizke številke, pod 10 % (6). S pripravo priporočil, uvedbo dodatnih storitev, do katerih so upravičeni bolniki, in izobraževanjem je v Sloveniji omogočena ustrezna zobozdravstvena obravnavo teh bolnikov. Tako lahko preprečimo večino zapletov, povzročenih z zobmi, oziroma jih dovolj predvidljivo rešujemo, če do njih pride. Bolnikom lahko tako zagotavljamo višjo kakovost življenja in tudi zmanjšamo stroške zdravljenja.

Literatura

1. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003;69:58590.
2. Palmier NR, Migliorati CA, Prado-Ribeiro AC, et al. Radiation-related caries: current diagnostic, prognostic, and management paradigms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;130:5262.
3. Ray-Chaudhuri, A, Shah, K, Porter, RJ. Radiotherapy: oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Vital* 2013;10:3036.
4. Strojan P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:7684.
5. Fidler A, Aničin A, Didanović V, et al. Priporočila za zobozdravstveno obravnavo odraslih bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji, zdravljenih z obsevanjem. *Onkologija* 2022;26:2832.
6. Bohm N, Karlsson C, Skoogh Andersson J, et al. Variations in odontological care routines for patients undergoing treatment for head and neck cancer in county councils/regions of Sweden. *Clin Exp Dent Res* 2020;6:315.



ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA Z RAKOM GLAVE IN VRATU

Nina Krečan, dipl. m. s.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: nkrecan@onko-i.si

Povzetek

Namen tega prispevka je predstaviti potrebe po zdravstveni negi pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki se zdravijo z obsevanjem in/ali s kemoterapijo ali pa so zdravljenje že končali.

Med zdravljenjem ali neposredno po končanem zdravljenju se pri njih pojavljajo različni neželeni učinki, kot so vnetje sluznic – radiomukozitis, podhranjenost (ki zahteva uvedbo prehrane prek nazogastične sonde, gastrostome ali jejunostome) in vnetje kože – radiodermatitis. Pri teh bolnikih se medicinska sestra/zdravstvenik lahko sreča tudi z malignimi ranami, ki so posledica napredovanja bolezni in se pojavijo pri 510 % bolnikov.

Pri bolnikih z rakom glave in vratu je že pred zdravljenjem, lahko pa tudi med njim ali po njem, pogosto potrebna izdelava dihalne stome za zagotavljanje proste dihalne poti.

Ključne besede: radiodermatitis, radiomukozitis, dihalne stome, hranilne stome, maligna rana

Uvod

Rak glave in vratu je za bolnika in njegovo družino velik čustveni pretres in obremenitev. (Ne)popolnost obraza in vratu je najbolj opazni del človeka in s tem njegove celotne osebnosti (1). Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu je zelo kompleksna. Ko govorimo o bolniku z rakom glave in vratu, pomislimo na zdravstveno nego kože, sluznic, dihalne in hranilne stome ter oskrbo malignih ran in radiodermatitisa. Medicinska sestra mora narediti dobro oceno kože in sluznic, da ju lahko pravilno oskrbi. Ob tem lahko predvideva, kakšne težave bi lahko nastale, in deluje preventivno. Poznati mora tudi načela oskrbe ran in stom. Bolnika ves čas hospitalizacije pripravlja na čas, ko bo odpuščen v domačo oskrbo. Zelo pomembna je zdravstvena vzgoja, dobro sodelovanje bolnika in vključevanje svojcev.

Radiomukozitis

To je poškodba sluznice, ki se pojavi kot neželeni učinek obsevanja. Sočasna aplikacija kemoterapije potencira škodno delovanje ionizirajočih žarkov na sluznice.

Radiomukozitis ocenjujemo v štirih stopnjah, kar prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Stopnje v razvoju radiomukozitisa

Stopnja 0	nepoškodovana sluznica
Stopnja 1	rdečina
Stopnja 2	posamezne manjše in plitve razjede
Stopnja 3	obsežne in globoke razjede, krvavitve že po manjši poškodbi
Stopnja 4	propad tkiva, hude in spontane krvavitve

Medicinska sestra mora poznati stopnje radiomukozitisa, da lahko glede na stopnjo izraženosti bolniku ponudi pripomočke in raztopine za izvajanje ustne nege in preparate za lajšanje pekočine ali celo hujše bolečine. Medicinska sestra ima vlogo v smislu zdravstvene vzgoje: bolnika spodbuja k izvajanju poostrene ustne nege in ga pri tem nadzira. Potrebna je tudi prilagoditev

prehrane. Hrana mora biti manj pekoča, manj začinjena, manj kisla, bolj mehka in visoko kalorična; potrebna je tudi sprememba konsistence hrane. Bolniku ponudi prehranske dodatke po navodilih prehranskega tima.

Nastanka oralnega mukozitisa pri obsevanih bolnikih se ne da preprečiti, lahko pa odložimo nastanek in omilimo njegov potek oziroma zmanjšamo že nastale težave. Priporočeni preventivni ukrepi so usmerjeni v izboljšanje ustne higijene ter so enostavni in poceni (2).

Radiodermatitis

To je poškodba kože kot posledica učinkovanja ionizirajočega sevanja (obsevanja).

Tabela 2 prikazuje stopnje radiodermatitisa, znake in simptome, ki se pojavljajo med njegovim razvojem.

Tabela 2. Stopnje v razvoju radiodermatitisa

Stopnja 0	nepoškodovana koža
Stopnja 1	blaga rdečina ali suho luščenje kože, omejeno na območje kožnih gub, zmeren edem
Stopnja 2	zmerna do živahna rdečina, posamezna manjša območja vlažnega luščenja, omejena predvsem na kožne gube in pregibe; zmeren edem
Stopnja 3	vlažno luščenje kože zunaj območij kožnih gub in pregibov; krvavitev izzvana z manjšo poškodbo ali praskanjem, izrazitejši edem
Stopnja 4	življenjsko ogrožajoče posledice; ulceracija ali nekroza celotne debeline kože; spontane krvavitve iz poškodovane kože

Medicinska sestra izvaja zdravstveno nego radiodermatitisa glede na stopnjo poškodovane kože.

V smislu preventivnega delovanja in pri začetni stopnji radiodermatitisa bolniku priporoči nego kože s hidratantno kremo. Pri nadaljnjih stopnjah je zdravstvena nega odvisna od tega, ali je bolnik končal obsevanje ali to še poteka. Pri bolnikih, ki se še obsevajo, uporabljamo obloge prepojene z ringerjevo raztopino ali obkladke s fiziološko raztopino. Te je treba pri bolnikih, ki čutijo pekočo bolečino, pogosteje menjati. Pri bolnikih, ki so obsevanje zaključili, priporočamo obloge z aktivno peno z glicerinom in hidrogelom.

Za spremljanje razvoja radiodermatitisa uporabljamo obrazec: medicinska sestra enkrat na teden oziroma ob vsaki opaženi spremembi na novo oceni

stopnjo radiodermatitisa in jo zabeleži. Načrt oskrbe in izvedba pa se beležita dnevno.

Hranilne stome

Kadar bolnik ne more požirati bodisi zaradi maligne bolezni v tem predelu bodisi zaradi neželenih posledic zdravljenja in je vnos hrane ter tekočin neustrezen, je treba vzpostaviti novo pot/način prehranjevanja. Možna je vstavitev nazogastrične sonde (NGS), lahko pa bolnika napotimo na izdelavo hranilne stome.

Prek NGS ali hranilnih stom dobi bolnik zadostno količino vseh hranilnih snovi, ki jih potrebuje za svoje dnevne potrebe. Enteralno hranjenje lahko poteka bolusno ali s črpalko za enteralno hranjenje z industrijsko pripravljeno hrano po priporočilu dietetika. Naloga medicinske sestre je, da bolnika hrani, opazuje, se z njim pogovarja glede občutkov pri hranjenju, vodi bilanco prejete hrane in tekočin, izvaja toaleto in opazuje mesto hranilne stome. Deluje tudi zdravstveno vzgojno: bolnika in svojce pouči o postopku hranjenja in rokovanju s hranilno stomo.

Pri hranjenju po hranilni stomi lahko pride do raznih zapletov.

Mehanski zapleti: zamašitev cevke, nepravilna lega ali izpad cevke, aspiracija, prehiter ali prepočasen pretok, iztekanje ob stomi in razširjeno vstopno mesto.

Biokemični zapleti: spremembe koncentracij elektrolitov krvi, stopnje hidracije in sindrom »re-feeding«.

Gastrointestinalni zapleti: slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, napenjanje, krči in okužba kože okoli stome (3).

Dihalna stoma

Izdelava dihalne stome je kirurški poseg, pri katerem naredijo na vratu odprtino v sapnik in zraku odpro prosto pot v spodnja dihalna.

Kljub utemeljenosti in nujnosti posega ta pušča trajne telesne in duševne posledice. Bolnik z dihalno stomo je izpostavljen izredno hudi psihični obre-

menitvi; z dihalno stomo je vidno zaznamovan in vzbuja občutek usmiljenja (1).

Preveza dihalne stome je zahteven poseg, ki ga v bolnišnici izvajamo dnevno. Prvo prevezo z menjavo dihalne kanile naredi zdravnik v 48 urah po operaciji. Nadaljnje preveze lahko izvaja usposobljeno zdravstveno osebje. Zaradi zagotavljanja varnosti ob morebitnem zožanju stome sta pri izvedbi vedno navzoči dve osebi. Bolniku, ki ima dihalno kanilo z notranjim vložkom, vložek čistimo po potrebi.

Pomembno je tudi, da bolnikom zagotovimo čustveno oporo. V program zdravstvene vzgoje vedno vključimo tudi svojce. Bolniki in člani njihovih družin morajo biti poučeni o tem, kako lahko aktivno sodelujejo pri negi dihalne stome. Če se le da, bolnika ali svojce naučimo čiščenja vložka in oskrbe oziroma toalete kanile, menjave podloge in traku za pričvrstitev, pa tudi inhalacij in aspiracij, če so te potrebne.

Maligna rana

Maligna kožna rana je opredeljena kot prekinitev integritete povrhnjice z infiltracijo malignih celic v kožo in njene krvne in limfne žile, kar povzroči smrt kožnega tkiva. Nastane lahko na mestu primarnega tumorja kot regionalna infiltracija ali kjerkoli na telesu kot infiltracija celic zasevka (4).

Maligne rane se pojavijo pri 510 % bolnikov z metastatsko boleznijo, najpogosteje v zadnjih mesecih življenja, in se zelo slabo celijo ali sploh ne (5).

Oskrba maligne rane se začne z oceno rane. To je osnova za izvajanje in vrednotenje zdravljenja. Poleg tega moramo upoštevati bolnikove potrebe, želje in cilje. Ocenjujemo velikost, mesto in globino rane. Na dnu rane ugotavljamo prisotnost granulacijskega tkiva in mrtvin, ocenimo tudi količino in kakovost izločka ter prisotnost neprijetnega vonja (6).

Vse opazke zabeležimo na poseben obrazec za oskrbo rane. Rano ocenimo enkrat na teden, ob spremembi pa pogosteje.

Oskrba maligne rane je navadno dolgotrajna in zapletena. Cilj oskrbe maligne rane je izboljšati kakovost življenja in sposobnost samooskrbe. Oskrba maligne rane temelji na čiščenju, odstranjevanju mrtvin, zmanjšanju števila bakterij in s tem nevarnosti okužbe. Usmerjena je v preprečevanje dodatnih poškodb in krvavitev, pospeševanje granulacije in epitelizacije, kjer je mogoče, pa tudi v

nadzor nad vonjem (7.).

Oblogo izberemo glede na obliko in velikost rane, videz rane, globino rane in količino izločka (8).

Zaključek

Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu je kompleksna. Pogosto ti bolniki slabo sodelujejo in imajo šibko socialno ozadje. Zaradi tega je toliko pomembnejši celostni pristop tako med zdravljenjem in pri zdravstveni negi kot po odpustu bolnika v domačo oskrbo. Medicinska sestra mora imeti veliko znanja in izkušenj, da lahko prepozna bolnikove potrebe in strokovno ter pravočasno izvaja zdravstveno nego. Ob tem sočasno izvaja tudi zdravstveno vzgojo. Bolnika ves čas pripravlja na čas, ko bo odpuščen v domačo oskrbo, da bo tam čim bolj samostojen. Bolnika pred odpustom v domačo oskrbo predamo patronažni medicinski sestri. Pri tem je zelo pomembna dokumentacija, v kateri natančno navedemo potrebe bolnika po zdravstveni negi in obrazložimo negovalne intervencije. Bolnika patronažni medicinski sestri predstavimo tudi ustno. Zdravstvena vzgoja vključuje tudi svojce, ki bodo v prihodnje skupaj z bolnikom sodelovali s patronažno medicinsko sestro. Pomembno je, da se bolnik počuti varno in da je seznanjen z oblikami pomoči, ki so mu na voljo. Samo primerno oskrbljen bolnik se bo dobro počutil v domačem okolju.

Literatura

1. Krečan N, Vrečko M. Komunikacija z larigektomiranim pacientom. Maribor: Komunikacija in njene vrzeli pri delu z onkološkim pacientom, 2011:11421.
2. Strojan P. Radiomukozitis, neprijetna težava pri obsevanju raka glave in vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2018:1013.
3. Gorjup P. Hranjenje pacienta po gastrostomi in jejunostomi. In: Batas R (ed). Vloga enterostomalne terapije v zdravstvenem sistemu – oskrba ran, stom, ter kontinenca. Zbornik prispevkov z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; Sekcija medicinskih sester v enterostomalni terapiji, 2022:9399.
4. Tomc D. Oskrba maligne kožne rane – prikaz primera. In: Batas R (ed). Vloga enterostomalne terapije v zdravstvenem sistemu – oskrba ran, stom, ter kontinenca. Zbornik prispevkov z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije - zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; Sekcija medicinskih sester v enterostomalni terapiji, 2022:6870.
5. Klinc A. Paliativni pristop k oskrbi kronične rane. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2022:118.
6. Šeruga M. Oskrba maligne in paliativne rane. In: Kohek M (ed). Kronična rana in izzivi prihodnosti – zbornik predavanj. Radenci, 27.10.2017. Murska Sobota: Splošna bolnišnica Murska Sobota, Strokovno društvo medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Pomurja, 2017:527.
7. Černic L, Vrhovnik M. Zdravstvena oskrba kronične (maligne) rane – predstavitev primera. In: Matković M (ed). Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2010:2532.
8. Ostrožnik V, Živić S. Vrste ran, njihovo celjenje in oskrba ran v onkološki zdravstveni negi. In: Matković M (ed). Izzivi sodobnih pristopov onkološke zdravstvene nege in zdravljenja. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2010:1420.



MOŽNOSTI REHABILITACIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM GLAVE IN VRATU

prof. dr. Irena Hočevar Boltežar, dr. med., svetnica

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,

UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

E: irena.hocevar@kclj.si

Povzetek

Rak glave in vratu je osmi najpogostejši rak v Sloveniji. Zdravimo ga kirurško, z radioterapijo in kemoterapijo, pogosto s kombinacijo teh načinov zdravljenja. Ker pa rak glave in vratu prizadene nos, ustno votlino, žrelo in grlo, so kot posledica bolezni same in nato zdravljenja okvarjene številne pomembne funkcije, ki vključujejo: dihanje, požiranje, govor, kašelj in vohanje. Za čim boljšo rehabilitacijo prizadetih funkcij je treba najprej natančno ugotoviti, kateri organi so prizadeti in kako okvarjeni so ter kakšne so preostale zmožnosti za izvedbo opisanih funkcij. Na podlagi ustreznih preiskav izberemo način rehabilitacije za vsakega bolnika posebej. V diagnostiko okvarjenih funkcij in rehabilitacijo je vključena vrsta različnih strokovnjakov, v rehabilitaciji pa je vodilni ustrezno usposobljen specialist klinične logopedije. Dobra rehabilitacija okvarjenih funkcij omogoča bolniku večjo kakovost življenja.

Ključne besede: rak glave in vratu, požiranje, govor, voh, rehabilitacija

Uvod

Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2019 rak glave in vratu predstavljal 2,8 % vseh rakov v populaciji (1). Cilj zdravljenja raka glave in vratu je odstraniti ali uničiti maligni tumor in njegove morebitne zasevke, ob tem pa čim bolj ohraniti funkcijo organov na zdravljenem območju (2). Že sama rast malignega tumorja uničuje prizadete organe in s tem spreminja njihovo funkcijo. Tako kirurško zdravljenje kot radiokemoterapija prizadeneta predel tumorja, prav tako pa tudi tkiva v okolici. Težave so torej odvisne od lokalizacije raka, volumna odstranjenega ali obsevanega tkiva, načina rekonstrukcije ter tvorbe brazgotin na tem območju. Na pojav težav vplivajo tudi poškodbe živcev, saj povzročajo motorične in senzorične motnje v predelu, ki ga prizadeti živec oživčuje (3, 4). Po zdravljenju raka glave in vratu so najpogosteje motene pomembne življenjske funkcije: dihanje, požiranje, govor, kašelj, voh in okus (2).

Diagnostika in načrtovanje rehabilitacije

Vzrok za težave pri dihanju v zgornjem aerodigestivnem traktu največkrat pokaže že otorinolaringološki pregled, dopolnjen s fleksibilno nazolaringoskopijo. Tako lahko vidimo, ali bi dodatni kirurški poseg za razširitev dihalne poti ali traheotomija bil lahko koristen in mogoč (4).

Pri požiranju se najpogosteje pojavljajo nezadostno oblikovanje gržljaja, zastajanje gržljaja v ustni votlini, žrelu, zatekanje hrane in pijače v nosno votlino in aspiracija, ki bolnika najbolj ogroža. Rentgenska preiskava žrela in požiralnika s kontrastnim sredstvom prikaže vse faze požiranja, tudi sposobnosti zaščite dihalnih poti med požiranjem, ne služi pa načrtovanju rehabilitacije (3, 4). Fleksibilna endoskopska ocena požiranja z obarvanim gržljajem različnih konsistenc in velikosti prikaže predvsem faringealno fazo požiranja, pravočasnost proženja refleksa požiranja, penetracijo v grlo, aspiracijo ter ostanek gržljaja v žrelu (5). Možna je tudi sočasna ocena senzibilitete grla ter načrtovanje rehabilitacije za učinkovitejše in bolj varno požiranje (3–5). Vzrok za hripav glas in neuspešen kašelj je jasen po videoendostroboskopiji grla in oceni dihalne sposobnosti za tvorbo glasu (3). Za uspešen kašelj je poleg zadostne gibljivosti glasilk in popolnega stika med njima potrebna tudi zadostna jakost izdiha, kar se oceni s preiskavo pljučnih funkcij (4).

Rehabilitacija motenih funkcij

Težave s požiranjem močno vplivajo na kakovost življenja bolnikov po zdravljenju raka glave in vratu. Pogoste so predvsem po kirurškem zdravljenju raka ustne votline, žrela in supraglotisa ter po radioterapiji tega predela. Po izpeljani diagnostiki, ki jo opravita foniater in klinični logoped, pridejo v poštev prilagoditev diete (teksture, temperature, okusa hrane), različne prilagoditve položaj gržljaja v ustni votlini, glave, telesa, povečana senzorična stimulacija ustne votline in žrela, nevromišična elektrostimulacija mišic, ki sodelujejo pri požiranju, krepitev mišic jezika in žrela, žvekalk (na primer z napravo Therabite) in hoteni požiralni manevri (4–7). Disfagične težave se sicer s terapijo nekoliko izboljšajo, manj je aspiracij, vendar zelo redko povsem izginejo (6). Še najuspešnejše so redne vaje, ki naj se začnejo kmalu po koncu zdravljenja (8). Novejša metoda rehabilitacije požiranja je trening dihanja in požiranja z vidno povratno zanko, po katerem so ugotavljali boljšo zaščito dihalne poti med požiranjem (9). Opisujejo tudi vedenjsko kognitivno terapijo požiranja, pri kateri kombinirajo običajne rehabilitacijske postopke požiranja s psihološkim pristopom. Poskušali so tudi že s hipnozo za zmanjšanje težav z okusom, slabosti, bolečine in suhih ust (7, 10). Če je rehabilitacija požiranja neuspešna, potem je za zadostno in varno prehranjevanje bolnika potrebna dolgotrajna uporaba nazogastrične sonde ali gastrostoma (3, 4).

Obstajajo nekatere raziskave preventivnih programov za zmanjšanje disfagičnih težav po zdravljenju raka glave in vratu, vendar pa za zdaj še niso pokazale velikega uspeha. Za zagotovitev ustrezne prehranjenosti bolnika je za zdaj najuspešnejše redno tedensko sledenje pri logopedu in dietetiku (7).

K motnjam hranjenja prispeva tudi *manjša sposobnost vohanja in s tem povezanega okušanja*, ki se pojavita predvsem po laringektomiji. Najuspešnejši način rehabilitacije vohanja je manever tako imenovanega vljudnega zehanja (11).

Glasovne motnje so lahko posledica kirurškega zdravljenja ali radioterapije. Do neke mere pomagajo glasovna terapija, dihalne vaje, svetovanje. Uspeh je odvisen od sposobnosti stika med glasilkama, fibroze in gibljivosti glasilk (12). Po popolni odstranitvi grla se bolnik najprej sporazumeva s kretnjo, pisanjem ter psevdošepetom iz ustne votline. Po odstranitvi nazogastrične

sonde začne govorno rehabilitacijo. Nov vir glasu je lahko ezofagealni oziroma traheoezofagealni glas ali elektronsko umetno grlo. Pri ezofagealnem glasu bolnik vtisne zrak v požiralnik, glas pa nastane pri potovanju tega zraka nazaj skozi faringoezofagealni segment. Pri govoru s traheoezofagealno protezo so vir zraka za govor še vedno pljuča, s protezo v zgornjem delu sapnika pa se z zaporo traheostome preusmeri tok zraka v zgornji del požiralnika, kjer nastane glas. Elektrolarinks z nihajočo membrano bolnik prisloni nad vokalni trakt in tako omogoči oblikovanje glasnega govora (12).

Izboljšanje splošne telesne funkcije se vedno pogosteje omenja kot eden pomembnih dejavnikov za boljšo kakovost življenja po zdravljenju raka glave in vratu. Bolniki lahko izboljšajo svoje telesne sposobnosti in mišično vzdržljivost po končanem zdravljenju z rednimi aerobnimi vajami, masažami, limfno drenažo ter zdravim načinom življenja (7).

Zaključek

Zdravljenje raka omogoči bolniku z rakom glave in vratu preživetje, vendar pa okrni številne njegove funkcije. Za čim boljšo kakovost življenja po uspešnem zdravljenju je potreben aktiven timski pristop k iskanju teh motenj in ustrezna rehabilitacija. Žal je ustrezno usposobljenih logopedov ter temu namenjenih ambulant v Sloveniji zelo malo, kar trenutno omejuje možnost uspešne rehabilitacije.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka, 2022.
2. Strojan P, Šmid L, Zakotnik B. Raki glave in vratu. In: Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, et al (eds). Onkologija. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba, 2009:254–70.
3. Murry T, Carrau RL. Clinical management of swallowing disorders. 2nd ed. San Diego, CA: Plural Publishing, 2006.
4. Shaker R, Easterling C, Belafsky PC, et al (eds). Manual of diagnostic and therapeutic techniques for disorders of deglutition. New York: Springer Science and Business Media, 2013.
5. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia* 1988;2:216–9.
6. Lazarus CL, Husaini H, Falciglia D, et al. Effects of exercise on swallowing and tongue strength in patients with oral and oropharyngeal cancer treated with primary radiotherapy with or without chemotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:523–30.
7. Rodriguez AM, Komar A, Ringash J, et al. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. *Disabil Rehabil* 2019;41:2093–107.
8. Langmore SE, McCulloch TM, Krisciunas GP, et al. Efficacy of electrical stimulation and exercise for dysphagia in patients with head and neck cancer: A randomized clinical trial. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E1221–31.
9. Martin-Harris B, McFarland D, Hill EG, et al. Respiratory swallow training in patients with head and neck cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:885–93.
10. Patterson JM, Brady GC, Roes JWG. Research into the prevention and rehabilitation of dysphagia in head and neck cancer: a UK perspective. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;24:208–14.
11. Moor JW, Rafferty A, Sood S. Can laryngectomees smell? Considerations regarding olfactory rehabilitation following total laryngectomy. *J Laryngol Otol* 2010;124:361–5.
12. Casper JK, Colton RH. Clinical manual for laryngectomy and head and neck cancer rehabilitation. 2nd ed. San Diego, California: Singular Publishing Group, INC, 1998.



SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU RAKA GLAVE IN VRATU

mag. Marta Dremelj, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: mdremelj@onko-i.si

Povzetek

S sledenjem bolnikov po končanem zdravljenju raka glave in vratu želimo doseči čim boljše rehabilitacijo bolnikov in dovolj zgodaj prepoznati morebitne ponovitve bolezni, ko je še mogoče učinkovito rešilno zdravljenje. Večina ponovitev bolezni se zgodi v prvih dveh letih po koncu zdravljenja, zato so v tem času kontrolni pregledi pogostejši, tako klinični pregled kot slikovne preiskave, kasneje pa so klinično pregledi redkejši, slikovne preiskave pa indicirane predvsem glede na klinično sliko oziroma specifično lego tumorja. Učinkovit sistem sledenja omogoča tudi prepoznavo posledic po končanem zdravljenju, kot so motnje požiranja, govora, sluha, zobozdravstvene težave in ustrezno ukrepanje, za dosego čim boljše rehabilitacije bolnikov. Incidenca pojavljanja metakronih rakov zgornjega aerodigestivnega trakta je po zdravljenju raka glave in vratu visoka predvsem pri bolnikih z anamnezo uživanja tobaka in alkohola, zato je v sklopu sledenja pomembno prepoznati tudi te in bolnikom pomagati pri opustitvi škodljivih navad.

Uvod

Cilj zdravljenja raka glave in vratu je kontrola bolezni in čim boljša rehabilitacija bolnikov. Namen sledenja po kurativnem zdravljenju je zgodnje odkrivanje nepopolnega odgovora na zdravljenje, ugotavljanje lokoregionalne ali/in oddaljene ponovitve bolezni in pojava metakronih rakov, ko je še mogoče rešilno zdravljenje z namenom ozdravitve ter zdravljenje posledic zdravljenja in s tem kar najboljša kakovost življenja. Kontrolni pregledi sestojijo iz natančnega pregleda predela glave in vratu, vključno s fiberoptično preiskavo.

Kontrola remisije bolezni, prepoznava lokoregionalne in/ali sistemske ponovitve bolezni

Tveganje lokoregionalne ponovitve in oddaljenih zasevkov je od 10- do 50-odstotno (1), pri lokalno napredovali bolezni 40- do 60-odstotno (2). Večina ponovitev bolezni (70 %) se zgodi prve dve leti po končanem zdravljenju, večina bolnikov (60 %) z lokoregionalno ponovitvijo je simptomatskih. S slikovno preiskavo pri asimptomatskih bolnikih pogosteje odkrijemo oddaljeno bolezen kot lokoregionalno ponovitev (3).

Pojav metakronih rakov

Incidenca metakronih rakov po zdravljenju raka glave in vratu je 2- do 4-odstotna na leto in je konstantna s časom (4). Pojavljajo se predvsem raki, ki so povezani z istimi dejavniki tveganja (kajenje, alkohol, HPV). To so rak v predelu glave in vratu, pljučni rak, rak požiralnika, rak mehurja. Dejavniki tveganja, povezani s pojavom drugega raka, so zloraba tobaka in alkohola pred zdravljenjem in po njem, moški spol, lokacija primarnega raka glave in vratu zunaj grla.

Slikovne preiskave

Slikovne preiskave v sklopu sledenja po končanem zdravljenju so klinično relevantne, če z njimi odkrijemo bolezen dovolj zgodaj, da je možno rešilno zdravljenje in čim bolj funkcionalen izid.

Pogosto uporabljene preiskave so CT, MR, PET-CT, ultrazvok. Za oceno stanja po koncu zdravljenja se priporoča ista preiskava kot izhodiščno.

Pri lokalno napredovali bolezni se priporoča slikovna preiskava tri mesece po končanem zdravljenju za oceno remisije bolezni in izhodiščno sliko (pooperativne spremembe, fibroza, brazgotine, režnji) za nadaljnje sledenje (5, 6). Preiskava PET-CT se priporoča tri mesece po končanem zdravljenju pri regionalno pozitivni bolezni za oceno o morebitni operaciji vratu. Nadaljnje slikovne preiskave se priporočajo enkrat na leto pri slabše preglednih mestih v kliničnem pregledu (obnosni sinusi, žleze slinavke, baza lobanje, pooperativni režnji, fibroza) oziroma glede na simptome in klinično sliko (7). S slikovnimi preiskavami pri asimptomatskih bolnikih je mogoče pogosteje odkriti oddaljene zasevke kot lokoregionalno ponovitev (3). Rutinske radiološke preiskave pri asimptomatskih bolnikih ne izboljšajo preživetja (3, 7).

Preiskava PET-CT ima veliko negativno napovedno vrednost (75–95 %) za lokalno in regionalno bolezen (8). Optimalen čas za PET-CT je 3 do 6 mesecev po koncu zdravljenja (9). S preiskavo PET-CT v prvem letu je po koncu zdravljenja mogoče odkriti ponovitev ali nov primarni tumor pri 10 % asimptomatskih bolnikov, v dveh letih pa pri 4 % (9). Večina asimptomatskih lezij, ki jih pokaže preiskava PET-CT, je sistemskih. Če je ta 3 do 6 mesecev po koncu zdravljenja negativna, kasnejše radiološke preiskave nimajo prednosti pred kliničnim pregledom (10).

Sledenje in zdravljenje posledic bolezni in zdravljenja

Po zdravljenju raka glave in vratu se bolniki srečujejo s številnimi posledicami zdravljenja, prepoznava in zdravljenje teh pa omogoča čim večjo kakovost življenja. V prvem obdobju je za stabilizacijo stanja pomembna predvsem prehranska podpora. Bolnika je glede na težave, ki jih ima, treba napotiti na ustrezno obravnavo: govorna rehabilitacija, ocena motenj požiranja, sluha, zobna rehabilitacija (redno fluoriranje zob, obisk zobozdravnika na 6 mesecev), psihološka rehabilitacija. Po obsevanje vratu je potrebna kontrola ščitnico spodbujajočega hormona (TSH) na 6 do 12 mesecev (6, 7).

Bolnikom se svetuje opustitev škodljivih razvad (tobak, alkohol).

Priporočila za sledenje po zdravljenju

Prvi klinični pregled se opravi 4 do 8 tednov po koncu zdravljenja. Izhodiščno slikovno preiskavo po kirurškem zdravljenju opravimo le pri kliničnih znakih recidiva in pri visoko rizičnih tumorjih nosu in obnosnih votlin, ko je priporočena preiskava MR v prvem letu po koncu zdravljenja. Po primarnem nekirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve je priporočena preiskava CT 8 do 12 tednov po zdravljenju (razen pri raku glasilk stadija T1). Preiskava PET-CT je priporočena 3 do 6 mesecev po zdravljenju pri HPV-pozitivnih rakah, sinonazalnem karcinomu in pri regionalni bolezni stadija cN2–3. Rutinsko letno slikanje lokoregionalno (enaka slikovna preiskava kot pred zdravljenjem) se priporoča za prikaz pri kliničnem pregledu nedostopnih predelov in pri velikem tveganju za ponovitev bolezni (stadij T3–4, N2–3, bilateralni, nizko ležeči zasevki na vratu). Letna slikovna preiskava prsnega koša je indicirana pri raku nazofarinksa, hipofarinksa stadija T3–4 in pri stadiju bolezni N2–3 (11).

Prvi leto je priporočen kontrolni pregled na 1 do 3 mesece, drugo leto na 2 do 6 mesecev, tretje leto na 4 do 6 mesecev, po petem letu enkrat na leto pri izbranih bolnikih (povečano tveganje za nov primarni tumor, olfaktorni nevroblastom, drugi nevroendokrini tumorji, sluznični melanom (11).

Zaključek

Učinkovit program sledenja bolnikov z rakom glave in vratu po koncu zdravljenja omogoča pravočasno prepoznavanje ponovitve bolezni in novih metakronih rakov, ko je še mogoče učinkovito rešilno zdravljenje in najboljša možna rehabilitacija bolnikov.

Literatura

1. De Felice F, Musio D, Tombolino V. Follow-up in head and neck cancer: a management dilemma. *Adv Otolaryngol* 2015;2015:1-4.
2. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
3. Ng SP, Pollard C 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823-9.
4. Leon X, Garcia J, Lopez M, et al. Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumor. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2020;71:9-15.
5. Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2020;31:1462-75.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 2.2022, 2022. (dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
7. Imbimbo M, Alfieri S, Botta L, et al. Surveillance of patients with head and neck cancer with an intensive clinical and radiologic follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161:635-42.
8. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and metaanalysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otorinolaryngol* 2008;33:210-22.
9. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127:533-4.
10. Kao J, Vu HL, Genden EM, et al. The diagnostic and prognostic utility of positron emission tomography/computed tomography-based follow up after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2009;115:4586-94.
11. Strojani P, Aničin A, Azarija J, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom glave in vratu v Sloveniji. *Onkologija* 2021;25:76-84.



PRIKAZ PRIMERA: RAK USTNE VOTLINE

asist. dr. Tadej Dovšak, dr. med., dr. dent. med.

KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo

UKC Ljubljana

E: tadej.dovsak@kclj.si

Povzetek

Predstavljen je primer bolnika s ploščatoceličnim rakom ustne votline ter njegova pot od postavitve diagnoze prek operacije do nadaljevanja zdravljenja z obsevanjem. Pojasnjena so vsa ključna mesta v obravnavi, predstavljen je problem prodora maligne bolezni v kost in odločitve, ki so s tem povezane glede resekcije tumorja, kot tudi rekonstrukcije defekta.

Ključne besede: rak ustne votline, kirurški pristop, mikrovaskularna rekonstrukcija

Uvod

Ploščatocelični rak ustne votline (PCKUV) je najpogostejši maligni tumor v skupini rakov glave in vratu, ki so v Sloveniji po pogostosti na osmem mestu. V Sloveniji na leto v štirih ustanovah (Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo in Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana, Klinika za otorinolaringologija, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor, Onkološki inštitut Ljubljana) zdravimo približno 120 bolnikov z rakom ustne votline (1). Simptomi te rakave bolezni so večinoma neznačilni, lahko jih spremlja nelagodje ob požiranju, slab zadah ali majavost zob, bolečina pa se pojavi razmeroma pozno. Pri kar 25 % bolnikov je lahko prvi znak zasevek na vratu (2). Glavna etiološka dejavnika za razvoj PCKUV sta uživanje alkohola in kajenje (3). V prispevku je predstavljena pot bolnika s PCKUV od prvega pregleda in postavitve diagnoze prek predoperativnih preiskav in predstavitve na multidisciplinarnem konziliju do operacije in nato ponovne predstavitve na konziliju.

Predstavitev primera

Sedeminpetdesetletni moški se je v ambulantno KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo v Ljubljani zglasil zaradi 3 mesece prisotne spremembe na čeljustnem grebenu spodnje čeljustnice desno. Sprva je pričakoval, da bo sprememba izginila, vendar se je slab zadah iz ust stopnjeval, pojavila se je tudi blaga bolečina. Gospod že 30 let kadi po približno 15 cigaret na dan, alkohol pije priložnostno. Ima ugotovljeno arterijsko hipertenzijo in do zdaj še ni imel ugotovljene maligne bolezni.

Ob pregledu je bilo videti, da je gospod usta odpiral normalno, imel je dobro ustno higieno, v regiji od zoba 44 pa vse do zoba 47 je bilo opaziti eksofitično raščo velikosti približno 40 x 20 mm, ki se je z vrha alveolarnega grebena le minimalno širila v ustno dno in proti licu. Na vratu ni bilo tipnih klinično povečanih bezgavk, prav tako ob pregledu ustnega dela žrela in spodnjega dela žrela ni bilo videti drugih patoloških sprememb po sluznicah.

Gospodu smo pojasnili, da je potrebna histopatološka opredelitev lezije, in takoj odvzeli vzorec za preiskavo. Izvid smo prejeli čez teden dni – ploščatocelični karcinom gradusa II. Gospodu smo diagnozo pojasnili in ga seznanili z možnimi

načini zdravljenja ter mu razložili pomen zamejitvenih preiskav. Po opravljenih preiskavah – ortopantomogramu, ultrazvoku vratu in abdomna, računalniški tomografiji vratu s kontrastnim sredstvom, pregledni rentgenski sliki pljuč, smo zaradi vidnega prodora tumorja v čeljustnico opravili tudi računalniško tomografijo z angiografijo spodnjih okončin.

Bolnika smo nato predstavili na multidisciplinarnem konziliju, v katerem smo maksilofacialni kirurgi, onkologi radioterapevti ter zobozdravniki endodonti. Tumor smo klinično ocenili kot cT4cN0M0 in bolniku predstavili načrt zdravljenja s kirurško resekcijo spodnje čeljusti skupaj s tumorjem, disekcijo bezgavk na vratu, takojšnjo rekonstrukcijo z mikrovaskularnim režnjem, odvzetim iz medenice, in začasno traheotomijo. Prav tako smo mu pojasnili, da bo zaradi stadija bolezni potrebno nadaljevanje zdravljenja s pooperativno radioterapijo, zato bomo ob operaciji odstranili tudi vse kočnike. Preostali zobje so bili zdravi in primerni, da ostanejo v ustni votlini. Gospod se je s predlaganim zdravljenjem strinjal. Predoperativno smo celotno operacijo načrtovali digitalno in tudi pripravili vodila za resekcijo čeljusti, pa tudi za natančno oblikovanje režnja in ploščice za fiksacijo. Od prvega pregleda do operacije je poteklo 25 dni. Pooperativni potek je bil brez posebnosti: 7. pooperativni dan smo mu odstranili trahealno kanilo, 13. pooperativni dan pa nazogastrično sondo in začel se je hraniti na usta. Pooperativni patohistološki izvid je poročal o 24 mm velikem tumorju, ki je prodiral v kost, in 36 odstranjenih bezgavk na vratu brez metastatske bolezni in brez dodatnih negativnih prognostičnih dejavnikov. Ponovno smo ga predstavili na konziliju, kjer smo mu ob stadiju pT4N0 pojasnili potrebo po nadaljevanju zdravljenja z obsevanjem. S klinike je bil odpuščen 18. dan po operaciji in je zdravljenje nadaljeval na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer je bilo obsevano območje tumorja s 66 Gy. Zdaj so od celotnega zdravljenja minila že 3 leta in gospod je klinično brez znakov ponovitve bolezni ali vznika nove.

Zaključek

V prispevku je predstavljen primer bolnika s PCKUV, ki se je pojavil v tako imenovanem bazenu slin, ki tvori 20 % površine ust in se v njem pojavi kar 80 % raka (4). V Sloveniji pri diagnostični obdelavi in zdravljenju sledimo nacionalnim smernicam (5), prav tako velja to za zobozdravstveno oskrbo

bolnikov, ki bodo obsevani (6). Sodobne mikrovaskularne metode omogočajo odlično funkcionalno in estetsko rehabilitacijo bolnikov po resekcijah tumorjev v predelu ustne votline. Bolnik je 3 leta po zdravljenju brez težav, z normalnim govorom in odpiranjem ust, hrani se v celoti na usta, kajenje je opustil.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka, 2022.
2. Wong T, Wiesenfeld D. Oral cancer. Aust Dent J 2018;63(Suppl 1):Sg1–9.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988;48:3282–7.
4. Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. Oral Cancer. New York: Thieme Medical Publishing, Inc, 2003: 77–85.
5. Strojjan P, Aničin A, Azarija J, et al. Slovenian recommendations for diagnosis and treatment of patients with head and neck cancer. Onkologija 2021;25:76–84.
6. Fidler A, Aničin A, Didanović V, et al. Recommendations for the dental management of adult patients with head and neck cancer in Slovenia treated with radiation therapy. Onkologija 2022;26:28–32.



PRIKAZ PRIMERA: BOLNIK Z RAKOM OROFARINKSA

dr. Barbara Žumer, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

E: bzumer@onko-i.si

Povzetek

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

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

Uvod

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

Predstavitev primera

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

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

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

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

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

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

Zaključek

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

Literatura

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



PRIKAZ PRIMERA: RAK HIPOFARINKSA

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

E: cgrasic@onko-i.si

Povzetek

Ponovljeni in metastatski rak glave in vratu je imel do nedavnega slabo prognozo z medianim preživetjem okoli 10 mesecev. Z uvedbo imunoterapije se je mediano preživetje podaljšalo za 3 mesece, pri majhnem deležu bolnikov so možne dolgotrajne remisije, morda celo ozdravitve. Predstavljamo primer zdravljenja 65-letne bolnice s primarno metastatskim rakom hipofarinksa.

Ključne besede: rak hipofarinksa; kemoradioterapija, kemoimunoterapija

Uvod

Bolnike s ponovljenim ali metastatskim rakom glave in vratu zdravimo večinoma s sistemsko terapijo. Odločitev o vrsti zdravljenja sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Upoštevamo značilnosti tumorja, med drugim tudi izraženost PD-L1 (angl. programmed death ligand 1), stanje zmogljivosti bolnika in sposobnost za zdravljenje, hitrost napredovanja bolezni ter občutljivost na cisplatin.

Predstavitev primera

Diagnostični postopek

Predstavljamo primer 65-letne bolnice, nekdanje kadilke (30 let po 1 škatlico cigaret dnevno, kaditi je nehala pred 15 leti), z družinsko obremenitvijo s številnimi raki. Od predhodnih bolezni je imela recidivni herpes zoster očesa in hipotireozo po vnetju ščitnice. Klinične težave so se začele 8 mesecev pred diagnozo z motnjami požiranja hrane, ob diagnozi pa je imela še bolečine v zgornjem delu vratu z izžarevanjem v ušesa. Sum na raka glave in vratu je bil postavljen po diagnozi zasevka ploščatoceličnega raka v ščitnici. Junija 2020 je bila bolnica diagnosticirana s karcinomom hipofarinksa cT4cN2cM1 (metastaza v ščitnici in levi aksili). Shujšala je za 2 kg, sicer pa je bila v dobrem stanju zmogljivosti.

Primarno zdravljenje

Po treh uvodnih ciklih sistemske kemoterapije (5-fluorouracil, docetaksel in cisplatin), po katerih je prišlo do parcialne remisije primarnega tumorja in zasevkov, je prejela radikalno kemoradioterapijo primarnega tumorja in vratnih bezgavk (odmerek 70 Gy v 35 frakcijah po 2 Gy, konkomitantno je prejela 5 ciklov kemoterapije s preparati platine v tedenskih odmerkih: en cikel cisplatina 40 mg/m² in 4 cikle karboplatina AUC 1,5 tedensko). Tri mesece po koncu kemoterapije oziroma en mesec po koncu radioterapije je prišlo klinično do progressa v pazdušnih bezgavkah. Zamejitvene preiskave razen 4 x 5 cm velike bezgavke v levi aksili drugod zasevkov niso pokazale. Ob oligometastatski bolezni smo se odločili za aksilarno disekcijo; v 5/23 bezgavk so bili zasevki ploščatoceličnega karcinoma. Mesec dni kasneje (januarja 2021)

je bil ob kliničnih znakih progressa (bolečine v paravertebralnih mišicah hrbta) narejena preiskava PET-CT in ugotovljen sistemski razsoj v pljuča (SUV 22), bezgavke v desnem hilusu in pod karino (SUV 9), spodnji pol desne ledvice (SUV 20), v mišice hrbta (paravertebralno ob TH4, TH8 in TH 10) ter mišice nad sakrumom desno (SUV 41) ter manjši ostanek primarnega tumorja v predelu orofarinksa desno (SUV 20). Glede na še dobro zmogljivost bolnice in veliko izraženost PD-L1 (angl. programme death ligand 1) v primarnem tumorju (angl. combined positive score – CPS je bil 90) (1) je bila bolnica zdravljena s kemoimunoterapijo. Zdravljenje s pembrolizumabom je na individualno vlogo konzilija odobril Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Prejela je 3 cikle kemoterapije (5-fluorouracil in karboplatin) ter zaviralec imunskih kontrolnih točk (pembrolizumab –imunoterapija) (2). Kontrolni pregled PET-CT (marca 2021) je pokazal metabolično popolno remisijo bolezni na vseh lokacijah metastaz in v primarnem tumorju. Bolnica je nadaljevala zdravljenje še z enim ciklom kemoimunoterapije, nato pa samo z imunoterapijo s pembrolizumabom na 3 tedne. Vse nadaljnje preiskave PET-CT, ki smo jih izvajali na 6 mesecev, so pokazale vztrajanje popolne metabolične remisije. Zadnja preiskava PET-CT je bila opravljena oktobra 2022. Remisija bolezni traja 20 mesecev. V zadnjem letu je imela več relapsov herpes zostra po trupu in na očesu. Poglobil se je hipotiroidizem, drugih sopojavov imunoterapije bolnica nima.

Zaključek

Zdravljenje s kemoimunoterapijo s pembrolizumabom (pri izraženosti PD-L1 ob rezultatu $CPS \geq 1$) ali s pembrolizumabom v monoterapiji ($CPS \geq 20$) je za bolnike s ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim rakom glave in vratu odobreno na podlagi raziskave Keynote-048 (2). V Sloveniji je bilo financiranje tega zdravljenja odobreno marca 2021. Okoli 20 % bolnikov s tovrstnim zdravljenjem lahko doseže večletne remisije.

Literatura

1. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:330–37.
2. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28.

ŠOLA RAKOV GLAVE IN VRATU

Onkološki inštitut Ljubljana, 2. december 2022

PROGRAM

07:30-08:00 Registracija udeležencev

I. DEL Moderator: prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

08:00-08:10 **Pozdravni nagovor**

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

08:10-08:25 **Anatomija in fiziologija zgornjega dela dihal in prebavil**

doc. dr. Maja Šereg Bahar, dr. med.

08:25-08:40 **Breme raka glave in vratu in trendi**

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

08:40-08:55 **Etiološki vzroki za nastanek raka glave in vratu in možnosti za preventivno ukrepanje**

Marko Kokalj, dr. med.

08:55-09:10 **Pot bolnika skozi zdravstveni sistem: organizacija obravnave raka glave in vratu v Sloveniji**

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

09:10-09:25 **Zgodnji znaki in simptomi: vloga družinskega zdravnika in zobozdravnika pri obravnavi bolnika s sumom na raka glave in vratu**

asist. Luka Prodnik, dr. med.

09:25-09:40 **Kdaj se mudi: urgentna stanja pri raku glave in vratu**

doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med.

09:40-10:00 Odmor

II. DEL Moderator: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

10:00-10:15 **Diagnostični postopek pri raku glave in vratu**

Miha Ložar, dr. med.

10:15-10:30 **Načela zdravljenja raka glave in vratu**

prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

10:30-10:45 **Kirurgija: tumorji ustne votline, žrela in grla**

prim. Vojko Didanovič, dr. med.

10:45-11:00 **Kirurgija: tumorji velikih in malih žlez slinavk, nosne in obnosnih votlin, kože**

doc. dr. Boštjan Lanišnik, dr. med.

11:00-11:15 **Zapleti kirurškega zdravljenja**

doc. dr. Robert Šifrer, dr. med.

11:15-11:30 **Radioterapija**

Asist. Gaber Plavc, dr. med.

11:30-11:45	Sistemska terapija <i>doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.</i>
11:45-12:00	Stranski učinki nekirurškega zdravljenja <i>mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.</i>
12:00-13:00 Odmor	
III. DEL Moderator: <i>Marko Kokalj, dr. med.</i>	
13:00-13:15	Podporna in paliativna oskrba bolnika z rakom glave in vratu <i>Anja Kovač, dr. med., asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.</i>
13:15-13:30	Vloga prehranske obravnave pri bolnikih z rakom glave in vratu <i>izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.</i>
13:30-13:45	Oskrba zobovja pred, med in po onkološkem zdravljenju <i>Jana Krapež, dr. dent. med., prof. dr. Aleš Fidler, dr. dent. med.</i>
13:45-14:00	Zdravstvena nega bolnika z rakom glave in vratu <i>Nina Krečan, dipl. m. s.</i>
14:00-14:15	Možnosti rehabilitacije pri bolnikih z rakom glave in vratu <i>prof. dr. Irena Hočevvar Boltežar, dr. med.</i>
14:15-14:30	Sledenje po končanem zdravljenju <i>mag. Marta Dremelj, dr. med.</i>
14:30-13:50 Odmor	
IV. DEL Moderator: <i>dr. Barbara Žumer, dr. med.</i>	
14:50-15:05	Primer 1: Bolnik s karcinomom ustne votline <i>asist. dr. Tadej Dovšak, dr. med., dr. dent. med.</i>
15:05-15:20	Primer 2: Bolnik s karcinomom orofarinksa <i>dr. Barbara Žumer, dr. med.</i>
15:20-15:35	Primer 3: Bolnik s ponovitvijo karcinoma hipofarinksa <i>doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.</i>
15:35-13:55	Test za udeležence
15:55-16:00	Povzetek seminarja in zaključek <i>prof. dr. Primož Strojjan, dr. med., doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.</i>

Organizacijski odbor:

Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar, Marko Kokalj,
Gaber Plavc

Strokovni odbor:

Primož Strojjan, Cvetka Grašič Kuhar, Katarina Barbara
Karner, Barbara Žumer, Marta Dremelj, Marko Kokalj,
Gaber Plavc

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo in platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo in platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 .

Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo.

Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljanih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitinibna nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatinib je treba zadržati,

odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitivami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabi kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitinibna dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatinibna enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšanje apetita (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozems



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00492 EXP: 11/2024

Samo za strokovno javnost.
H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



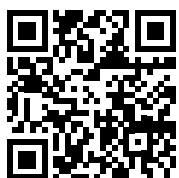
ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

