

Primož Strojjan¹

Karcinom nosnega žrela

Carcinoma of the Nasopharynx

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nazofaringalne novotvorbe, etiologija, diagnostika, zdravljenje

Karcinom nosnega žrela je v slovenskem prostoru, podobno kot drugod v zahodnem svetu, redka bolezen. Zaradi etiopatogenetskih povezav med virusno okužbo, razvojem raka in imunskim odgovorom gostitelja predstavlja karcinom nosnega žrela enkratni tumorski model za najrazličnejše raziskave. Kompleksnost anatomije nosnega žrela in njegovih odnosov do okolnih struktur odločilno opredeljuje možnosti zdravljenja in izpostavlja radioterapijo kot ključno obliko zdravljenja. To naj bi na podlagi rezultatov retrospektivnih in prospektivnih randomiziranih raziskav iz zadnjega obdobja uspešno dopolnjevala kemoterapija. Tehnološki napredek z vključitvijo računalniške tomografije in magnetnoresonančnega slikanja med standardne diagnostične preiskave, poenotenje histološke in TNM-razvrstitve karcinoma nosnega žrela ter izpopolnitev načrtovanja in izvedbe radioterapije so omogočili pomembno izboljšanje rezultatov zdravljenja. Ponovno zdravljenje lokalne, področne ali sistemske ponovitve bolezni po zaključenem prvem zdravljenju vodi do ozdravitve pri pomembnem delu bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: nasopharyngeal neoplasms, etiology, diagnosis, therapy

Nasopharyngeal carcinoma is as rare in Slovenia as in other Western countries. Given the etiopathogenetic interdependence of viral infection, neoplastic transformation and host immune response, nasopharyngeal carcinoma is a unique tumor model which can be studied from different perspectives. The complexity of nasopharyngeal anatomy and relationships of the nasopharynx to adjacent tissues has a decisive role in specifying treatment possibilities, exposing radiotherapy as a key treatment modality. The results of most recent retrospective and prospective randomized studies show that radiotherapy is successfully supplemented with chemotherapy. A routine use of new advances in technology, including computer tomography and magnetic resonance imaging, unified histology grading system and TNM staging system of the nasopharyngeal carcinoma, and improved treatment planning and execution of radiotherapy have yielded significantly better treatment results. Additional treatment of local, regional or systemic recurrences after completed initial treatment may be curative in a considerable proportion of patients.

¹ Doc. dr. Primož Strojjan, dr. med., Onkološki inštitut, Oddelek za radioterapijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija.

UVOD

Številne antropološke najdbe kažejo, da je rak nosnega žrela (NŽ) bolezen, poznana že stoletja. Tak je npr. opis starodavne egipčanske lobanje iz grobišča pri Naga-ed-Der v Zgornjem Egiptu, z značilno destrukcijo, kot jo povzroča karcinom nosnega žrela (KNŽ). Prvo poročilo o histološko potrjenem primeru raka NŽ sega v leto 1845 (1).

V izvirnem pomenu vključuje rak NŽ različne oblike malignih tumorjev, kot so karcinomi, sarkomi in limfomi. V vsakodnevni klinični praksi se pojem »rak NŽ« nanaša na določeno vrsto karcinomov, ki izhajajo iz površinskega epitelija NŽ in so le različice ploščatoceličnega karcinoma (2).

KLINIČNO POMEMBNE ANATOMSKE ZNAČILNOSTI NOSNEGA ŽRELA

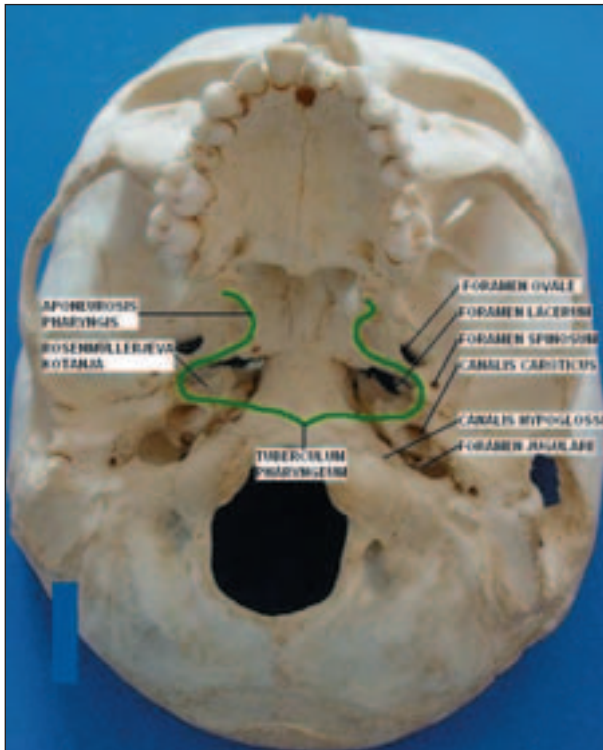
Makroskopski opis

NŽ je kuboidno oblikovana votlina, velika $3 \times 4 \times 4,5$ cm (dolžina \times višina \times širina). Naha-

ja se neposredno pod bazo lobanje. Svetlina NŽ je zadaj in ob straneh zamejena s pripenjališčem vezivne membrane, faringalne aponevroze, na kosti lobanjske baze, ki poteka v črti: faringalni tuberkulum (na bazi zatilne kosti) \rightarrow spodnja površina piramide \rightarrow zadnji rob medialne pterigoidne plošče (slika 1; (3)).

Stranski steni NŽ v njenem zgornjem delu predira ušesna troblja, ki povezuje svetlino organa z bobnično votlino. Hrustančni del ušesne troblje, ki obkroža zadnji del njenega žrelnega ustja, tvori izboklino, torus tubarius, izza katerega se nahaja Rosenmüllerjeva kotanja, mesto najpogostejšega vznika KNŽ (slika 2).

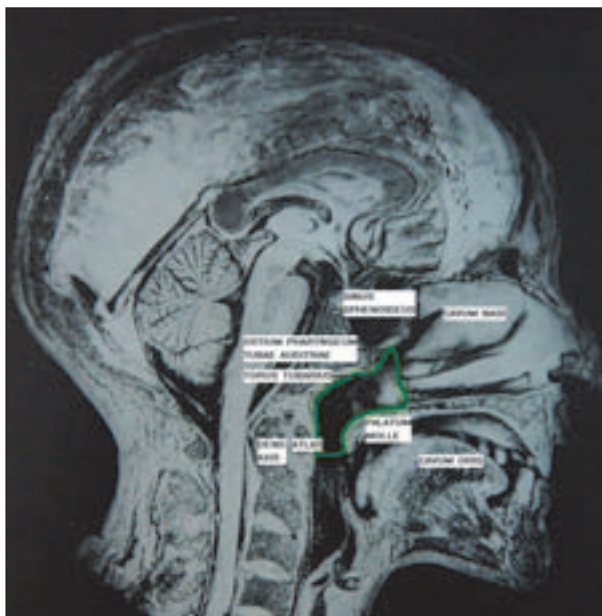
Zgornja ploskev NŽ, ki jo tvorita bazi zagozdnice in zatilnice, se navzad usloči in prehaja v zadnjo steno, raztezajočo se vzdolž višine sprednjega loka nosača (atlasa). Spodaj seže NŽ do zgornje površine mehkega neba, izza katerega se nahaja ožina, ki jo spredaj zamejuje jeziček (uvula), ob straneh nebnžrelna (palatofaringalna) loka ter zadaj zadnja stena žrela. Preko te ožine se svetlina



Slika 1. Baza lobanje, pogled od spodaj: zamejitev nosnega žrela in okolne strukture.



Slika 2. Aksialni presek, računalniški tomografski posnetek.

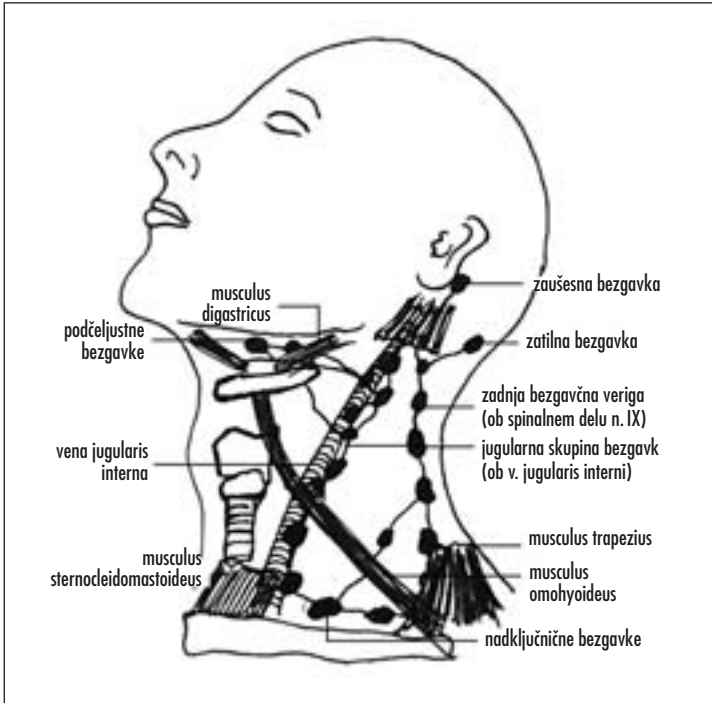


Slika 3. Sagitalni presek skozi medialno ravnino.

NŽ nadaljuje v ustno žrelo, medtem ko se navzpred, preko sapišč (hoan), odpira v nosno votlino (slika 3).

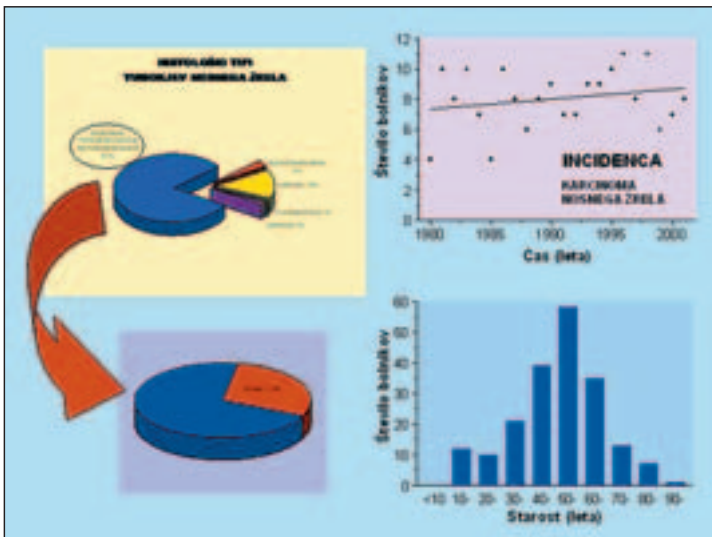
Znotraj meja NŽ ali v njegovi neposredni bližini se nahaja na lobanjskem dnu kar

sedem odprtin, skozi katere se bolezenski proces iz NŽ lahko razširi v lobanjsko votlino: v srednjo lobanjsko kotanjo vodijo foramen lacerum (opet z vezivnohrustančnim tkivom, ni prehodni), foramen rotundum (prehod



Slika 4. Limfatični drenažni sistem nosnega žrela.

388



Slika 5. Karcinom nosnega žrela v Sloveniji, 1980–2001.

2. veje trovejnega živca - n. V₂), foramen ovale (prehod 3. veje trovejnega živca - n. V₃), foramen spinosum (prehod meningealne veje 3. veje trovejnega živca - n. V₃) in karotidni kanal (prehod notranje karotidne arterije), v zadnjo lobanjsko kotanjo pa foramen jugulare (prehod IX-XI. možganskega živca) in kanal hipoglosusa (prehod hipoglosnega živca - n. XII). Najpomembnejši povezavi z lobanjsko votlino sta foramen lacerum in foramen ovale, ki tvorita skupaj t. i. petrosfenoidealno križišče, ležeče v neposredni bližini kavernoznega sinusa oz. možganskih živcev II, III, IV, VI ter trigeminalnega ganglija V. možganskega živca in njegovih vej (slika 1).

Limfatično tkivo NŽ je zbrano na stiku med svodom in zadnjo steno, kjer leži žrelnica - faringalna tonzila; vložki limfatičnega tkiva v sluznici okoli tubarnega ustja tvorijo tubarno tonzilo. NŽ ima izredno bogat preplet limfnega žilja, ki se steka v tri glavne skupine bezgavk: v lateralno skupino bezgavk v prostoru ob žrelu in za njim, blizu lobanjske baze, ki vključuje tudi t. i. Rouvièjevo bezgavko; v jugularno skupino bezgavk; v bezgavke ob spinalnem delu akcesornega živca (n. XI). Značilnost limfne drenaže NŽ so številne povezave med limfnim sistemom leve in desne strani vratu, odgovorne za nasprotnostransko oz. obojestransko prizadetost bezgavk (slika 4; (4)).

EPIDEMIOLOGIJA

KNŽ je v večjem delu sveta redka bolezen. V Sloveniji se pojavlja posamično; vsako leto zbolijo približno 10 ljudi, kar nas z manj kot 0,5 novimi bolniki letno na 100.000 prebivalcev uvršča med dežele z nizkim tveganjem. Povprečna oz. srednja starost slovenskih bolnikov je znašala v obdobju 1980-2001 51,3 leta oz. 52 let (razpon 10-91 let) (slika 5; (5)).

Podobno velja za večino evropskih držav oz. ves zahodni svet. V Evropi je tveganje za nastanek KNŽ večje med prebivalci južnih držav (Španija, Italija, Francija, balkanske države) kot tistih s severa. To naj bi še posebej veljalo za prebivalce, živeče na obalah Sredozemskega morja, česar pa novejši podatki ne potrjujejo. Povišano pogostnost ugotavljajo namreč le na Malti in v Izraelu (med Židi, rojenimi v Afriki ali Aziji), medtem ko je stopnja zbolevanja za KNŽ med obmorskimi prebivalci Španije, Francije in Italije celo nižja kot med tistimi, živečimi v notranjosti teh držav (tabela 1; (6)).

Nasprotno je KNŽ v nekaterih drugih etničnih okoljih zelo resen zdravstveni problem. Skrajni primer predstavlja provinca Guandong v jugovzhodni Kitajski in Hong Kong, kjer je letna pogostnost 25-30 bolnikov/100.000 moških prebivalcev oz. 10-15 bolnic/100.000 žensk (tabela 1; (6)). Ti bolniki predstavljajo kar tretjino vseh obolelih za rakom oz. dve tretjini vseh novoodkritih primerov raka v področju glave in vratu (7).

Pri Kitajcih opažajo strm porast krivulje pogostnosti že po tridesetem letu starosti, medtem ko se pri drugih narodnostih pojavijo šele po dopolnjeni četrti ali peti dekadi življenja. Med slednjimi je kar do 15% bolnikov otrok ali mladostnikov, starih do 20 let, kar pa ne drži tudi za bolnike s področij z visokim tveganjem, kjer je vzorec starostne porazdelitve bolnikov unimodalen. V vseh etničnih skupinah je pogostnost KNŽ pri moških 2-3-krat višja kot pri ženskah (2).

ETIOLOGIJA

Vznik KNŽ je povezan z vsaj tremi dejavniki, katerih delovanje se med seboj prepleta. Tako naj bi genetsko pogojeno nagnjenje omogočilo specifično vrsto okužbe z virusom

Tabela 1. Pogostnost karcinoma nosnega žrela med različnimi etničnimi skupinami.

Pogostnost na 100.000 prebivalcev	Etnična skupina	
visoka	>25	prebivalci južne Kitajske
	15-25	emigranti iz južne Kitajske (Singapur, ZDA)
	5-15	prebivalci jugovzhodne Azije (Nekitajci), Arabci, Eskimi
zmerna	1-5	prebivalci severne Kitajske, Maltežani, Polinezijski, Centralnoafričani
nizka	<1	belci, prebivalci Indijskega polotoka, Japonci, Korejci

Epstein-Barr (EBV), ki zagotavlja vključitev virusnega genoma v kromosome epitelijskih celic NŽ. Okužba z EBV naj bi ob učinkovanju določenih sodejavnikov iz okolja povzročila neoplastično preobrazbo teh celic. Drugo možnost ponuja razlaga, da dejavnik(i) okolja sproži(jo) onkogeno aktivnost virusnega genoma v celici (8).

Virus Epstein-Barr

EBV je človeški herpesvirus, ki ga običajno doživljenjsko gojimo v obliki brezsimptomne okužbe. Skoraj ni človeka, ki bi se izognil okužbi s tem virusom (8). Prisotnost protiteles proti antigenom EBV je bila ugotovljena v preko 80% vzorcev človeških serumov iz ZDA; v vzorcih iz Evrope, Afrike in Azije je bil ta delež še višji (9). V Sloveniji znaša prekuženost z EBV preko 90% (10).

Primarna okužba z EBV je običajno klinično nema oz. neprepoznana, še posebej pri otrocih, mlajših od 5 let. Okuženi je doživljenjski prenašalec virusa, ki naseljuje njegov limfatični sistem in velike žleze slinavke (9). Okužbo dokazuje doživljenjska prisotnost EBV-specifičnih protiteles in jo značilno opredeljuje občasno prehajanje EBV v področje žrela in nosu (8).

Klinična oblika okužbe z EBV se razlikuje med posameznimi populacijami: v zahodnem svetu je povezana z infekcijsko mononukleozo, v Afriki z Burkittovim limfomom in v Aziji s KNŽ. Celice vseh omenjenih tumorjev vsebujejo številne kopije virusnega genoma v epizomalni obliki ter izražajo latentne gene EBV, ki naj bi prispevali k malignemu fenotipu bolezni. Redko pojavljanje posamezne EBV-privržene bolezni izven meja tarčne populacije oz. njihova značilna geografska razporeditev nakazuje vlogo različnih dodatnih dejavnikov v vsaki izmed ogroženih populacij. Domneva o obstoju različnih tipov EBV, razširjenih v posameznih področjih, ni bila dokazana (8, 9).

Zveza med EBV in KNŽ je bila ugotovljena leta 1966 (11). Od takrat pa do danes je bila prisotnost EBV-genoma dokazana pri prav vseh primerih nediferencirane oblike KNŽ, kot jo določa histološka razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO-tip IIb), ne glede na lokalno stopnjo pogostosti oz. etnično pripadnost bolnikov. Vzročno zvezo med EBV in KNŽ v skupinah z genetično pogojenim nagnjenjem potrjuje najdba

klonalnih kopij EBV-genoma v preinvazivnih lezijah v NŽ, kar izpostavlja okužbo z EBV kot zgodnji sprožilni dogodek pri razvoju KNŽ. Vloga EBV pri nastanku poroženevajoče oblike KNŽ (SZO-tip I) je manj jasna. Zdi se, da je izražanje virusnih proteinov v diferenciranih celicah, ki tvorijo keratin, zavrto. Poleg tega je prisotnost EBV v teh primerih geografsko opredeljena: v neendemijskih področjih je z EBV okuženih le tretjina bolnikov, medtem ko je v endemijskih predelih okužba pravilo (12).

Genetski dejavniki

Značilna geografska razporeditev kot tudi kopičenje primerov v posameznih družinah kaže na pomen genetskih dejavnikov pri nastanku KNŽ. Temu v prid govorijo rezultati molekularnih in citogenetskih raziskav KNŽ, ki dokazujejo prisotnost nenaključnih oz. stalno prisotnih genetskih sprememb. Te vključujejo v prvi vrsti izgubo alelov na kratkih odsekih kromosomov 3 in 9 v celicah epitelijskih sprememb, kar vodi v inaktivacijo številnih tumorskih zaviralnih genov, kot so p14, p15 in p16. Prehod iz displazije v invazivni karcinom pogojujejo prisotnost EBV in translokacije genov znotraj kromosoma 12 ali med kromosomom 12 in nekaterimi drugimi kromosomi ter izguba alelov na 11q, 13q in 16q, medtem ko je razvoj zasevkov povezan z mutacijo p53 in aberantno ekspresijo kadherinov (8, 13).

Pri preučevanju posameznih genetskih sistemov je bila npr. pri bolnikih s KNŽ z juga Kitajske ugotovljena povezanost med povečanim tveganjem za nastanek KNŽ in antigeni HLA lokusov A in B (A2 B5in haplotip), pri belcih v ZDA pa z antigenom B5. Zmanjšano tveganje pri slednjih je sovpadalo z izražanjem antigenov A2 in A11 (8, 14).

Dejavniki okolja

Na pomen dejavnikov okolja pri nastanku KNŽ kaže v prvi vrsti znižanje pogostosti bolezni pri potomcih kitajskih izseljencev, rojenih v ZDA. Kot najpomembnejši izmed dejavnikov okolja se pojavljajo nitrozamini, ki se med drugim nahajajo tudi v slanih ribah, tradicionalni hrani ljudi z juga Kitajske. Povezavo med kajenjem in nastankom KNŽ je

uspelo dokazati le v redkih raziskavah. Podobno nejasna je vloga lesa, lesnega prahu in formaldehida (8, 13).

HISTOPATOLOŠKA RAZVRSTITEV KARCINOMA NOSNEGA ŽRELA

Da bi se izognili zmedbi, ki je vladala na področju histopatološke nomenklature KNŽ, je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 1978 uveljavila enotno histopatološko razvrstitev KNŽ, ki danes obsega dve ločeni kategoriji (tabela 2). Navkljub prizadevanjem pa določenega deleža tumorjev ni možno razvrstiti v nobeno izmed predlaganih skupin. V takih primerih temelji razvrstitev na prevladujočem histološkem tipu (2, 15).

Poroženevajoči ploščatocelični karcinom nosnega žrela (SZO-tip I)

Po svojih mikroskopskih lastnostih se ne razlikuje od ploščatoceličnih karcinomov različnih stopenj diferenciacije drugod v področju zgornje dihalne in prebavne poti. Opredeľuje ga tvorba keratina in pridružena dezmozoplastična reakcija gostitelja. Običajno je zmerno diferenciran in se pojavlja pri nekoliko starejših bolnikih kot neporoženevajoči tip in le izjemoma pri bolnikih, mlajših od 40. leta (slika 6A). Pri belcih predstavlja približno 20 % vseh KNŽ, med bolniki iz endemskih področij pa le nekaj odstotkov.

Neporoženevajoči karcinom nosnega žrela (SZO-tip II)

V to skupino spadata diferencirani tip neporoženevajočega KNŽ (SZO-tip IIa) in nediferen-

cirani tip KNŽ (SZO-tip IIb). Zanje je značilna večja občutljivost na obsevanje in močnejša povezanost z EBV kot za SZO-tip I. Medtem ko so histološke razlike med poroženevajočim ploščatoceličnim karcinomom in diferenciranim neporoženevajočim karcinomom dovolj očitne, je prehod med slednjim in nediferenciranim karcinomom včasih nejasen. Klinične značilnosti in povezava z EBV nakazujeta bližnjo sorodnost med KNŽ SZO-tipov IIa in IIb, kar podpira delitev KNŽ v samo dve večji skupini. Slednjo skupino tumorjev opredeljuje višji delež lokalnega nadzora boleznih po zdravljenju z obsevanjem, kot je ta v skupini poroženevajočih ploščatoceličnih karcinomov SZO-tipa I, in pogostejši pojav oddaljenih zasevkov.

Termin »limfoepitelijski karcinom« (limfoepiteliom) opisuje neporoženevajoči karcinom, izdatno infiltriran z limfociti, ki pa niso neoplastičnega porekla. Najpogosteje, v kar 98 %, je najti limfocite v primeru nediferenciranega KNŽ, v primeru diferenciranega tipa neporoženevajočega KNŽ pa znaša pogostnost limfocitne infiltracije 70 %. Redkeje, v četrtini primerov, so limfociti prisotni tudi v karcinomih SZO-tipa I. Limfatična »stroma« pa ni popolnoma nedejavna, saj so našli limfatične celice tudi v zasevkih nediferenciranega KNŽ v nelimfatičnih tkivih (2, 15).

Neporoženevajoči diferencirani karcinom nosnega žrela (SZO-tip IIa)

Pri preiskavi s svetlobnim mikroskopom so vidne tumorske celice na različnih stopnjah procesa ploščatocelične diferenciacije. Imajo dokaj jasno očitno rob in so razporejene

Tabela 2. Histološka razvrstitev karcinomov nosnega žrela Svetovne zdravstvene organizacije.

Razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije	Nekdanje poimenovanje
Tip I poroženevajoči ploščatocelični karcinom	ploščatocelični karcinom
Tip II neporoženevajoči karcinom	
a diferencirani	prehodnocelični karcinom, karcinom intermediarnih celic, limfoepitelijski karcinom (Regaud)
• brez limfatične strome	
• z limfatično stromo	
b nediferencirani karcinom	anaplastični karcinom, svetlocelični karcinom, limfoepitelijski karcinom (Schmincke)
• brez limfatične strome	
• z limfatično stromo	

v več plasteh. Pogost je pleksiformen vzorec razporeditve celic (slika 6B). Med bolniki iz endemskih in neendemskih področij predstavlja ta vrsta KNŽ do 10 % vseh primerov te bolezni.

Neporoženevajoči nediferencirani karcinom nosnega žrela (nediferencirani karcinom nazofaringalnega tipa, SZO-tip IIb)

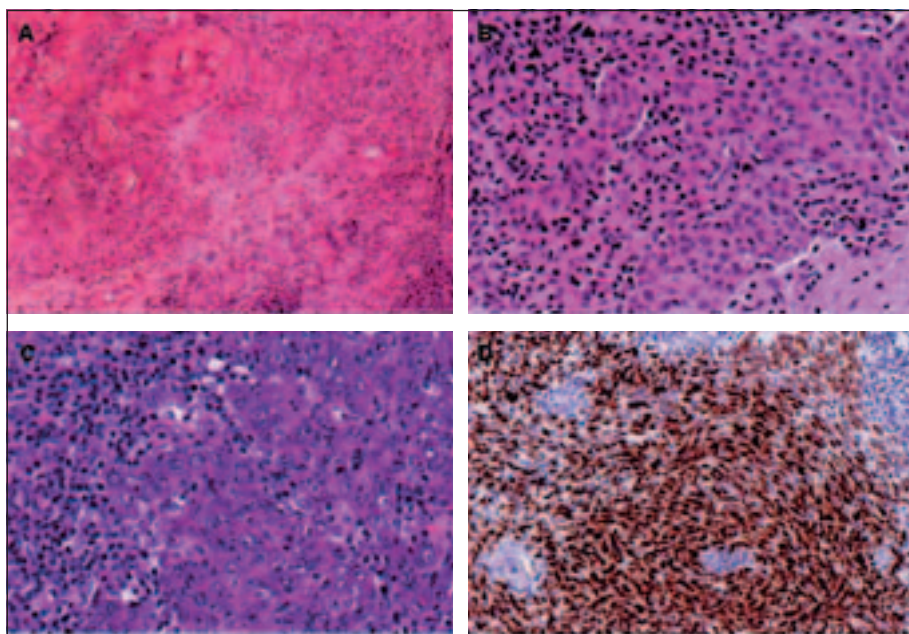
Sestavljajo ga primitivne celice z enojnim, dobro razpoznavnim eozinofilnim jedrcem, ovalnim ali zaokroženim jedrom z razločno očitano membrano in pogosto prisotno jedrno vezikulacijo. Celične meje so pogosto nejasne, tumorji pa imajo izgled sincicija. Razporeditev celic v tumorju se spreminja od večjih skupin do manjših otočkov in ohlapno povezanih posameznih celic, ki ležijo v limfoidni stromi (slika 6C). Nediferencirani KNŽ raste invazivno in pogosto zaseva. Predstavlja 70 % primerov KNŽ pri belcih oz. pretežno

večino (90 %) med bolniki iz endemskih področij.

Karcinomi, ki jih po histoloških merilih ni mogoče razlikovati od KNŽ SZO-tipa II, se pojavljajo tudi drugod v telesu, tj. Waldeyerjevem obroču, grlu, priželjcu, velikih žlezah slinavkah in materničnem vratu. Na vlogo EBV pri nastanku nekaterih izmed teh tumorjev kažejo rezultati seroloških preiskav, prisotnost EBV-jedrnega antigena (EBNA, angl. *EBV nuclear antigen*) v karcinomskih celicah in visoka vsebnost virusne DNK. So redki; predstavljajo npr. manj kot 5 % karcinomov baze jezika in tonzil. Upošteva se njihove biološke lastnosti in odgovor na zdravljenje jih razvrščamo med t. i. karcinome nosnožrelnega tipa (2).

IMUNOLOŠKE ZNAČILNOSTI KARCINOMA NOSNEGA ŽRELA

Sledenje specifičnega protitelesnega odziva na okužbo z EBV ima pomembno mesto



Slika 6. Histološki tipi karcinoma nosnega žrela po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije:

A – Poroženevajoči ploščatocelični karcinom nosnega žrela, SZO-tip I;

B – Neporoženevajoči diferencirani karcinom nosnega žrela, SZO-tip IIa;

C – Neporoženevajoči nediferencirani karcinom nosnega žrela, SZO-tip IIb;

D – Neporoženevajoči nediferencirani karcinom nosnega žrela. In situ hibridizacija (EBER protitelo, angl. *EBV encoded RNA*) za dokaz okužbe z virusom Epstein-Barra.

Tabela 3. Odnos med rezultati imunovirološkega testiranja in histološkimi tipi karcinoma nosnega žrela po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije. Prerejeno po Neelu in sodelavcih (16). KNŽ – karcinom nosnega žrela, SZO – Svetovna zdravstvena organizacija, VCA – virusni kapsidni antigen, EA – zgodnji antigen, n – število vzorcev.

Skupina	n	VCA-Ig A pozitivni (%)	EA-IgG pozitivni (%)
Bolniki s KNŽ:			
SZO tip II	145	82	86
SZO tip I	37	16	35
Drugi bolniki (glava in vrat):			
ploščatocelični karcinom	147	18	31
drugi raki	71	13	38
benigne bolezni	407	14	37
Zdrave kontrole	278	9	29

v diagnostiki KNŽ, bodisi kot presejalni test v endemskih populacijah bodisi za spremljanje dinamike bolezni. Služi lahko tudi kot pomoč pri iskanju izvora bolezni pri bolnikih z zasevki v bezgavkah na vratu brez znanege primarnega tumorja. Imunovirološki testi vključujejo določanje titrov IgM-protiteles proti virusnemu kapsidnemu antigenu (VCA, angl. *viral capsid antigen*), IgG-protiteles proti VCA, zgodnjemu antigenu (EA, angl. *early antigen*) in virusnemu jedrnemu antigenu (EBNA) ter IgA-protiteles proti VCA. Tipičen serološki vzorec anti-EBV-protiteles omogoča razlikovanje med SZO-tipom I na eni strani ter SZO-tipom II na drugi (tabela 3; (16)). V Sloveniji poteka spremljanje serološkega profila EBV pri bolnikih s KNŽ že od leta 1985 (17).

Kot dopolnilna diagnostična možnost se je v zadnjem času uveljavilo določanje pridelkov izražanja EBV-genov (tj. različnih virusnih beljakovin, EBV-kodirajoče RNK in EBV DNK) z imunohistokemijo, verižno reakcijo s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR) in *in situ* hibridizacijo. Izmed šestih jedrnih (EBNA) in treh membranskih beljakovin (LMP, angl. *latent membrane protein*), ki jih tvori EBV, so s KNŽ povezani EBNA-1, EBNA-2, LMP1, LMP2A in LMP2B. Ti tvorijo značilen vzorec izražanja EBV, ki se razlikuje od vzorcev izražanja, najdenih pri nekaterih rakah limfatičnega tkiva, prav tako povezanih z EBV (8). Glede na to, da se EBV pri KNŽ nahaja večinoma v latentni fazi cikla, kar vodi do omejenega izražanja beljakovinskih pridelkov njegovega genoma, se kot zanesljivejša

tarča za ugotavljanje virusne okužbe uporablja s strani EBV kodirana RNK (EBER, angl. *EBV encoded RNA*). Ta nastaja v velikih količinah tudi v latentni fazi in omogoča zaznavanje EBV v prav vsaki izmed okuženih malignih celic (slika 6Č) (18). Obetajoč nov test za ugotavljanje okužbe z EBV, predvsem pa edini, ki naj bi napovedoval uspešnost zdravljenja in izid bolezni po končanem zdravljenju, je ugotavljanje virusnega bremena v plazmi bolnikov s kvantitativno PCR (12, 19).

Testi za določanje različnih virusnih beljakovin in EBV kodirajoče RNK v celicah KNŽ, kot tudi plazemske EBV DNK, so na voljo in se izvajajo tudi v Sloveniji.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

KNŽ, še posebej SZO-tipa II, vznikne najpogosteje v področju Rosenmüllerjeve kotanje. Od tod se lahko širi navzpred v nosno votlino; navzgor skozi dno zagozdnicega sinusa ali skozi foramen lacerum v kavernozi sinus oz. v srednjo lobanjsko kotanjo; anterosuperiorno v zadnje sitkine celice in ocnico; vstran v obžrelni prostor in sfenopalatinalno kotanjo; navzdol v ustno žrelo (slika 1; (3)).

Znaki in simptomi

Zgodnji znaki KNŽ, žal, niso niti patognomonični niti specifični. Več kot tretjina bolnikov navaja kot prvi znak oteklino (zatrdlino) na vratu in prav toliko občutek polnega ušesa ter enostransko naglušnost. Trdovratno serozno

vnetje srednjega ušesa, še posebej enostransko, pri sicer zdravem odraslem, bi prav tako moralo zbuditi sum na KNŽ. KNŽ le redko povzroča nosno zaporo, medtem ko se krvavitev iz nosu ali krvavkast nosni izloček pojavlja pri približno petini bolnikov (3, 20).

Kar pri petini bolnikov ob diagnozi ugotavljajo simptome prizadetosti možganskih živcev. Tako sta obrazna bolečina in parestezije znaka tumorske infiltracije vej trovejnega živca (n. V); dvojni vid (diplopija) kot posledica paralize mišice rektus lateralis kaže na preraščanje abducenovega živca (n. VI); prizadetost okulomotornega (n. III) in trohlearnega živca (n. IV) pomeni, da tumor raste vzdolž kavernoznega sinusa. Širjenje boleznih v stran, v parafaringalni prostor, lahko prizadene delovanje glosofaringalnega (n. IX), vagusnega (n. X) in akcesornega (n. XI) živca, kar se kaže kot t. i. sindrom jugularnega foramna. Trdovraten glavobol zatilnoseničnega področja, še posebej enostranski, je prisoten pri šestini bolnikov. Redkeje vrašča KNŽ v obušesno slinavko: v teh primerih lahko povzroča parezo obraznega živca (n. VII). Proptoza je znak prodora tumorja skozi zadajšni del očnice, medtem ko je trizmus znanilec infiltracije pterigoidne mišice oz. širjenja tumorja v pterigoidni prostor (3, 20).

V času odkritja boleznih je pri devetih od desetih bolnikov mogoče otipati zasevke v področnih bezgavkah na vratu, kar pri polovici bolnikov obojestransko. Te so pogosto velike in neboleče; zaradi nekroze in krvavitve se lahko neobičajno hitro in izrazito povečajo. Najpogosteje so prizadete bezgavke subdigastričnega področja in bezgavke v zadnjem trikotniku, tj. izza zadnjega roba mišice obračalke (m. sternocleidomastoideus), vzdolž spinalnega dela akcesornega živca (n. XI). V primeru KNŽ je prva drenažna (t. i. stražarska) bezgavka umeščena neposredno izpod pripenjališča mišice obračalke (4). Veliki zasevki v retrofaringalnem prostoru povzročajo značilen bolečinski sindrom z istostransko bolečino v področju vratu, ušesa, glave, čela in očnice. Temu se ob poskusu dorzifleksije glave lahko pridruži še tog vrat (3).

Vsaj petina bolnikov naj bi imela že ob spoznavi boleznih nezaznavne hematogene zasevke. Pogostnost oddaljenih zasevkov,

ugotovljenih ob diagnozi, je 5%. Kot predilekcijska mesta nastopajo v prvi vrsti kosti, pljuča in jetra (12, 20).

Diagnostični postopek

Poleg anamneze in kliničnega pregleda celotnega telesa je neobhoden pregled NŽ, sprva posredno, z zrcalcem, ki mu sledi neposreden pregled z endoskopom v splošni ali topični anesteziji. Tumor se običajno zazna kot nesimetrična izboklina, pokrita s teleangiektatično sluznico in s težiščem rasti v Rosenmüllerjevi kotanji. Odvisno od velikosti in smeri rasti primarnega tumorja se lahko pojavijo deformacija mehkega neba, vnetje srednjega ušesa, ki je običajno enostransko, ali otekline stranske in zadnje stene žrela (12, 21). S pregledom možganskih živcev je možno spoznati subtilne znake tumorske infiltracije; posebno pozornost je treba posvetiti pregledu delovanja zunanjih očesnih mišic, predvsem mišice rektus lateralis, in znakom prizadetosti trovejnega živca (n. V), kot sta npr. hiperestezijska in atrofija žvekalnih mišic (tabela 4; (20)). Odvzem tkiva za histološko opredelitev procesa v NŽ se lahko izvede v topični ali splošni anesteziji in je običajni del endoskopskega pregleda NŽ. Povečane bezgavke, ugotovljene pri otipanju vratu, so pogosto velike, številne,

Tabela 4. Pogostnost prizadetosti možganskih živcev pri bolnikih s karcinomom nosnega žrela. Prirejeno po Hsu in Tu (20): prizadetost možganskih živcev ob prvem pregledu je bila ugotovljena pri 214 (22,2%) izmed 966 bolnikov s karcinomom nosnega žrela; več kot en možganski živec je bil prizadet kar pri 86% teh bolnikov. n – število bolnikov.

Možganski živec	Bolniki (%)	
	vsi (n = 966)	z nevropatijo (n = 214)
I	0	0
II	0,7	3,3
III	2,4	10,7
IV	1,6	7,0
V	14,2	64,0
VI	12,8	57,9
VII	0,8	3,7
VIII	0,2	0,9
IX	1,6	7,0
X	2,0	8,9
XI	0,7	3,3
XII	4,1	18,7

lahko tudi že prirasle na okolne strukture. Poreklo teh zasevkov ugotavljamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, le izjemoma (po več neuspešnih citoloških punkcijah) s kirurško odstranitvijo povečane bezgavke in histološkim pregledom (12, 21).

Krvne preiskave pri novoodkritem bolniku s KNŽ vključujejo določitev titrov protiteles proti posameznim pridelkom genoma EBV, parametrov hemograma in biokemičnih parametrov, v prvi vrsti elektrolitov, retentov in jetrnih encimov. Ti služijo kot kazalci funkcijskega stanja posameznih organskih sistemov

oz. njihove prizadetosti z zasevki. To odločilno vpliva na načrtovanje nadaljnjih diagnostičnih preiskav in izbiro zdravljenja. Rezultati serološke analize okužbe z EBV služijo kot izhodišče za spremljanje dinamike bolezni med zdravljenjem in po njem (15, 21).

Slikovne preiskave vključujejo v prvi vrsti računalniško tomografijo (CT) NŽ, baze lobanje, obnosnih votlin in vratu. CT omogoča natančnejšo zamejitev primarnega tumorja oz. smeri in obsega vraščanja v okolne strukture, predvsem kostne, kot endoskopija. Magnetnoresonančno slikanje (MR) je preiskava,

Tabela 5. TNM-razvrstitveni sistem, kakršen je v veljavi od leta 1997. Je rezultat uskladitve razvrstitvenih sistemov ključnih mednarodnih združenj za boj proti raku, ameriškega AJCC (American Joint Commission for Cancer) in evropskega UICC (International Union Against Cancer), hkrati pa vključuje številne značilnosti v Aziji razširjenega Hojevega razvrstitvenega sistema. ^aParafaringalno širjenje posterolateralna tumorska infiltracija preko faringobazilarne fascije.

Poenotena AJCC/UICC TNM-razvrstitev, 1997	Uvedene spremembe	
Primarni tumor (T)		
TX	Obsega primarnega tumorja ni možno opredeliti.	
TO	Ni znakov primarnega tumorja.	
Tis	Preinvazivni karcinom (<i>in situ</i>).	
T1	Tumor, omejen na nosno žrelo.	
T2	Tumor se širi v mehka tkiva: T2a: v ustno žrelo in/ali nosno votlino, brez širitve v parafaringalni prostor ^a . T2b: v parafaringalni prostor ^a .	Stara razvrstitev je razlikovala med posameznimi področji znotraj anatomskih meja nosnega žrela, vendar so številne raziskave ovrgle napovedno vrednost te delitve. V stari razvrstitvi je bila razširitev tumorja v ustno žrelo opredeljena kot stadij T3. Stara razvrstitev parafaringalnega širjenja tumorja (tj. posterolateralna infiltracija, ki sega preko faringobazilarne fascije) ni upoštevala. Stara razvrstitev je tumorje, ki vraščajo v kosti lobanjske baze ali v obnosne votline, uvrstila v stadij T4.
T3	Tumor vrašča v kostne strukture in/ali obnosne votline.	
T4	Tumor z znotrajlobanjskim širjenjem in/ali prizadetostjo možganskih živcev, infratemporalne kotanje, spodnjega žrela, očišnice ali žvečkalk.	
Področne bezgavke (N)		
NX	Prizadetosti področnih bezgavk ni možno opredeliti.	
NO	Ni zasevkov v področnih bezgavkah.	
N1	Enostranski zasevki v bezgavki(ah) z največjim premerom 6 cm ali manj, iznad supraklavikularne kotanje.	
N2	Obojestranski zasevki v bezgavki(ah) z največjim premerom 6 cm ali manj, iznad supraklavikularne kotanje.	
N3	Zasevki v bezgavki(ah) s premerom, večjim od 6 cm, ali v supraklavikularni kotanji: N3a: s premerom, večjim od 6 cm. N3b: v supraklavikularni kotanji.	Kot najpomembnejša dejavnika sta upoštevana lega prizadetih bezgavk na vratu in njihova velikost. Številčnost in klinično dognana povišanost bezgavk nista več merila za razvrščanje (kot v stari razvrstitvi).
Oddaljeni zasevki (M)		
MX	Oddaljenih zasevkov ni možno opredeliti.	
MO	Ni oddaljenih zasevkov.	
M1	Prisotni oddaljeni zasevki.	

dopolnjujoča s CT: omogoča zanesljivejšo oceno prizadetosti mehkih tkiv in razločevanje med tekočino in tumorskim tkivom v obnosnih votlinah, razpoznavo začetnega prodora tumorja v kostni mozeg klivusa ter znotrajlobanjskega širjenja tumorja (22). Za prikaz zasevkov na vratu, tj. njihove prisotnosti, lege, velikosti in odnosa do okolnih anatomskih struktur, se poleg CT in MR uspešno uporablja tudi ultrazvočna preiskava (UZ) vratu. Uporaba klasičnega rentgenskega slikanja je omejena na slikanje pljuč in služi kot presejalni test za odkrivanje pljučnih zasevkov. V ta namen se uporabljata še scintigrafija skelata in UZ jeter. Rezultati teh preiskav služijo tudi kot izhodišče za kasnejše primerjave. Vloga pozitronske emisijske tomografije (PET) pri odkrivanju prikritih zasevkov KNŽ ali vitalnih ostankov tumorja po končanem zdravljenju še ni ovrednotena (21).

TNM-razvrstitev

Desetletja so bili v rabi kar trije razvrstitveni sistemi: v ZDA in drugod po zahodnem svetu AJCC-sistem (American Joint Commission for Cancer) oz. njemu podoben UICC-sistem (International Union Against Cancer), v Aziji pa t. i. Hojev sistem. Za pomemben dosežek zadnjih let lahko štejemo uspešno uveljavitev enotnega razvrstitvenega sistema, ki sta ga prevzela leta 1997 UICC in AJCC in ki hkrati vključuje številne značilnosti Hojevega sistema (13, 23).

Temeljna zahteva poenotenega razvrstitvenega sistema je, da ocena razširjenosti primarnega tumorja in prizadetosti področnih bezgavk na vratu temelji na podatkih, pridobljenih s CT- in/ali MR-preiskavo. Ostale pomembne razlike so navedene v tabeli 5.

ZDRAVLJENJE IN NAPOVED

Zaradi kompleksnosti anatomskih odnosov NŽ do okolnih, predvsem živčnih struktur, je temeljni način zdravljenja KNŽ radioterapija (RT). Rezultati zdravljenja samo z RT predstavljajo merilo za vrednotenje učinkovitosti vseh ostalih terapevtskih pristopov.

Radioterapija

KNŽ je pri belcih redka bolezen, zato obravnavajo poročila o zdravljenju manjše skupine

bolnikov, zdravljene skozi daljša časovna obdobja, ki so jih zaznamovale številne pomembne tehnološke novosti, tako v diagnostiki kot zdravljenju. Vrednotenje rezultatov preteklih analiz v luči današnjih možnosti zdravljenja je torej vprašljive vrednosti. Ob tem je pomembno poudariti, da so ta poročila po pravilu iz obdobja pred uveljavitvijo CT v vsakodnevem kliničnem delu in da je bilo v preteklosti v veljavi več različnih razvrstitvenih sistemov skozi čas podvrženih številnim spremembam. To velja tudi za poročilo z Onkološkega inštituta v Ljubljani, ki obravnava zdravljenje v obdobju 1963–1978 (24).

Najobsežnejše poročilo o zdravljenju KNŽ pri belcih v zahodni strokovni literaturi prihaja iz M. D. Anderson Cancer Centra iz Teksasa, ZDA, in vključuje 378 bolnikov, zdravljenih samo z RT v obdobju 1954–1992 (25, 26). Celokupno preživetje bolnikov (upoštevani so vsi vzroki smrti) po 5-, 10- in 20-ih letih je znašalo 48 %, 34 % oz. 18 %, medtem ko je bilo specifično preživetje (kot vzrok smrti upoštevan samo KNŽ) 53 %, 45 % oz. 39 %. Kar 70 % primerov smrti je bilo zaradi KNŽ, 18 % zaradi drugih bolezni, 7 % zaradi drugega primarnega tumorja in 5 % zaradi zapletov med samim zdravljenjem. Večina slednjih (10 od 11) se je zgodila pri bolnikih, zdravljenih pred letom 1971, in le eden v letu 1976. Lokalni nadzor po petih letih opazovanja je v skupini T1-tumorjev znašal 93 %, T2 79 %, T3 68 % in T4-tumorjev 53 %. Poleg T-stadija bolezni je bil kot edini statistično pomemben dejavnik za doseg lokalnega nadzora spoznan histološki tip primarnega tumorja, pri čemer je bil ta v primeru SZO-tipa II statistično pomembno boljši kot v primeru SZO-tipa I. Verjetnost pojava oddaljenih zasevkov po destih letih opazovanja je porasla z 10 % pri bolnikih s področnimi zasevki, manjšimi od 3 cm, in umeščenimi v zgornjih dveh tretjinah vratu, na kar 65 % pri tistih z obsežnimi zasevki v spodnji tretjini vratu (25, 26).

Brez dvoma je bil v času pred uveljavitvijo CT velik del neuspehov RT posledica nezmožnosti natančno zamejiti tumor. Danes so poleg CT in MR na voljo tudi številna nova orodja za načrtovanje in izvedbo RT, ki povečujejo njeno učinkovitost in znižujejo stopnjo okvar, povzročenih z obsevanjem, kot npr. tridimenzionalna konformna RT, stereotaktična

RT, intenziteto modulirajoča RT in helična tomoterapija (13). Jasno je torej, da rezultati navedene ameriške raziskave ne morejo predstavljati skrajnega dometa RT, kot jo poznamo danes. Vsekakor pa je ta analiza dovolj natančno opredelila podskupine bolnikov, katerih pričakovano preživetje je ob uporabi same RT slabše od povprečja (25, 26). Pri teh bolnikih je na mestu uporaba intenzivnejših terapevtskih pristopov (slika 7):

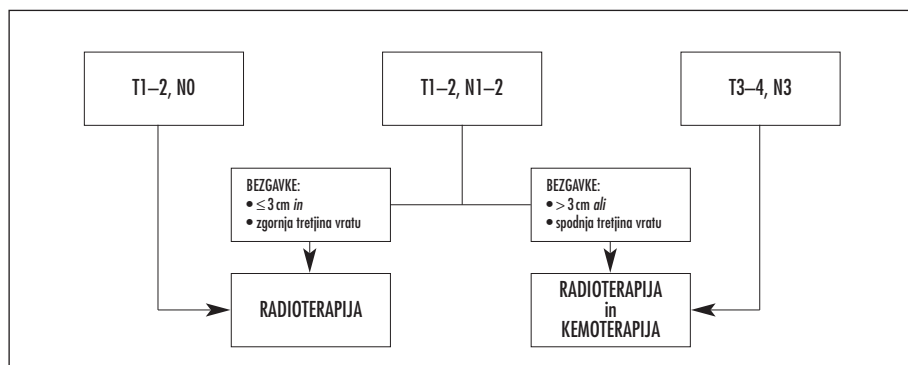
1. Bolniki z lokalno napredovalim primarnim tumorjem (stadijev T3 in T4) in/ali tumorjem SZO-tipa I so kandidati za bolj intenzivno lokalno zdravljenje. To vključuje bodisi spremembo RT-tehnike, ki dovoljuje varno zvišanje obsevalne doze, ali sočasno, t. i. konkomitantno radiokemoterapijo.
2. Pri bolniki z nizko ležečimi in/ali velikimi zasevki v bezgavkah na vratu (večjimi od 3 cm) je močno zvišano tveganje za oddaljene zasevke. V tem primeru je upravičeno pričakovati koristi od dodatne kemoterapije (KT), uvedene bodisi pred začetkom (indukcijska KT) ali po koncu RT (adjuvantna KT).
3. Bolniki z lokalno napredovalo boleznijo in velikimi oz. nizko ležečimi zasevki na vratu naj bi bili zdravljeni tako z dodatno KT kot tudi konkomitantno radiokemoterapijo.

Kemoterapija

Začetki kliničnega preučevanja vloge KT pri zdravljenju KNŽ segajo v 70. leta prejšnjega stoletja. Zaznamujejo jih precejšnja toksičnost kombiniranega zdravljenja in majhno števi-

lo tako zdravljenih bolnikov. Prelomnico v KT KNŽ predstavlja začetek uporabe kemoterapevtikov cisplatin in 5-fluorouracila. Več retrospektivnih raziskav je pokazalo nedvomno prednost kombiniranega zdravljenja, tako v pogledu lokalnega nadzora bolezni kot specifičnega preživetja bolnikov (13, 27).

Seveda je treba ta opažanja soočiti z nasprotujočimi si rezultati randomiziranih raziskav (tabela 6; (28–39)). Statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja v skupini, zdravljeni s kombinirano RT-KT, je bilo do nedavnega dokazano v eni sami ameriški raziskavi iz leta 1998, v kateri je 78 od 147 vključenih bolnikov med RT prejelo tri kroge sočasne KT s cisplatinom, po zaključku RT pa še tri kroge adjuvantne KT v sestavi cisplatin-5-fluorouracil (31, 33). To, sorazmerno majhno raziskavo, bremeni kar nekaj pomembnih metodoloških spodrslijajev. Tako npr. so bili v raziskavo vključeni tudi stadiji bolezni, ki bi jih danes, upoštevaje leta 1997 sprejet poenoten razvrstitveni sistem, uvrstili v začetni stadij bolezni (TNM-stadij II); v končno analizo je bilo vključenih le 79% randomiziranih bolnikov; delež bolnikov s histološkim SZO-tipom I, ki ga v primerjavi s SZO-tipom II opredeljuje pomembno različen naravni potek bolezni in odziv na zdravljenje, je znašal kar 24%, zaradi česar so rezultati nemerodajni za populacijo bolnikov iz endemskih krajev; uspeh zdravljenja s samo RT je bil izpod pričakovanega (29% 5-letno celokupno preživetje); samo 63% bolnikov je zaključilo konkomitantno KT, vse tri kroge adjuvantne KT pa je prejelo le 55% bolnikov (32, 33). Druga raziskava, ki ji je prav tako



Slika 7. Algoritem zdravljenja karcinoma nosnega žrela.

Avtor	Št. bolnikov RT : RT + KT	RT doza (Gy)	KT			Čas spremljanja bolnikov (mes) ^a	Preživetje (RT : RT + KT, %)		Izračun na:
			Indukcijska	Konkomitantna	Adjuvantna		PBPB, P-vrednost	CP, P-vrednost	
Rossi in sodelavci (28)	116 : 113	60–70	–	–	VCA	42	56 : 58, NS	67 : 59, NS	4 leta
Chan in sodelavci (29)	40 : 37	66 ± dodatek	CF	–	CF	28,5	72 : 68, NS	81 : 80, NS	2 leti
VUMCA (30)	168 : 171	65–70	BEC	–	–	49	30 : 41, <0,01	45 : 40, NS	5 let
Chua in sodelavci (31)	167 : 167	66–74	CE	–	–	30	42 : 48, NS	71 : 78, NS	3 leta
Al-Sarraf in sodelavci (32,33)	69 : 78	70	–	C	CF	≥ 60 ^b	29 : 58, <0,001	37 : 67, 0,001	5 let
Ma in sodelavci (34)	228 : 228	68–72	CBF	–	–	62	49 : 59, 0,05	56 : 63, NS	5 let
Chan in sodelavci (35)	176 : 174	66 ± dodatek	–	C	–	32,5	69 : 76, NS	Ni navedeno	2 leti
Chi in sodelavci (36)	77 : 77	70–72	–	–	CFL	49,5	50 : 54, NS	61 : 55, NS	5 let
Hareyama in sodelavci (37)	40 : 40	66–68	CF	–	–	49	43 : 55, NS	48 : 60, NS	5 let
Lin in sodelavci (38)	143 : 141	70/74	–	CF	–	65	53 : 72, 0,0012	52 : 72, 0,0022	5 let
Kwong in sodelavci (39)	109 : 110	62.5 oz. 68	–	UT	–	37	58 : 69, NS	77 : 87, 0,06	3 leta
	108 : 111	62.5 oz. 68	–	–	CF/VBM ^c	37	65 : 63, NS	83 : 80, NS	3 leta

Tabela 6. Kemoradioterapija napredovalega karcinoma nosnega žrela: pregled prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav faze III.

^asrednja vrednost,

^bnajkrajši čas,

^calternirajoča KT.

RT – radioterapija, KT – kemoterapija, Gy – Gray, PBPB – preživetje brez ponovitve bolezni, CP – celokupno preživetje, V – vinkristin, C – ciklofosamid, A – adriamicin, C – cisplatin, F – 5-fluorouracil, B – bleomicin, E – epirubicin, U – uracil, L – levkovorin, T – tegafur, M – metotretsat, NS – ni statistično pomembne razlike.

uspelo dokazati vpliv na celokupno preživetje, je tajvanska raziskava iz leta 2003, v kateri je prejel del (141 od skupaj 284) bolnikov konkomitantno KT, med obsevanjem, dva kroga KT s cisplatinom in 5-fluorouracilom (38). Število vključenih bolnikov (284), delež bolnikov, ki je prejel citostatike v predvidenih odmerkih (94%), in preživetje samo obsevanih bolnikov, ki je bilo znotraj pričakovane (po 5-ih letih opazovanja: 54,2%), daje potrebno verodostojnost rezultatom, ki so trenutno ključni dokaz, da ima KT pomembno mesto tudi pri zdravljenju bolnikov s KNŽ SZO-tipa II (38).

Če povzamemo rezultate vseh do sedaj objavljenih randomiziranih raziskav, lahko dovolj zanesljivo zatrdimo, da dodatek KT k RT, tako konkomitantne kot tudi indukcijske ali adjuvantne, izboljša stopnjo lokalne in področne kontrole bolezni pri bolnikih z napredovalim primarnim tumorjem ali velikimi ali nizkoležečimi področnimi zasevki. V teh primerih naj bi bila KT sestavni del standardnega zdravljenja. To stališče podpirajo tudi rezultati leta 2002 objavljene metaanalize šestih randomiziranih kliničnih raziskav, v katerih je bilo zdravljenih preko 1500 bolnikov s KNŽ (40). Nasprotno pri bolnikih s tumorji začetnih stadijev T1-T2 in N0 oz. z majhnimi N1-zasevki v zgornjem delu vratu učinkovitost KT ni dokazana, zato naj se ne bi uporabljala kot del standardnega zdravljenja (slika 7).

Pomembne nedorečenosti in vprašanja, ki jih bo treba razrešiti v prihodnjih randomiziranih raziskavah, so: časovna umestitev in intenzivnost KT (v odnosu do RT); najustrežnejši nabor citostatikov; možnost znižanja doze RT in prostornine tkiva, zajetega v obsevalno polje, ob sočasni aplikaciji učinkovite KT; učinkovitost in varnost višjih obsevalnih doz (od konvencionalne doze 70 Gy) pri obsevanju s sodobnimi, izjemno natančnimi RT-tehnikami, kot sta intenzitetno modulirana RT ali helična tomoterapija (27).

ZDRAVLJENJE PONOVI BOLEZNI IN SISTEMSKO RAZŠIRJENE BOLEZNI

KNŽ je eden redkih rakov, pri katerih ponovno zdravljenje bodisi lokalne ali področne

ponovitve bolezni bodisi oddaljenih zasevkov lahko vodi do ozdravitve pri nezanemarljivem delu bolnikov (13). V odsotnosti očitnega napredovanja bolezni naj bi se za dodatno lokalno zdravljenje tumorja v NŽ odločili šele po tem, ko histološki pregled tkiva dveh zaporednih biopsij, opravljenih 8. in 10. teden po koncu prvega zdravljenja, še vedno pokaže prisotnost celic KNŽ (41).

Radioterapija

Lokalna ponovitev KNŽ, še posebej če je ta omejena na NŽ, je indikacija za ponovno zdravljenje z RT. Glede na poročila v strokovni literaturi naj bi znašal po ponovnem obsevanju delež bolnikov brez znakov bolezni v področju NŽ (po petih letih opazovanja) med 35 in 40% (42, 43). Skupni imenovalac vseh poročil je ugotovitev, da (so)uporaba brahiradioterapije vodi v pomembno izboljšanje lokalnega nadzora in zmanjšuje stopnjo in pogostnost pojavljanja obsevalnih poškodb, saj zagotavlja učinkovanje visokih obsevalnih doz na znatno manjšem volumnu tkiva kot teleradioterapija (13). Pomembno omejitev za brahiradioterapijo predstavlja širjenje bolezni preko meja NŽ, kar pa je že indikacija za obsevanje z modernimi stereotaktičnimi konformnimi tehnikami (44). Ostali dejavniki, ki vplivajo na izid ponovnega zdravljenja lokalne ponovitve KNŽ, so še: histološki tip bolezni (SZO-tip I je negativen dejavnik tveganja), čas med prvim zdravljenjem in ugotovitvijo ponovitve bolezni (daljši interval – boljše napoved), zamejenost bolezni na NŽ (ugoden dejavnik tveganja) (42, 43).

RT ima pomembno vlogo tudi pri paliativnem zdravljenju regionalne ali sistemske razširjene bolezni pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo. Najpogostejši indikaciji so boleči kostni in jetrni zasevki (13, 21).

Kirurški način zdravljenja

Zaradi tehničnih izboljšav na področju slikovnih diagnostičnih metod, ki omogočajo natančnejši prikaz obsega ponovitve bolezni, predvsem pa napredka kirurgije baze lobanje, se je med terapevtske možnosti pri bolnikih z lokalno ponovitvijo KNŽ uvrstil tudi kirurški način zdravljenja. Stopnja nadzora bolezni dosega 40% in je primerljiva z rezultati

ponovnega zdravljenja z obsevanjem. Seveda pa ne gre prezreti visoke stopnje bolewnosti in smrtnosti, ki spremljata tako zahtevne kirurške posege, in dejstva, da je izbor bolnikov za kirurški način zdravljenja ponovitve bolezni mnogo ožji kot za obsevanje (45).

Izolirane ponovitve bolezni v področju vratu (brez sočasne lokalne ponovitve v NŽ) so redke, še posebej v primeru SZO-tipov II a in III b. Ob odsotnosti sistemske bolezni je pri takih bolnikih umestna operacija zasevkov na vratu, ki nudi možnost ozdravitve. Kar dve tretjini tako zdravljenih bolnikov preživi 5 let ali več (46).

Kemoterapija

V primeru sistemske bolezni s sočasno ponovitvijo ali brez oz. z ali brez ostanka bolezni v NŽ ali na vratu je običajno indicirana KT. Čeprav znaša srednje preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki le devet mesecev, pridobljene izkušnje kažejo, da so tudi v teh primerih ozdravitve s samo KT možne, seveda v zelo majhnem odstotku (13). Rezultati analize uspešnosti zdravljenja sistemske razširjenega KNŽ v 18-letnem obdobju na Inštitutu Gustav Roussy v Parizu so zgovorni: kar 10 % vseh bolnikov s sistemske razširjeno boleznijo, zdravljenih v tej inštituciji po letu 1985 s cisplatin vključujočo KT, je preživel brez bolezni 36 mesecev ali več. Poleg tega so francoski avtorji v 16 drugih poročilih med skupno preko 1000 bolniki z oddaljenimi zasevki KNŽ odkrili kar 3 % takih, ki so preživali brez bolezni 3 leta in več. Večina teh bolnikov je

imela kostne ali pljučne zasevke in je bila zdravljena s KT, ki je vključevala cisplatin (47).

Kot kaže, učinkovitost novejših kemoterapevtikov oz. njihovih kombinacij, kot so karboplatin, paklitaksel, gemcitabin in drugi, ne presega učinkovitosti standardnih kombinacij s cisplatinom (13, 27).

ZAKLJUČEK

Rezultati zdravljenja KNŽ so se v zadnjih dveh desetletjih dramatično izboljšali. Z nadaljnjim napredkom na področju slikovne diagnostike, tehničnih zmožnosti RT in razumevanja zakonitosti kombiniranega zdravljenja bo življenje teh bolnikov zagotovo še daljše in kvalitetnejše. Zaradi redkosti in kompleksnosti bolezni naj bi bili vsi bolniki s KNŽ zdravljeni v specializiranih ustanovah, kjer ima zdravstveno osebje ustrezne izkušnje in znanje. Bolniki bi morali biti v čim večji meri vključeni v klinične raziskave, ki naj odgovorijo na nerešena vprašanja, povezana z nastankom bolezni, zgodnjo diagnozo, kot tudi zdravljenjem.

ZAHVALA

Avtor se zahvaljuje prof. dr. Jožici Marin, univ. dipl. biol., mag. Poloni Klemenc, univ. dipl. biol., in mag. Eriki Šoba, dr. med., za kritičen pregled rokopisa in pripombe. Hvala prof. dr. Nini Gale, dr. med., za slike histoloških preparatov karcinoma nosnega žrela in uporabne nasvete.

LITERATURA

1. Muir CS. Nasopharyngeal cancer – a historical vignette. *CA Cancer J Clin* 1983; 33: 180–5.
2. Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: carcinoma of the nasopharynx, part 11. *Head Neck Surg* 1981; 3: 511–24.
3. Fletcher WH, Healey JE, Million RR. Nasopharynx. In: MacComb WS, Fletcher GH, eds. *Cancer of the Head and Neck*. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1967. p. 152–64.
4. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck* 2001; 23: 995–1005.
5. Register raka za Slovenijo. *Incidenca raka v Sloveniji 2001. Poročilo št. 43*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2004.
6. Parkin DM, Whelan SL, Ferley J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer incidence in five continents. Vol. VIII, no. 155*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
7. Li CC, Yu MC, Henderson BE. Some epidemiologic observation of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69: 49–52.
8. Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma: the Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol* 1994; 21: 376–81.
9. Henle W, Henle G. Epidemiologic aspects of Epstein-Barr virus (EBV) – associated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1980; 354: 326–31.

10. Marin J. Prispevek k poznavanju vloge virusa Epstein-Barr v Sloveniji. *Zdrav Vest* 1990; 59: 405-8.
11. Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF, et al. Precipitating antibodies in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966; 56: 1699-704.
12. Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng XG, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol* 1997; 183: 164-8.
13. Chan ATC, Teo PML, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1007-15.
14. Burt RD, Vaughan TL, McKnight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG, et al. Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 1996; 5: 879-87.
15. Shanmugaratnam K. *Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1991. p. 32-3.
16. Neel HB, Taylor WF. Epstein-Barr virus-related antibody: changes in titers after therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1287-90.
17. Marin J, Šoba E. Detection of EBV IgA anti-VCA in suspected cases of rhinopharynx carcinoma. *Period Biol* 1986; 66: 532-3.
18. Gale N, Kambič V, Poljak M, Velkavarh D. Specificities of nasopharyngeal carcinoma. In: Gale N, Žargi M, eds. *Epithelial Tumors of the Head and Neck. Proceedings of the XXXI st Memorial Meeting for Professor Janez Plečnik*. Ljubljana: Institute of Pathology & Faculty of Medicine University of Ljubljana; 2000. p. 20-5.
19. Chan ATC, Lo YMD, Zee B, Chan LYS, Ma BBY, Leung SF, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1614-9.
20. Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan: clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52: 362-8.
21. Furlan L. Rak epifarinksa (nosnega žrelca). In: Lindtner J, Budihna M, Škrk J, Štabuc B, Zakotnik B, Žgajnar J, eds. *7. onkološki vikend: Rak glave in vratu (zbornik)*. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva & Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 1995. p. 74-6.
22. Chong VFH, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI. *Clin Radiol* 1996; 51: 625-31.
23. Lee AWM, Foo W, Law SCK, Poon YF, O SK, Tung SY, et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma: from Ho's to the new UICC system. *Int J Cancer* 1999; 20: 179-87.
24. Budihna M, Furlan L, Šmid L. Carcinoma of the nasopharynx: results of radiation treatment and some prognostic factors. *Radiother Oncol* 1987; 8: 25-32.
25. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the oropharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997; 43: 53-61.
26. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, Tucker SL, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 985-96.
27. Rischin D, Peters LJ. The local-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma jigsaw puzzle: where does the chemotherapy piece fit? *J Clin Oncol* 2002; 20: 1968-70.
28. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, Del Vecchio M, Marubini E, Nava M, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1401-10.
29. Chan ATC, Teo PML, Leung TWT, Leung SF, Lee WY, Yeo W, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 569-77.
30. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (≥N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 463-9.
31. Chua DTT, Sham JST, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2270-83.
32. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-7.
33. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, Fu K, Cooper J, Vuong T, et al. Superiority of five year survival with chemoradiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients (pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, EOCG 2388) phase III study: final report. *ASCO* 2001; 905: 227a (abst.).

34. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1350-7.
35. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2038-44.
36. Chi KH, Chang YC, Guo WY, Leung MJ, Shiau CY, Chen SY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1238-44.
37. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2217-23.
38. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631-7.
39. Kwong DLW, Sham JST, Au GKH, Chua DTT, Kwong PWK, Cheng ACK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643-53.
40. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2002; 25: 219-23.
41. Kwong DLW, Nicholls J, Wei WI, Chua DTT, Sham JST, Yuen PW, et al. The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1446-53.
42. Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ. Retreatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 941-7.
43. Lee AWM, Foo W, Law SCK, Poon YF, Sze WM, Tung SY, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 43-52.
44. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 997-1003.
45. King WWK, Ku PKM, Mok CO, Teo PML. Nasopharyngectomy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma: a twelve-year experience. *Head Neck* 2000; 22: 215
46. Yen KL, Hsu LP, Sheen TS, Chang YL, Hsu MH. Salvage neck dissection for cervical recurrence of nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 725-9.
47. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Taamma A, Boussem H, Wibault P, et al. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1324-30.

Prispelo 6. 10. 2004