

## Zdravljenje neoperabilnih tumorjev glave in vratu

Hotimir Lešničar

### UVOD

Značilno za bolnike s tumorji glave in vratu je, da v več kot polovici primerov prihajajo na prvo zdravljenje z lokoregionalno napredovalo boleznijo in da so mnogokrat splošno oslabei ter biološko prehitro postarani. Gre torej za primere, ko kirurško zdravljenje ni smiselno ali pa ni izvedljivo. Po drugi strani pa tudi bolniki, pri katerih je primarno kurativno zdravljenje izvedljivo (z izjemo bolnikov z zgodnjim karcinomom ustnice in grla), v pomembnem odstotku doživijo lokoregionalno ponovitev in/ali oddaljene metastaze, ko pride v poštev le paliativno zdravljenje. Že umestitev tumorjev v področje, ki bolniku pomembno prizadene funkcije hranjenja, dihanja in govora, povzroča bolečine, spremeni njegov izgled in povzroča socialno osamitev, zahteva čim večjo uspešnost pri blaženju simptomov. Mnogokrat so bolniki kljub neoperabilni lokoregionalni bolezni ob prvem pregledu v dobrem splošnem zdravstvenem stanju. Če take bolnike zdravimo le s kratkotrajnimi paliativnimi načini, bodo tudi učinki kratkotrajni. Bistveno več učinka si lahko ometamo z uporabo bolj zapletenih zdravljenj. Z drugimi besedami, črto ločnico med pogojno paliativnim in pogojno kurativnim zdravljenjem je pri nekaterih napredovalih tumorjih glave in vratu težko določiti. Bolnik si seveda tako zdravljenje mora želeči, onkologi pa smo mu ga dolžni omogočiti.

### OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA NAPREDOVALIH TUMORJEV GLAVE IN VRATU

Naziv »tumorji glave in vratu« je delno zavajajoč, saj obsega le definirano področje otorinolaringologije in cervikalne kirurgije. Po histološkem tipu poleg pretežnega dela karcinomov zajema še maligni melanom, sarkome in nekaj izredno redkih malignih tumorjev v tem področju. Sem praviloma ne štejemo tumorjev otroške dobe, malignih limfomov, malignomov očesa in centralnega živčevja ter tumorjev ščitnice. Pod rizično populacijo, ki zboleva, zato razumemo predvsem pivce in kadilce, čeprav to ne velja za bolnike s tumorji obnosnih sinusov in nosnega žrela. Kljub temu gre v bistvu za relativno homogeno populacijo, ki jo sicer opredeljujejo razvade, ne pa tudi prehranjevalne in higienske navade, splošna osveščenost, socialni položaj in odpornost na druge bolezni. Učinkov zdravljenja ni mogoče natančno napovedati, saj zaenkrat ne poznamo dovolj tistih tumorskih in splošnih kazalcev, ki bi nam kot zvezda stalnica kazali pravo pot pri določitvi terapevtske smeri. Pri teh bolnikih včasih opažamo paradoks, da kljub

napredovali bolezni s pravilnim izborom zdravljenja včasih dosežemo več kot pri tistih, ki so zdravljeni v bolj začetnih stadijih. To nas je izučilo, da bolnike razvrščamo v vse bolj definirane skupine in znotraj njih raziskujemo vplive napovednih dejavnikov in učinke različnih zdravljenj.

Seveda je zapletene in časovno podaljšane načine zdravljenja smiselno nuditi le bolnikom v dobrem splošnem stanju. Kaj to pomeni, včasih ni tako enostavno ugotoviti. Ne gre le za ločevanje npr. med pokretnim in nepokretnim bolnikom, ampak za ugotavljanje psihofizičnih, anatomskih in biokemičnih meril, ki jih omogoča sodobna diagnostika. Gre za celo vrsto dodatnih preiskav, ki niso poceni. Je pa le na ta način možno odkriti tiste bolnike, ki kljub napredovali bolezni z bolj agresivnim zdravljenjem lahko pridobijo več kot zgolj paliacijo. Pri tem se je treba zavedati, da so načini zdravljenja takih bolnikov mnogokrat bolj zapleteni in dražji od zdravljenja nekaterih začetnih oblik raka.

### NAČINI ZDRAVLJENJA

Skupni naziv »napredovalo maligno obolenje glave in vratu« vsebuje tri skupine bolnikov, katerih prognoza se ob uporabi sodobnih načinov zdravljenja precej razlikuje:

1. Izbranim bolnikom z neoperabilnim lokoregionalnim tumorjem brez oddaljenih zasevkov in brez težjih spremljajočih obolenj lahko s sodobnim zdravljenjem omogočimo podaljšanje preživetja in celo ozdravitev, vsem bolnikom pa omogočimo dobro paliacijo simptomov.
2. Bolniki s ponovitvijo bolezni, ki je bila predhodno zdravljena z agresivnimi metodami, imajo zaenkrat slabše možnosti preživetja. Je pa to področje, kjer se lahko izkažejo nove eksperimentalne metode zdravljenja.
3. Bolnikom z oddaljenimi zasevki s trenutno znanimi načini sistemskega zdravljenja ne moremo veliko ometati.

Zaradi naštetega se tudi pri bolnikih z inoperabilnimi tumorji o postopkih in načinih zdravljenja praviloma odločamo timsko. Skupaj z bolnikom napravimo terapevtski načrt. Včasih bolnikom predlagamo tudi vstop v eno od potekajočih kliničnih študij, vedno pa jim odsvetujemo pristanek na nemedicinske alternativne postopke. V nadaljevanju na kratko predstavljamo vlogo posameznih terapij in njihovih kombinacij.

**Kirurški posegi** pri neoperabilnih tumorjih v prvi vrsti omogočijo ogroženim bolnikom prebroditi kritično stanje in tako vzpostaviti pogoje za pričetek ali nadaljevanje

zdravljenja z nekirurškimi načini. Sem štejemo dva urgentna posega, kot sta traheotomija pri zapori dihalnih poti in kirurška hemostaza pri krvavečih tumorjih, ter izvedbo gastrotome, ki ni urgentni postopek. Le redko se pri bolnikih z obsežnimi tumorji odločimo za t.i.

»zmanjševalne operacije«, s katerimi skušamo zmanjšati tumorsko maso in tako nekirurškim metodam omogočiti večjo učinkovitost. V izbranih primerih – ko s primarno nekirurško terapijo dosežemo zmanjšanje tumorja do operabilnosti oziroma ko po popolnem odgovoru pride do ponovitve, ki je operabilna – se lahko odločimo za tako imenovano »rešilno kirurgijo«. V širšem terapevtskem smislu lahko h kirurškim posegom štejemo tudi intraarterijsko kemoterapijo, ki je bila pri nas že uveljavljena, pa je v zadnjih letih povsem zamrla. Operativni posegi so smiselni tudi v redkih primerih t.i. izzvanih tumorjev, ko v predhodno obsevanem področju vznikne sarkom mehkih tkiv ali kosti.

Dejstvo, da imajo kirurški posegi pri neoperabilnem raku predvsem paliativno vlogo, pa ne pomeni tudi okrnjene vloge kirurga v procesu načrtovanja zdravljenja. Prav nasprotno. Prvič, o tehnični operabilnosti tumorjev lahko na osnovi lastnih endoskopskih preiskav in usmerjene slikovne diagnostike odloča le kirurg-otorinolaringolog onkološke usmeritve. Drugič, o onkološki smiselnosti operacije – na osnovi dodatnih prognostičnih dejavnikov – soodloča kirurg kot redni član večdisciplinarnega tima specialistov. Tretjič, le onkološki kirurg, ki pozna biološke utemeljitve in klinične rezultate nekirurškega zdravljenja, lahko pogojno odstopi od »junaške« kirurgije. In četrtič, uspešnosti kirurgov v ORL področju danes ne merimo le z obsežnostjo posegov ob možnih rekonstrukcijah. Tako kot povsod v onkologiji sta merili uspeha le trajanje in kakovost preživetja. Mesto onkološke kirurgije je v primeru primarno neoperabilnih tumorjev predvsem v operativnem zdravljenju rezidualnih in recidivantnih tumorjev.

**Obsevalno zdravljenje** največkrat uporabimo tako pri začetnem lokoregionalnem zdravljenju neoperabilnih tumorjev glave in vratu kot pri paliaciji nekaterih lokalizacij oddaljenih zasevkov. Pri zdravljenju ponovitev predhodno zdravljenih tumorjev pa so naše terapevtske možnosti ponavadi silno omejene. Pri tem se obsevalni režimi od primera do primera lahko močno razlikujejo. K opisu

nekaterih najpogosteje uporabljenih načrtovanj obsevanja priključujemo tudi možnosti kombinacije s kemoterapijo in nekaterimi eksperimentalnimi metodami zdravljenja.

**1. Kratki obsevalni režimi**, ki jih sicer uporabljamo v paliativne namene pri drugih tumorskih lokalizacijah, so na področju ORL upravičeni le pri volumsko zelo obsežnih tumorjih, pri zelo izčrpanih bolnikih, ki večtedenskega zdravljenja ne bi prenesli, in pri paliaciji oddaljenih zasevkov (izjema v tem pogledu je maligni melanom, pri katerem dosežemo boljše uspehe prav z uporabo višjih enkratnih odmerkov obsevanja). Sem štejemo predvsem dva načina obsevanj:

a) Zaradi oslabelosti ali starosti nepokretne bolnike (kamor ne smemo prištevati invalidov v dobri splošni kondiciji) je smiselno obsevani z enkratnim odmerkom 8 Gy tako v področju primarnega tumorja kot v področju metastaz. Gre za protibolečinski in manj protitumorski učinek. Izvajamo ga ambulantno in ga lahko po potrebi po nekaj tednih ponovimo.

b) Če je pričakovana življenjska doba bolnika vsaj nekaj mesecev, se odločamo za nekajdnevne obsevalne režime z zvišanimi odmerki v območju od 5 x 4 Gy do 10 x 3 Gy. Tako obsevamo lokoregionalno področje in tudi oddaljene metastaze. Ob dobrem odzivu primarnega tumorja lahko obsevanje po treh tednih ponovimo ob isti ali spremenjeni frakcionaciji. Na ta način pa sprva paliativni postopek že preusmerjamo v čim večje zaviranje rasti tumorja. Ker z visokimi odmerki povzročimo več poznih posledic, jih ne smemo uporabljati pri bolnikih s pričakovano življenjsko dobo preko pol leta.

Pri bolnikih z lokoregionalno obsežnimi tumorji je možnost za pojav oddaljenih zasevkov velika. Kljub temu lahko z obsevanjem lokoregionalne bolezni v ORL področju pripomemo k bistvenemu izboljšanju kakovosti življenja pri posamičnem bolniku. Slikovit primer v tem pogledu je učinek zdravljenja bolnika A.F. V podtekstu k slikama 1 in 2 sta opisana način zdravljenja in kasnejša bolnikova usoda. Gre za izjemen učinek in odlično paliacijo pri izredno napredovalem tumorju. Pri manj obsežnih tumorjih opazamo tak učinek seveda bistveno pogosteje.

**2. Uporabo daljših obsevalnih režimov** (5 do 7 tednov) lahko pri bolnikih brez



**Slika 1.** 60-letni bolnik s histološko verifikirano metastazo zmrno do slabo diferenciranega skvamoznega karcinoma z izvorom v korenu jezika. Bolnik je bil zdravljen z radioterapijo v dveh delih: 7 x 3 Gy in po treh tednih še z 10 x 2.5 Gy.



**Slika 2.** Stanje 4 mesece po pričetku zdravljenja. Štirinajst mesecev po zdravljenju je bolnik umrl zaradi oddaljenih metastaz ob lokalnem in regionalnem recidivu.

oddaljenih zasevkov, ki so v dobri splošni kondiciji, utemeljimo takole:

- Hitra proliferacija celic tumorjev v ORL področju pri uporabi nizkih skupnih doz obsevanja lahko izniči paliativne učinke. Dobre in trajnejše učinke zato omogoča le uporaba citotoksičnih doz obsevanja.
- Pri obsevanju obsežnih, vendar radiosenzibilnih tumorjev lahko s skrajšanimi režimi ob uporabi visokih enkratnih odmerkov kljub dobremu odzivu tumorja bolniku povzročimo hude okvare zdravega tkiva.

Navidez nesmiselni izraz »**paliacija s kurativnim namenom**«, ki ga v tej zvezi uporabljamo, v bistvu pomeni uporabo tistih načinov obsevalnega zdravljenja, ki bolnikom z lokoregionalno napredovalo boleznijo poleg dobre paliacije simptomov nudijo celo možnost ozdravitve brez nesprejemljivih posledic. Prav ti (pogojno paliativni) načini zdravljenja so v zadnjih letih pripomogli k bistvenemu napredku pri zdravljenju tumorjev glave in vratu. Radiobiološka predvidevanja o učinkih različnih načinov frakcionacije obsevanja ter uporabe dodatne oksigenacije in kemoradioterapije so bila klinično potrjena prav pri bolnikih z napredovalim rakom ORL področja. Tudi rezultati slovenske samostojno načrtovane in natančno izvedene medklinične študije o učinkih hkratne kemoterapije in radioterapije so privedli do izboljšanega preživetja bolnikov z neoperabilnim karcinomom orofarinksa (1, 2). To zdravljenje temelji na spoznanju, da posamezni citostatiki že v nizkih odmerkih – posebno če so aplicirani v izbranih trenutkih v toku obsevalnega zdravljenja – povzročijo večjo občutljivost tumorjev na obsevanje. Tako zdravljenje lahko nudi več možnosti tudi bolnikom z napredovalimi karcinomi epifarinksa, ustne votline in obnosnih sinusov. Pridobljena spoznanja na področju neoperabilnih tumorjev v novih kliničnih raziskavah prenašamo tudi na področje pooperativnega zdravljenja. V bodočnosti bo taka terapija morda pripomogla tudi k organe ohranjajočim načinom zdravljenja zgodnejših oblik raka. Iz sprva paliativnih načinov torej vznikajo novi pristopi h kurativnemu zdravljenju.

3. Z **reiradiacijo** poimenujemo predvsem zdravljenje ponovitve lokoregionalne bolezni v območju, ki je bilo predhodno že zdravljeno z agresivnimi kurativnimi metodami: s pred- ali pooperativnim obsevanjem oz. samo z obsevanjem. Kadar je to smiselno, poskušamo tak tumor operirati, saj ponovitev praviloma pomeni radiorezistentnost malignoma. Mnogokrat pa gre za zelo različna stanja, ki kljub temu še omogočajo uspeh dodatnega obsevanja.

- Kadar gre za ponovitev tumorja na mestu, ki je bilo zdravljeno s polno tumorsko dozo, je možnost dodatnega ukrepanja močno omejena. Če je časovni interval po prvem zdravljenju dolg in poznih posledic obsevanja ni, lahko v izjemnih primerih (npr. pri lokaliziranih recidivih karcinoma epifarinksa) uporabimo ponovno visoke doze obsevanja. Pri dostopnih lokalizacijah lahko izjemoma uporabimo brahiradioterapijo, sicer pa hiperfrakcionirano teleradioterapijo in obsevanje z elektroni. Površinske tumorje lahko poskušamo senzibilizirati na obsevanje s kakšno od eksperimentalnih metod.

- Recidivi v pooperativnem področju se lahko pojavijo na robu obsevalnega polja. Znotraj predhodno obsevanega področja se lahko pojavi tudi nov primarni tumor. Če je to področje že prvič prejelo nižjo dozo, lahko v takih primerih s hiperfrakcionacijo ali kemosenzibilizacijo dosežemo dober terapevtski učinek.
- V redkih primerih ponovitve kožnega karcinoma ali karcinoma glotisa, ko je recidiv operabilen, lahko po operaciji obsevamo neposredno okolico predhodno obsevanega tumorja.
- Poseben problem predstavlja sicer izjemno redek pojav z radioterapijo (in/ali kemoterapijo) pogojno izzvanih sarkomov mehkih tkiv ali kosti. Ti vzniknejo v predhodno zdravljenem področju 10 in več let po primarnem zdravljenju. Reiradiacija se tu zdi smiselna le pri bolj malignih oblikah po predhodni kirurški odstranitvi.

V večini primerov je sama reiradiacija neuspešna, saj lahko povzroči hude zaplete. Ker je zaradi predhodnega obsevanja okolno zdravo tkivo lahko že prizadeto, lahko le hiperfrakcionacija nudi kolikor toliko sprejemljivo možnost dosega citotoksičnih obsevalnih doz. Kombinacija obsevanja z nekaterimi eksperimentalnimi metodami zato obeta več možnosti za dobro paliacijo.

**Kemoterapija** se kot samostojna metoda zdravljenja napredovalih tumorjev glave in vratu ni posebno izkazala vsaj iz treh razlogov:

- Sistemska kemoterapija je zaradi sopojava redko uporabna v citotoksičnih odmerkih. Bolniki z napredovalimi tumorji ORL področja so zaradi spremljajočih internističnih obolenj le redko kandidati za intenzivno citostatsko zdravljenje.
- Kombinacije citostatikov se niso izkazale za bistveno uspešnejše od monokemoterapije.
- Intraarterijska kemoterapija je zapleten postopek, ki v področju ORL tumorjev zahteva zelo izurjeno ekipo specialistov. O vzrokih za zmanjšano zanimanje zanjo v zadnjem času bi veljalo razpravljati v posebnem zapisu.

Zgornje trditve veljajo predvsem za večino citostatikov, uporabljenih pri sistemskem zdravljenju. Premalo so raziskani učinki intratumorskih aplikacij citostatikov, predvsem v kombinaciji z drugimi metodami lokalnega zdravljenja pri za to dostopnih tumorjih. Od drugih medikamentoznih načinov zdravljenja je bilo pred leti mnogo govora o učinku imunomodulatorjev. Uspešnost lokalnih aplikacij interferona klinično ni dovolj potrjena. Lahko, da bo v bodoče prišlo do dramatičnih sprememb. Prihodnost je v rokah farmacevtske industrije in klinične onkologije. Nekatere učinke bomo z raziskavami v bodoče skušali pojasniti tudi na Onkološkem inštitutu.

V izrazito paliativne namene zaenkrat kemoterapijo kot edino metodo uporabljamo razmeroma redko. V izbranih primerih bolnikom kot monokemoterapijo predpišemo metotreksat, cisplatin ali vinblastin. Morda so nekatere kombinacije po krivici zašle v pozabo predvsem zato, ker njihovi učinki niso bili potrjeni v randomiziranih kliničnih študijah. Ni rečeno, da jih nekoč, v luči novih spoznanj, ne bomo spet s pridom uporabljali.

**Ekperimentalne metode zdravljenja** v onkologiji ne pomenijo direktnega prenosa nemedicinskih alternativnih metod zdravljenja, temveč postopen prenos biološko utemeljenih in v predkliničnih raziskavah potrjenih učinkov metod, ki klinično še niso dovolj ovrednotene. V zadnjem času lahko sem štejemo predvsem **hipertermijo** in **elektroterapijo**. O zanimivih podrobnostih morda v eni od prihodnjih številčk Onkologije, za zdaj pa naj opozorim na pomembno dejstvo, da obe metodi lahko izboljšata uspeh paliativnega zdravljenja predvsem v kombinaciji z obsevanjem in kemoterapijo. Ker s svojim učinkom posegata tudi na področje mikrookolja in vnosa bioloških substanc v celico, postajata vse bolj zanimivi tudi za povsem nove pristope na področju eksperimentalne onkologije, vključno z gensko terapijo.

**Medicinska nega** bolnikov z napredovalimi tumorji glave in vratu je integralni del zdravljenja, ki močno vpliva na izid protrahiranih in kombiniranih načinov zdravljenja. Izvajamo jo lahko le v specializiranih ustanovah. Mnogokrat so posledice zdravljenja neposredno povezane prav s strokovnostjo nege med zdravljenjem.

Drug problem predstavlja **paliativna oskrba** neozdravljivih bolnikov z rakom. Ta je še vedno preveč prepuščena svojcem, patronažni službi in laičnim ustanovam. Na tem področju bo strokovna načela potrebno še izoblikovati. Dejstvo, da nekateri bolniki zaradi napredovale bolezni, ne glede na to ali so bili predhodno zdravljeni tako ali drugače, doživljajo nepotrebne muke, ni sprejemljivo. Znanje o paliativnih načinih zdravljenja in nege je v klinični medicini šele na pohodu. In to znanje bo treba prenesti globoko v stroko in učne programe, vse do medicinske fakultete. Zaenkrat zdravnike učimo, kako zdraviti. V bodoče jih bo treba naučiti tudi, kako pomagati.

## SKLEP

Mnoge nekoč neozdravljive bolezni so s pomočjo medicinskih spoznanj postale popolnoma ozdravljive. Pri

tistih, pri katerih bolnikom tudi s sodobnimi postopki zdravljenja nudimo le nezatno možnost ozdravitve, pa je ob podaljšanem preživetju potrebno omogočiti tudi človeka vredno kakovost življenja. Bolniki z napredovalim tumorjem glave in vratu so težki bolniki. V zadnjem času se je prognoza teh bolnikov zaradi sistematičnega raziskovanja prognostičnih in terapevtskih pristopov že nekoliko izboljšala. Zavedati se je treba, da zdravljenje napredovalih tumorjev nemalokrat zahteva več sredstev in večje obveznosti terapevtskega tima kot zdravljenje začetnih oblik raka. To dejstvo moramo upoštevati pri načrtovanju porabe sredstev in zaposlovanju v onkoloških centrih. S sodobnimi postopki lahko v bodoče obetamo človeka vredno življenje tudi nekaterim nekoč odpisanim bolnikom. Nujno je le skleniti vse izkušnje, pridobljene v specialističnih onkoloških in drugih vpletenih znanjih, in jih oploditi s široko razsežnostjo medicinske nege. Le tako bo zdravljenje bolezni pripomoglo tudi k zdravljenju obolelega človeka.

## Literatura:

1. Šmid L, Lešničar H, Zakotnik B, Šoba E, Budihna M, Furlan L, Žargi M, Rudolf Z. Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer – Preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:769-75.
2. Zakotnik B, Šmid L, Budihna M, Lešničar H, Šoba E, Furlan L, Žargi M. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: Final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1121-7.