

## Epidemiologia i etiologia

Pojęcie „nowotwory nabłonkowe głowy i szyi” obejmuje raki zlokalizowane w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślino-  
we i zatoki oboczne nosa). Nowotwory te, zależnie od umiejscowienia, różnią się naturalnym przebiegiem klinicznym i rokowaniem, jednak łączą je podobne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Dlatego w wielu opracowaniach są ujmowane jako jedna grupa.

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

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych, w tym 7,3% wśród mężczyzn i 1% wśród kobiet. W 2003 roku w naszym kraju stwierdzono 5649 nowych zachorowań i 3541 zgonów z powodu tych nowotworów.

Raki narządów głowy i szyi najczęściej występują u osób po 45. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, charakteryzujący się występowaniem dwóch szczytów zachorowalności; pomiędzy 15. i 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia. Zachorowalność na raka narządów głowy i szyi jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki rakotwórcze o udowodnionym znaczeniu to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych (np. źle dopasowane protezy stomatologiczne). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy. Przykładem jest rak nosowej części gardła, któremu często towarzyszy zakażenie wirusem Epsteina-Barr. Wirus HPV (*human papilloma virus*) może stanowić czynnik przyczynowy w przypadku szczególnej, brodawczakowatej postaci raka płaskonabłonkowego, natomiast jego rola w etiopatogenezie innych raków głowy i szyi nie została ostatecznie określona.

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest czynnikiem, szacowanego nawet na 12–35%, ryzyka wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest ekspozycja na wspólne czynniki kancerogenne, przede wszystkim na dym tytoniowy. Drugie pierwotne nowotwory rozwijają się głównie w drogach oddechowych (krtań, płuca) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk). Należy to uwzględnić w trakcie badań kontrolnych po zakończeniu leczenia z powodu pierwotnego nowotworu.

Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne. Najczęstsze z nich to mutacje genów supresorowych (np. genu *TP53*), sekwencje mikrosatelitarne (mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), nadekspresja i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) oraz amplifikacja niektórych onkogenów, jak np. *BCL-1* czy *INT-2*.

## Patomorfologia

Raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego, stanowią zdecydowaną większość nowotworów rozwijających się w obrębie gór-

nego odcinka układu pokarmowego i dróg oddechowych. Nowotwory te dzielą się wspólnym mianem raków płaskonabłonkowych głowy i szyi (HNSC, *head and neck squamous cell carcinoma*). Rozwijają się one na podłożu stanów przedrakowych. Zmiany przednowotworowe lub przedrakowe według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) to zmiany morfologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego. Metaplasja płaskonabłonkowa może towarzyszyć zmianom regeneracyjnym i polega na zastąpieniu nabłonka charakterystycznego dla danego miejsca nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Dysplazja to pojawienie się zaburzeń w dojrzewaniu nabłonka: dysplazja małego stopnia obejmuje zmiany zajmujące jedynie 1/3 głęboką warstwę nabłonka, średniego stopnia — 2/3 dolne, natomiast dużego stopnia — także warstwę powierzchniową. Przemiana nowotworowa jest procesem długotrwałym, wieloletnim, a jej wczesne etapy mogą być odwracalne. Stany przedrakowe krtani objawiają się jako zmiany w obrębie błony śluzowej dostrzegane w laryngoskopii pośredniej przez klinicystę i mogą mieć charakter białawych (leukoplakia) lub białoszarych plam (modzelowatość, *pachydermia*), rogowacenia (*keratosis*) czy nadmiernego rogowacenia (*hyperkeratosis*). Istotą procesu patologicznego nie jest dostrzegalne gołym okiem przebarwienie koloru błony śluzowej, ale możliwość zmian dysplastycznych w komórkach położonych w warstwach głębszych. Do typowych zmian przedrakowych w jamie ustnej należą leukoplakia, erytroplakia i *lichen planus*.

W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują raki wysoko lub średnio zróżnicowane (stopień G1 i G2). W zakresie ustnej części gardła, szczególnie w okolicy migdałków i łuków podniebiennych, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, częstsze są raki nisko zróżnicowane (stopień G3), a także niezróżnicowane. W nosowej części gardła i jamie nosa częściej niż w innych okolicach występują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące oraz raki niezróżnicowane, klasyfikowane jako grupa II i III według WHO. W dawnej klasyfikacji nowotwory te określano jako raki z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) oraz raki z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*).

Stopień zróżnicowania raka wpływa na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie. Raki wysoko i średnio zróżnicowane zwykle mają przebieg względnie wolny, szerzą się głównie miejscowo i tworzą przerzuty najczęściej do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko (10–20% wszystkich przypadków). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty do węzłów chłonnych. Znacznie częściej także towarzyszą im przerzuty odległe (do 40%). Charakterystyczną cechą raków nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych jest względnie wysoka promieniowrażliwość i chemiowrażliwość.

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

## Ogólne zasady leczenia

Wybór metody leczenia jest ściśle uzależniony od czynników zależnych od guza: lokalizacji i stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu (patrz str. 7–11); stanu ogólnego chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące) oraz czynników pozamedycznych (organizacyjnych, doświadczenia ośrodka, oczekiwań i preferencji pacjenta). Rutynowymi metodami leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi są chirurgia i radioterapia (RTH). Często łączy

się obie te metody, przy czym z reguły w sekwencji zabieg operacyjny → radioterapia. Chirurgia i radioterapia są skuteczne we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu (I i II, tzn. T1-2, N0) i w tej grupie często stosuje się je jako metody samodzielne. U chorych z I-II stopniem zaawansowania nowotworu odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, waha się w granicach 60-90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych, z wyjątkiem raka głośni, wyniki leczenia z udziałem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. Odsetek niepowodzeń miejscowych przekracza 60%, a równocześnie ze wzrostem miejscowo-regionalnego zaawansowania nowotworu wzrasta ryzyko przerzutów odległych.

Napromienianie z założeniem radykalnym standardowo realizuje się za pomocą frakcjonowania konwencjonalnego (jedna dawka frakcyjna 1,8-2,0 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu; dawka całkowita 70-72 Gy). W ciągu ostatnich kilkunastu lat techniki radykalnej radioterapii chorych na raka narządów głowy i szyi uległy zasadniczym zmianom. Współcześnie w większości przypadków stosuje się technikę konformalną, opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia. Umożliwia to bezpieczne podanie wysokiej, jednorodnej dawki w objętości napromienianej, z maksymalną ochroną tkanek prawidłowych. Najbardziej zaawansowaną formą konformalnej radioterapii jest napromienianie z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*). W wybranych przypadkach możliwe jest stosowanie radioterapii śródtkankowej (brachyterapii), polegającej na implantacji źródeł promieniotwórczych bezpośrednio w obręb lub sąsiedztwo guza. Brachyterapia może stanowić alternatywę leczenia chirurgicznego we wczesnych rakach wargi dolnej czy jamy ustnej, a w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworów jest wykorzystywana jako uzupełnienie napromieniania wiązkami zewnętrznymi. Wybór pomiędzy zastosowaniem brachyterapii lub radioterapii wiązkami zewnętrznymi zależy od możliwości technicznych oraz doświadczenia ośrodka.

Wyłączna radioterapia jest metodą równorzędną z leczeniem chirurgicznym w przypadkach wczesnego raka krtani (T1-2N0), jak też postępowaniem z wyboru u większości chorych na raka nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania T1-2N0. W przypadku nowotworów bardziej zaawansowanych napromienianie najczęściej jest kojarzone z leczeniem chirurgicznym lub chemioterapią.

Podstawową zasadą współczesnego leczenia operacyjnego jest osiągnięcie doszczętnej resekcji, przy możliwie najmniejszym okaleczeniu fizycznym i czynnościowym. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie guza pierwotnego z marginesem przynajmniej 5 mm zdrowej tkanki w ocenie histopatologicznej. Wyjątkiem od tej zasady jest mikrochirurgia laserowa w raku krtani i języka, w przypadku której marginesy mogą być mniejsze. Często niezbędnym elementem postępowania chirurgicznego jest wycięcie układu chłonnego szyi. Zabieg ten jest wskazany zawsze w przypadku cechy N+, jeżeli ognisko pierwotne jest leczone chirurgicznie. Standardem jest wówczas zmodyfikowane radykalne usunięcie (MRND, *modified radical neck dissection*) grup I-V węzłów chłonnych szyi, a należy dążyć do zaoszczędzenia przede wszystkim nerwu dodatkowego. Jeżeli wskazane jest obustronne usunięcie węzłów chłonnych (zwykle w przypadku cechy N2c), należy dążyć do zaoszczędzenia przynajmniej jednej żyły szyjnej wewnętrznej. Elektywne usunięcie węzłów chłonnych szyi u chorych z kliniczną cechą N0 jest wykonywane w nowotworach o wysokim ryzyku obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. Wycięcie dotyczy zwykle wybranych grup układu chłonnego szyi, zależnie od najbardziej prawdopodobnego kierunku splywu chłonki (najczęściej grupy I-III). W przypadku rozległych zabiegów operacyjnych nadzwyczaj ważną rolę odgrywa chirurgia rekonstrukcyjna. W tej dziedzinie w ciągu ostatnich lat osiągnięto ogromny postęp. Powszechne zastosowanie odległych, unaczynionych płatów (prostych lub złożonych), w tym również wolnych płatów z mikrochirurgicznym zespoleniem naczyń,

## ■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

pozwała uzyskać dobry efekt estetyczno-czynnościowy nawet po bardzo rozległych resekcjach. Dynamiczny rozwój dotyczył również technik endoskopowych, przydatnych głównie w przypadku miejscowo zaawansowanych raków krtani. Ze względu na złożoność i często wielodyscyplinarny charakter postępowania u chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi ich chirurgiczne leczenie powinno być prowadzone w jednostkach wyspecjalizowanych w tej dziedzinie.

Chirurgię jako wyłączną metodę stosuje się w rakach o niskim stopniu zaawansowania (T1N0), rzadziej T2N0) zlokalizowanych w jamie ustnej, wardze dolnej oraz, alternatywnie z radioterapią, w krtani. Chirurgia pozostaje metodą pierwotnego leczenia z wyboru w przypadku raków gruczołów ślinowych, zatok obocznych nosa (niezależnie od stopnia zaawansowania), a także zaawansowanych nowotworów jamy ustnej. Leczenie operacyjne jest również celowe u części chorych na zaawansowane raki ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani (jeśli nie ma możliwości zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd). W niektórych lokalizacjach nowotworu (np. większość raków jamy ustnej, praktycznie wszystkie przypadki raka zatok obocznych), pomimo wczesnego zaawansowania, chirurgię powinno się jednak uzupełnić radioterapią. Uzupełniającą radioterapię stosuje się natomiast rutynowo u chorych z bardziej zaawansowanymi guzami. O kwalifikacji do uzupełniającej radioterapii decyduje ostateczny wynik badania histopatologicznego materiału operacyjnego.

Wskazania do uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii obejmują:

- niewystarczający margines resekcji (w przypadku braku makroskopowego radykalizmu należy zawsze rozważyć możliwość ponownej resekcji, a jeśli nie jest ona możliwa, radioterapię powinno się prowadzić według zasad napromieniania radykalnego);
- niepewną radykalność resekcji (resekcja guza we fragmentach, do negatywnych wycinków brzeżnych);
- naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka;
- niskie zróżnicowanie nowotworu;
- stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu w usuniętych węzłach chłonnych szyi.

Uzupełniającą radioterapię stosuje się rutynowo w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego, a rekomendowana dawka całkowita wynosi 55–60 Gy, z możliwością jej podwyższenia do 66–70 Gy na obszar szczególnie dużego ryzyka nawrotu. U chorych w starszym wieku lub z upośledzonym stopniem sprawności można rozważyć skrócone napromienianie z podwyższeniem dawki frakcyjnej, na przykład dawka frakcyjna 2,5 Gy i dawka całkowita 50 Gy. Objętość napromieniana powinna obejmować łożę po usuniętym guzie lub okolicę anatomiczną, w której był on zlokalizowany, a także całość lub część układu chłonnego szyi (zawsze w przypadku cechy pN+ oraz elektywnie u chorych na raka jamy ustnej, górnego piętra krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła, niezależnie od cechy N).

Niezadowalające wyniki uzyskiwane u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki narządów głowy i szyi przyczyniły się do podjęcia prób niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki radioterapii oraz kojarzenia radioterapii i chemioterapii (CTH). Niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki radioterapii (zwłaszcza napromienianie hiperfrakcjonowane) zwiększa miejscową skuteczność leczenia w wybranych lokalizacjach nowotworów głowy i szyi. Coraz powszechniej stosuje się jednoczesną chemioradioterapię (CTHRTH), która zwiększa miejscową i regionalną skuteczność leczenia oraz wydłuża czas całkowitego przeżycia. W ciągu ostatnich lat chemioradioterapia stała się postępowaniem z wyboru w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu, w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji. Jest to również rekomendowana metoda leczenia oszczędzającego narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani oraz ustnej i krtaniowej części gardła. Ponadto chemioradioterapię

stosuje się rutynowo jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego przy istnieniu niekorzystnych patomorfologicznych czynników rokowniczych (liczne przerzuty w węzłach chłonnych szyi, przekraczanie przez naciek torebki węzła chłonnego, naciekanie mięśni głębokich). Rutynowo radioterapia jest kojarzona z podawaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawanej co tydzień. Zarówno chemioradioterapia, jak i niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki radioterapii cechują się znacznie wyższym nasileniem odczynów popromiennych w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Z tego powodu metody te powinny być stosowane w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Współcześnie duże zainteresowanie towarzyszy badaniom nad kojarzeniem tradycyjnych metod z leczeniem ukierunkowanym molekularnie (tzw. terapie celowane), opartym na osiągnięciach biologii molekularnej. Pierwszy z leków tego typu, cetuksymab (przeciwciało przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu), został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych do stosowania w skojarzeniu z radioterapią u chorych z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii.

### Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Przed rozpoczęciem leczenia należy u każdego chorego szczegółowo określić zasięg nowotworu (u osób leczonych chirurgicznie ostatecznie oceniany na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek). Ocena stopnia zaawansowania pozwala dokonać wyboru najlepszej taktyki leczenia i w wiarygodny sposób określić jego wyniki. Ocena ta jest także niezbędna podczas opracowań porównawczych. Diagnostyka mająca na celu wiarygodne ustalenie stopnia zaawansowania musi być dokładna i zawsze obejmuje szczegółowe badanie przedmiotowe ogólne i laryngologiczne (w tym także wziernikowanie bezpośrednie). Diagnostyka obrazowa, najczęściej za pomocą komputerowej tomografii (KT), jest niezbędna w przypadku guzów głębiej położonych i trudno dostępnych w bezpośrednim badaniu oraz nowotworów o zaawansowaniu T3-4. Konieczne jest także wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego nowotworu dróg oddechowych (zwykle radiogramów klatki piersiowej w dwóch projekcjach i USG jamy brzusznej). W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i patomorfologicznego (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC, której ostatnią modyfikację przeprowadzono w latach 2002/2003.

Poniżej przedstawiono klasyfikację stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (TNM-UICC/AJCC 2003 rok).

1. Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego — cecha T
  - Wspólne dla wszystkich lokalizacji
  - Tx — guz pierwotny nie może być oceniony
  - T0 — brak klinicznych cech guza pierwotnego
  - Tis — rak *in situ*
- 1.1. Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła
  - T1 — guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze
  - T2 — guz o średnicy powyżej 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze
  - T3 — guz o średnicy powyżej 4 cm w największym wymiarze

■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

T4

- T4a — warga: guz nacieka warstwę korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej lub skórę twarzy (np. podbródka lub nosa). Uwaga: w przypadku raka wychodzącego z wyrostka zębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki zębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4.
- T4a — jama ustna: guz nacieka warstwę korową kości, głębokie (zewewnętrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienno-językowy i ryłowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy
- T4a — ustna część gardła: guz nacieka krtani, głębokie/zewewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę
- T4b — warga i jama ustna: guz nacieka przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe lub podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną
- T4b — ustna część gardła: guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki lub obejmuje tętnicę szyjną

1.2. Rak nosowej części gardła

- T1 — guz ograniczony do nosowej części gardła
- T2 — guz szerzy się na tkanki miękkie
- T2a — guz szerzy się na ustną część gardła i/lub jamę nosową bez naciekania przestrzeni przygardłowej\*
- T2b — każdy guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej\*
- T3 — guz nacieka struktury kostne i/lub zatoki przynosowe
- T4 — guz szerzący się śródczaszkowo i/lub naciekający nerwy czaszkowe, podskroniowy dół czaszki, krtaniową część gardła, oczodół lub przestrzeń żwaczy

1.3. Rak krtaniowej części gardła

- T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtaniowej części gardła i osiagający w największym wymiarze 2 cm lub mniej
- T2 — guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze więcej niż 2 cm, ale najwyżej 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani
- T3 — guz osiąga w największym wymiarze ponad 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani
- T4 — guz nacieka sąsiednie narządy, np. chrząstkę tarczową lub pierścieniową, tkanki miękkie szyi, powięź lub mięśnie przedkręgosłupowe, tętnicę szyjną, tarczycę, przełyk
- T4a — guz nacieka chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich\*\*
- T4b — guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje strukturę śródpiersia

\*Nacieki struktur przygardłowych oznaczają szerzenie się nowotworu w kierunku tylnobocznym poza powięź gardłowo-podstawną.

\*\*Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięśnie przedkrtaniowe i tłuszcz podskórny.

## 1.4. Rak krtani

## Górne piętro krtani

- T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani z prawidłową ruchomością fałdów głosowych
- T2 — guz nacieka błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani lub głośnia lub rejon położony poza nagłośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dołek zajęzyczny, przyśrodkową ścianę zachyłka gruszkowatego), bez unieruchomienia krtani
- T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych i/lub naciekający jedną z wymienionych poniżej struktur: okolice zapierściennej, tkanki położone przed nagłośnią, przestrzeń okologłośniową i/lub powodujący niewielką nadżerkę chrząstki tarczowatej (np. kory wewnętrznej)
- T4
- T4a — guz nacieka chrząstkę tarczowatą i/lub tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przełyk)
- T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje strukturę śródpiersia

## Głośnia

- T1 — guz ograniczony do jednej lub obu strun głosowych (może naciekać spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana
- T1a — guz ograniczony do jednej struny głosowej
- T1b — guz zajmuje obie struny
- T2 — guz nacieka górne piętro krtani i/lub okolice podgłośniową bądź zaburza ruchomość strun głosowych
- T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych
- T4a — guz nacieka chrząstkę pierścieniową lub tarczowatą lub tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przełyk)
- T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje strukturę górnego śródpiersia

## Podgłośnia

- T1 — guz ograniczony do okolicy podgłośniowej
- T2 — guz nacieka jedną lub obie struny głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub zaburzona
- T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych
- T4a — guz nacieka chrząstkę pierścieniową lub tarczowatą lub tkanki położone poza krtanią (np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie języka, mięśnie podgnykowe, tarczycę lub przełyk)
- T4b — guz nacieka przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje strukturę górnego śródpiersia

■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

1.5. Zatoka szczękowa

- T1 — guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej; niepowodujący nadżerek ani niszczenia kości
- T2 — guz powodujący nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe
- T3 — guz nacieka jedną z następujących struktur: kość tylnej ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe
- T4a — guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitowatą, zatokę klinową lub czołową
- T4b — guz nacieka jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza szczękowymi odgałęzieniami nerwu trójdzielonego V2, nosową część gardła lub stek

1.6. Jama nosowa i zatoki sitowe

- T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego, bez naciekania kości
- T2 — guz zajmujący dwa obszary anatomiczne w tym samym rejonie lub szerzący się na obszar sąsiadujący z kompleksem nosowo-sitowym, naciekający lub nienaciekający kość
- T3 — guz nacieka przyśrodkową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebienie lub blaszkę sitową
- T4a — guz nacieka jedną z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie szerzący się na przedni dół czaszkowy, wyrostki skrzydłowe, zatokę klinową lub czołową
- T4b — guz nacieka jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stek

1.7. Duże gruczoły ślinowe

- T1 — guz osiąga w największym wymiarze najwyżej 2 cm i nie nacieka poza mięsz gruczołu\*
- T2 — guz osiąga w największym wymiarze powyżej 2 i najwyżej 4 cm i nie nacieka poza mięsz gruczołu\*
- T3 — guz osiąga w największym wymiarze ponad 4 cm lub nacieka poza mięsz gruczołu\*
- T4a — guz nacieka skórę, zuchwę, przewód słuchowy lub nerw twarzowy
- T4b — guz nacieka podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe i/lub obejmuje tętnicę szyjną

2. Ocena węzłów chłonnych szyi — cecha N

Wspólne dla wszystkich lokalizacji

Nx — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione

NO — brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych

\*Szerzenie się poza mięsz narządu jest klinicznym lub makroskopowym dowodem naciekania tkanek miękkich. Do celów klasyfikacji jedynie zmiany mikroskopowe nie świadczą o szerzeniu się nowotworu poza mięsz gruczołu.

## 2.1. Wszystkie lokalizacje raka z wyjątkiem nosowej części gardła

- N1 — przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza osiagający w największym wymiarze maksymalnie 3 cm
- N2 — przerzut w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza osiagający w największym wymiarze ponad 3 cm oraz najwyżej 6 cm lub przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze powyżej 6 cm, lub przerzuty obustronne albo w węzłach po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze ponad 6 cm, nieprzekraczające 6 cm lub przerzuty obustronnie lub w węzłach chłonnych przeciwnych do ogniska pierwotnego o średnicy nieprzekraczającej 6 cm
- N2a — przerzuty w pojedynczym węźle chłonny po stronie guza osiagające w największym wymiarze ponad 3 cm, ale najwyżej 6 cm w największym wymiarze
- N2b — przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze ponad 6 cm
- N2c — przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza; żaden z nich nie osiąga w największym wymiarze powyżej 6 cm
- N3 — przerzuty do węzłów chłonnych osiagające w największym wymiarze ponad 6 cm

## Rak nosowej części gardła

- N1 — przerzut w węźle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym po stronie guza osiagający w największym wymiarze najwyżej 6 cm
- N2 — obustronne przerzuty w węźle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nadobojczykowym osiagające w największym wymiarze najwyżej 6 cm
- N3 — przerzuty w węźle/węzłach chłonnych osiagające ponad 6 cm lub umiejscowione w dole nadobojczykowym
- N3a — średnica przerzutów ponad 6 cm
- N3b — zajęcie dołu nadobojczykowego

## 3. Przerzuty odległe — cecha M

- Wspólne dla wszystkich lokalizacji
- Mx — przerzuty odległe nie są ocenione
- M0 — przerzuty odległe nieobecne
- M1 — przerzuty odległe obecne

## 4. Grupy stopni zaawansowania nowotworów głowy i szyi

## 4.1. Grupy stopni zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy (tab. 1)

## 4.2. Grupy stopni zaawansowania guzów nosowej części gardła (tab. 2)

Klasyfikację pTNM można przeprowadzać jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M. Cechę pNO można określić, jeśli w usuniętym materiale po zabiegu selektywnym (grupy I, II, III węzłów chłonnych szyi) znaleziono nie mniej niż 6 węzłów chłonnych. W przypadku radykalnego (RND, *radical neck dissection*) lub zmodyfikowanego radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi (MRND, *modified radical neck dissection*) określenie cechy pN powinno się opierać na ocenie przynajmniej 10 węzłów chłonnych.

■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

**Tabela 1. Grupy stopni zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy**

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

**Tabela 2. Grupy stopni zaawansowania guzów nosowej części gardła**

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

## Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

### Rak wargi

W 2003 roku w Polsce odnotowano 487 nowych zachorowań na raka wargi (w ogromnej większości wargi dolnej). Częściej chorują mężczyźni (proporcja 3,5:1). Podstawowym czynnikiem rakotwórczym jest palenie tytoniu (w tym fajki i cygara) — ekspozycja błony śluzowej warg na składniki dymu tytoniowego i wysoką temperaturę. W etiologii raka wargi znaczenie ma również ekspozycja na promieniowanie słoneczne.

Najczęstszym typem patomorfologicznym tego nowotworu jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (G1–2). Rak wargi dolnej na ogół rozwija się powoli, szerząc się głównie miejscowo i późno tworząc przerzuty do węzłów chłonnych podbródkowych i podżuchwowych. Ze względu na możliwość wczesnego wykrycia i wolny przebieg rokowanie w raku wargi dolnej jest zwykle dobre.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawą rozpoznania jest weryfikacja mikroskopowa na podstawie biopsji wycinającej. W bardzo wczesnych stopniach zaawansowania biopsja wycinająca może stanowić wyłączone leczenie, pod warunkiem zachowania odpowiednich marginesów resekcji.

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego pomocna może być diagnostyka obrazowa:

- pantomogram lub KT żuchwy (przy podejrzeniu jej naciekania);
- ultrasonografia (USG) szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową (podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych lub zaawansowanie miejscowe T3–4).

### Leczenie

- T1–2N0: leczeniem z wyboru jest wycięcie z marginesem tkanek zdrowych, w miarę potrzeby (zwłaszcza T2), z rekonstrukcją tkankami sąsiadującymi. Alternatywą jest brachyterapia (60–70 Gy przy użyciu źródeł o niskiej mocy dawki — LDR). Wątpliwe marginesy resekcji stanowią wskazanie do poszerzenia zabiegu (lub brachyterapii), a nie do radioterapii z pól zewnętrznych.
- T3–4N0: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych i rekonstrukcją przy zastosowaniu odległych płatów unaczynionych lub tkanek sąsiednich (naciekanie żuchwy — resekcja odcinkowa żuchwy z rekonstrukcją odległymi płatami) + radioterapia uzupełniająca przy wątpliwych marginesach resekcji oraz w przypadku naciekania żuchwy.
- T1–2N1: wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1–2N0) + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II, III szyi po stronie zmian + radioterapia uzupełniająca.
- T3–4N1: wycięcie (resekcja miejscowa jak w T3–4N0) + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II, III szyi po stronie zmian + radioterapia uzupełniająca.
- T1–2N2–3: wycięcie (resekcja miejscowa jak w T1–2N0 + RND lub MRND, zależnie od sytuacji klinicznej) + radioterapia uzupełniająca.
- T3–4N2–3: wycięcie (resekcja ogniska pierwotnego jak w T3–4N0 + wycięcie węzłów chłonnych jak w T1–2N2–3) + radioterapia uzupełniająca.
- Chorzy niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego (zaawansowanie miejscowe): wysoki stopień sprawności — radykalna radioterapia z możliwością leczenia chirurgicznego po uzyskaniu regresji nowotworu; pozostałe przypadki — paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe. Naciekanie żuchwy jest przeciwwskazaniem do radioterapii.

## Rak jamy ustnej

W 2003 roku odnotowano 1025 nowych zachorowań na raka jamy ustnej, co stanowi około 0,85% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Trzykrotnie częściej chorują mężczyźni. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka (390 zachorowań) i dno jamy ustnej (354 zachorowania). Inne umiejscowienia to wyrostek zębodołowy, trójkąt zatrzonowcowy, policzek i podniebienie twarde. Ponad 95% przypadków stanowią raki płaskonabłonkowe, zwykle średnio lub wysoko zróżnicowane. Rzadko występują raki gruczolowe wywodzące się z małych gruczołów ślinowych.

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

## Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

- KT lub rezonans magnetyczny (MR) w przypadku wątpliwości co do zaawansowania nowotworu w badaniu przedmiotowym (głębokość i zakres naciekania);
- pantomogram żuchwy (podejrzanie naciekania żuchwy);
- USG szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową węzłów chłonnych;
- radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach.

## Leczenie

U chorych bez przerzutów odległych (M0) kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego jest ono postępowaniem z wyboru:

- T1N0: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych. Wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza w przypadku stopnia zróżnicowania G3. Alternatywę stanowi brachyterapia (przy użyciu niskiej mocy dawki, LDR, dawka całkowita 66–70 Gy). Brachyterapia nie może być stosowana przy lokalizacji guza w okolicy koniuszka języka lub w odległości < 0,5 cm od żuchwy).
- T2N0: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie guza + radioterapia uzupełniająca (na podstawie wyniku badania histopatologicznego, w przypadku wskazań omówionych w części ogólnej).
- T3–4N0: wycięcie z marginesem tkanek zdrowych + (zależnie od wskazań) resekcja części lub połowy żuchwy + (zależnie od wskazań) jednoczesna rekonstrukcja z użyciem odległych płatów unaczynionych + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi po stronie zmian + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia, zależnie od czynników rokowniczych wymienionych w części ogólnej.
- Każde T N1–3: wycięcie jak w T1–2N0 lub T3–4N0 + MRND/RND (zależnie od stopnia zaawansowania zmian węzłowych) po stronie zmian + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioterapia, zależnie od czynników rokowniczych.
- Chorzy bez przerzutów odległych (M0) niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego:
  - bez naciekania żuchwy: radioterapia/chemioradioterapia radykalna lub radioterapia paliatywna (wybór zależny od zaawansowania nowotworu i stanu chorego, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia sprawności i stopnia odżywienia);
  - z naciekaniami żuchwy: chemioterapia indukcyjna z resekcją w przypadku uzyskania regresji (postępowanie niestandardowe), paliatywna chemioterapia lub leczenie objawowe.

Wybór metody zależy od zaawansowania nowotworu i charakterystyki chorego, z uwzględnieniem stopnia sprawności i stanu odżywienia.

- Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1): postępowanie indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej; paliatywna radioterapia, paliatywna chemioterapia lub leczenie objawowe.

### Rak ustnej części gardła

W 2003 roku odnotowano w Polsce 823 nowe zachorowania na raka ustnej części gardła. Pięciokrotnie częściej chorują mężczyźni. Ponad 90% wszystkich nowotworów tej okolicy stanowi rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim lub niskim zróżnicowaniu. Rzadziej występują raki gruczołowe z małych gruczołów ślinowych, które lokalizują się najczęściej w obrębie podstawy języka. W obrębie migdałków, podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła nierzadko stwierdza się raki niezróżnicowane typu nosogardłowego. W ustnej części gardła mogą występować pozawęzłowe chłoniaki nieziarnicze (zwykle typu MALT). Z tego powodu wszystkie przypadki raka nisko zróżnicowanego i niezróżnicowanego wymagają szczegółowej diagnostyki patomorfologicznej z użyciem badań immunohistochemicznych.

Rak ustnej części gardła cechuje się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych (szczególnie w raku nisko zróżnicowanym). Przerzuty odległe są częstsze niż w przypadku raka jamy ustnej, a występują najczęściej u chorych na raka nisko zróżnicowanego lub niezróżnicowanego.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

Zakres badań obrazowych niezbędnych dla ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania obejmuje:

- KT (z wyjątkiem bardzo wczesnych stopni zaawansowania, w których wystarczające jest badanie przedmiotowe); w przypadku wątpliwości co do rozległości naciekania tkanek miękkich — także MR jako badanie komplementarne;
- USG szyi z oceną układu chłonnego i ewentualnie biopsją aspiracyjną cienkoigłową podejrzanych węzłów chłonnych;
- radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach;
- USG jamy brzusznej;
- scyntyografię kości w przypadku dolegliwości sugerujących przerzuty w tym narządzie;
- trepanobiopsję szpiku w raku niezróżnicowanym z towarzyszącymi zaburzeniami morfologii krwi.

### Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (cecha M0):

- T1N0: radykalna radioterapia (objętość napromieniana ograniczona do guza z marginesem przynajmniej 1 cm, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy; w rakach nisko zróżnicowanych i niezróżnicowanych niezbędne jest elektywne napromienianie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi) lub wycięcie z marginesem zdrowych tkanek. W wybranych przypadkach raków płaskonabłonkowych migdałka i podstawy języka można rozważyć leczenie chirurgiczne z dostępu wewnątrzustnego. W rakach gruczołowych preferuje się leczenie chirurgiczne i uzupełniającą radioterapię według zasad przyjętych dla raka gruczołów ślinowych.

■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

- T2N0: radykalna radioterapia lub chemioradioterapia (objętość napromieniana obejmuje guz pierwotny z marginesem oraz elektywnie węzły chłonne grup I, II i III szyi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70–72 Gy; w wyspecjalizowanych ośrodkach możliwość kojarzenia napromieniania z pól zewnętrznych z brachyterapią) lub wycięcie z marginesem zdrowych tkanek; chemioradioterapię w tym stopniu klinicznego zaawansowania preferuje się przy rozpoznaniu raka nisko zróżnicowanego lub niezróżnicowanego; chemioterapię w ramach chemioradioterapii — schemat z cisplatyną, np. cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień. U wybranych chorych alternatywę stanowi leczenie chirurgiczne z dostępu wewnątrzustnego lub przez mandibulotomię, z rekonstrukcją ubytku. W rakach gruczołowych preferowane jest leczenie chirurgiczne.
- T3–4N0: radykalna chemioradioterapia (zasady radioterapii i program chemioterapii jak w T2N0) lub chirurgia (resekcja struktur ustnej części gardła z dojścia przez mandibulotomię lub odcinkową resekcję żuchwy + wycięcie węzłów chłonnych grup I, II i III szyi + najczęściej jednoczesna rekonstrukcja przy użyciu odległych, unaczynionych płatów) + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia (wg wskazań; program chemioterapii jak w T2N0).

Wybór postępowania powinien uwzględniać indywidualne wskazania, w tym zakres naciekania i stopień zróżnicowania raka, stopień sprawności chorego, a także doświadczenia ośrodka. W przypadku naciekania żuchwy oraz w raku gruczołowym postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. U chorych z przeciwwskazaniami do chemioradioterapii można rozważyć wyłączną radioterapię z wykorzystaniem hiperfrakcjonowania dawki (2 frakcje 1,2 Gy dziennie, 5 dni w tygodniu, dawka całkowita 81,6 Gy/68 frakcji/7 tyg.) lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem. Podawanie cetuksymabu rozpoczyna się tydzień przed pierwszą frakcją radioterapii w dawce wysycającej 400 mg/m<sup>2</sup> w dwugodzinym wlewie *i.v.* Kolejne cykle w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> w 1-godzinym wlewie podaje się co tydzień do końca radioterapii.
- T1–2N1: radykalna chemioradioterapia (zasady radioterapii jak w T1–2N0, ale objętość napromieniana obejmuje cały układ chłonny szyi z elektywnym napromienianiem węzłów chłonnych grupy IV szyi i nadobojczykowych do dawki 50 Gy, program chemioterapii jak w T2N0) lub chirurgia (zasady jak w T1–2N0) + MRND/RND + uzupełniająca radioterapia lub (z wyboru) uzupełniająca chemioradioterapia, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych.

Chirurgia jest postępowaniem z wyboru w rakach gruczołowych i alternatywnym w wysoko zróżnicowanych rakach podstawy języka. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii leczenie zachowawcze jak w T3–4N0.
- T1–2N2–3: chirurgia (zasady jak w T1–2N1) + uzupełniająca radioterapia lub (z wyboru) uzupełniająca chemioradioterapia, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych lub radykalna chemioradioterapia (zasady jak w T1–2N1; przy przeciwwskazaniach do chemioradioterapii leczenie zachowawcze jak w T3–4N0). Integralną część protokołów leczenia zachowawczego powinno stanowić szybkie (4–6 tygodni po CTHRTH/RTH) chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych (MRND/RND), które nie uległy całkowitej regresji. Leczenie chirurgiczne zaleca się w rakach wysoko zróżnicowanych podstawy języka i raku gruczołowym. W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych leczeniem z wyboru jest chemioradioterapia.
- T3–4N2–3: postępowanie jak w T1–2N2–3.

Jeśli radykalna chemioradioterapia (lub inne leczenie zachowawcze) nie jest możliwa z powodu zaawansowania raka i/lub upośledzenia stopnia sprawności i odżywienia chorych, należy rozważyć paliatywną radioterapię lub chemioterapię (możliwość radykalnej radioterapii w przypadku regresji po chemioterapii; postępowanie niestandardowe) albo zastosować leczenie objawowe.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1): paliatywna chemioterapia, paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe. Decyzję podejmuje się indywidualnie, z uwzględnieniem stopnia sprawności chorego i zróżnicowania raka. Chemioterapia stwarza możliwość uzyskania korzyści terapeutycznej, szczególnie w rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych.

### Rak nosowej części gardła

W 2003 roku odnotowano w Polsce 185 nowych zachorowań na raka nosowej części gardła. Nowotwór ten występuje nieco ponad 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Etiopatogeneza tego nowotworu jest odmienna od etiopatogenezy innych raków narządów głowy i szyi. Rakotwórczy wpływ dymu papierosowego i alkoholu nie jest udowodniony, natomiast na obszarach endemicznego występowania wykazano związek z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.

W klasyfikacji WHO wyróżnia się 3 typy raka nosowej części gardła: raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Wyróżniane w dawniejszych klasyfikacjach rak z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) i rak z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*) obecnie zalicza się odpowiednio do grup II i III. Grupy te cechuje szybki wzrost miejscowy, skłonność do tworzenia przerzutów do węzłów chłonnych i częste (ponad 40%) występowanie przerzutów odległych. Raki te są również szczególnie wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

- KT z techniką „okna kostnego” lub MR w celu dodatkowej oceny struktur podstawy czaszki (badania obowiązkowe niezależnie od sytuacji klinicznej);
- USG szyi z ewentualną biopsją aspiracyjną cienkoigłową podejrzanych węzłów chłonnych;
- radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach;
- USG jamy brzusznej;
- scyntygrafię kości (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO);
- trepanobiopsję szpiku (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów hematologicznych).

### Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0):

- T1N0: radykalna radioterapia (objętość napromieniana obejmuje guz pierwotny z marginesem, ale nie mniej niż zakres anatomiczny nosowej części gardła + elektywnie węzły chłonne grup I, II i III szyi; frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy).

## ■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

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

- T2–4, każde N lub każde T, N1–3 — rak z grup II i III według WHO: radykalna chemioradioterapia + chemioterapia uzupełniająca.

Objętość napromieniana obejmuje guz pierwotny z marginesem + cały układ chłonny szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy.

Zasady chemioterapii — schemat zawierający cisplatynę, np. cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 22. i 43. napromieniania lub co tydzień 40 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 3 kursy uzupełniające według schematu PF (cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> + fluorouracyl 500–1000 mg/m<sup>2</sup>/d. wlew ciągły przez 72–96 godzin) co 21 dni.

W guzach o miejscowo-regionalnym zaawansowaniu umożliwiającym zastosowanie konformalnej radioterapii można rozważyć chemioterapię indukcyjną (2–3 kursy), a następnie chemioradioterapię. Indukcyjna chemioterapia powinna zawierać cisplatynę (schemat PF lub BEP — bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). Wskazaniem do stosowania indukcyjnej chemioterapii są także kliniczne objawy nadciśnienia śródczaszkowego związane z szerzeniem się raka do jamy czaszki.

- T2–4, każde N lub każde T, N1–3 — rak z grupy I według WHO: radykalna chemioradioterapia — według zasad jak wyżej, z pominięciem chemioterapii uzupełniającej.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1): chemioterapia zawierająca cisplatynę (schematy PF lub BEP). Chorzy w stopniu sprawności 3.–4. — wyłącznie leczenie objawowe.

## Rak krtani

Rak krtani jest najczęściej występującym nowotworem w obrębie głowy i szyi. W 2003 roku w Polsce odnotowano 2516 nowych zachorowań, co stanowi 2,1% wszystkich nowotworów złośliwych. Rak krtani występuje 7-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Najczęściej (> 95% wszystkich nowotworów krtani) występuje rak płaskonabłonkowy. W obrębie głośni zwykle stwierdza się raki wysoko lub średnio zróżnicowane (G1–G2), zaś w górnym piętrze krtani częściej niż w głośni występują raki o niskim stopniu zróżnicowania (G3). Rzadką formą raka płaskonabłonkowego jest jego postać brodawkowata (*carcinoma verrucosum*). Inne postacie raka oraz nowotwory nienabłonkowe występują bardzo rzadko.

Przebieg kliniczny raka krtani zależy głównie od umiejscowienia. Raki głośni mają powolny przebieg, a przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko. Jest to związane ze skąpą siecią naczyń chłonnych tej okolicy oraz na ogół wysokim zróżnicowaniem histopatologicznym nowotworu. Raki górnego piętra krtani cechują szybszy wzrost miejscowy i wczesne przerzuty do węzłów chłonnych. Raka podgłośni charakteryzuje umiarkowane tempo wzrostu miejscowego, a przerzuty mogą występować również w węzłach chłonnych górnego śródpięcia.

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

## Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego wskazana może być diagnostyka obrazowa:

- KT szyi (niezbędna w wyższych stopniach zaawansowania, celowa także w niektórych przypadkach wczesnego zaawansowania, np. rak głośni T1 z zajęciem spoidła przedniego);
- USG szyi z oceną węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej (badanie celowe szczególnie w przypadkach, gdy nie wykonuje się KT);
- radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach;
- KT klatki piersiowej (w przypadku masywnych przerzutów do dalszych węzłów chłonnych grupy III i IV szyi).

### Leczenie

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

#### Rak głośni

- T1N0: radykalna radioterapia (objętość napromieniana ograniczona do anatomicznych struktur krtani, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy, dawka całkowita 66–70 Gy) lub endoskopowe leczenie chirurgiczne metodą klasyczną lub przy użyciu wiązki laserowej, zawsze z zachowaniem bezpiecznego marginesu patomorfologicznego resekcji. W wybranych przypadkach (starszy wiek, obciążenia medyczne) istnieje możliwość radykalnej radioterapii w skróconym całkowitym czasie leczenia z użyciem podwyższonych dawek frakcyjnych (50 Gy/16 frakcji — metoda manczesterska). Brodawczakowata postać raka płaskonabłonkowego (*carcinoma verrucosum*) jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego (niska promienioczułość).
- T2N0: radykalna radioterapia (zasady — jak w T1N0, łącznie z możliwością frakcjonowania metodą manczesterską) lub oszczędzające leczenie chirurgiczne (w wybranych przypadkach endoskopowe), pod warunkiem możliwości zachowania bezpiecznego marginesu resekcji. Obydwie metody pozwalają uzyskać zbliżony odsetek wyleczeń, a każda z nich ma swoje zalety i wady. Decyzję o wyborze postępowania powinno się podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem doświadczeń ośrodka oraz preferencji chorego.
- T3N0: radykalna chemioradioterapia (zasady radioterapii: objęcie krtani wraz z układem chłonny szczy oraz węzłami chłonnymi przytchawiczymi górnymi, frakcjonowanie konwencjonalne, dawka całkowita 70 Gy/35 frakcji; program chemioterapii: cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawanej co tydzień) lub radykalne leczenie chirurgiczne (zwykle laryngektomia całkowita, w wybranych przypadkach laryngektomia subtotalna, rekonstrukcyjna) + uzupełniająca radioterapia (z objęciem łoża po usuniętej krtani i układu chłonnego szyi wraz z węzłami przytchawiczymi górnymi). Decyzję o wyborze metody postępowania powinno się podejmować indywidualnie, po poinformowaniu chorego o możliwości leczenia z zachowaniem narządu (chemioradioterapia). U chorych z dużą masą guza lub wąską szparą głośni oraz u wszystkich po pierwotnie wykonanej tracheostomii należy jednak rozważyć w pierwszej kolejności leczenie chirurgiczne. U chorych kwalifikowanych do leczenia zachowawczego w przypadku przeciwwskazań do chemioradioterapii należy rozważyć wyłączną radioterapię z użyciem hiperfrakcjonowania dawki lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła).

■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

- T4aNO: leczenie chirurgiczne (laryngektomia całkowita + według wskazań resekcja sąsiadujących struktur krtańowej lub ustnej części gardła) + uzupełniająca chemioradioterapia. W przypadkach cechy T4a bez naciekania chrząstek tarczowatej i pierścieniowatej celowe jest rozważenie leczenia oszczędzającego krtań (metoda z wyboru chemioradioterapia) według zasad jak w T3NO.
- Każde T (z wyjątkiem T4b), N1–3: leczenie chirurgiczne + MRND/RND + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia, zależnie od patomorfologicznych czynników rokowniczych  
lub  
radykalna chemioradioterapia (według zasad jak w T3NO), o ile nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej. Wskazania do chemioradioterapii są także wątpliwe w guzach o dużej masie, z obturacją dróg oddechowych. Jeśli pod wpływem radioterapii nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej przerzutowych węzłów chłonnych, należy je usunąć w ciągu 4–6 tygodni po napromienieniu (MRND/RND).
- T4b i/lub N3 — przypadki niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego ze względu na zaawansowanie: radioterapia paliatywna lub próba chemioradioterapii (jeśli nie stwierdza się naciekania chrząstki tarczowatej lub przetok). Możliwe jest także zastosowanie indukcyjnej chemioterapii (z możliwością późniejszego leczenia chirurgicznego lub RTH po uzyskaniu regresji), chociaż jest to postępowanie niestandardowe. U chorych niekwalifikujących się do radioterapii można podjąć próbę paliatywnej chemioterapii lub zastosować leczenie objawowe.  
W wyborze metody leczenia, oprócz stopnia zaawansowania, należy uwzględnić stopień sprawności i wiek chorego.

**Rak górnego piętra krtań (nadgłośni)**

- T1–2NO: radykalna radioterapia (objęcie krtań i elektywnie układu chłonnego szyi z powodu wysokiego ryzyka subklinicznych przerzutów; frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy, dawka całkowita 70 Gy)  
lub  
oszczędzające leczenie chirurgiczne metodą klasyczną lub z zastosowaniem wiązki laserowej, z elektywnym wycięciem węzłów chłonnych grup II i III szyi.  
Decyzję o wyborze metody postępowania powinno się podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem zakresu ewentualnej resekcji, oczekiwanej jakości życia po leczeniu, doświadczeń ośrodka oraz preferencji chorego.
- T3NO: decyzja według wskazań indywidualnych, w zależności od masy guza, drożności dróg oddechowych i stopnia zróżnicowania raka.  
Radykalna chemioradioterapia (zasady RTH jak w przypadkach T1–2NO, program CTH jak w przypadku raka głośni i ustnej części gardła)  
lub  
leczenie operacyjne (laryngektomia całkowita; konieczne także elektywne wycięcie węzłów chłonnych grup II i III szyi) + uzupełniająca radioterapia.  
Metodą z wyboru jest chemioradioterapia jako leczenie oszczędzające krtań. W przypadku kwalifikacji do leczenia zachowawczego i przeciwwskazań do chemioradioterapii można rozważyć hiperfrakcjonowaną radioterapię lub radioterapię skojarzoną z cetuksymabem (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła).
- T4aNO: laryngektomia **całkowita** + uzupełniająca radioterapia

lub

jeśli nie jest nacieczona chrząstka tarczowata — radykalna chemioradioterapia jako metoda oszczędzająca narząd (zasady i opcje jw.).

- T1–2N1: leczenie chirurgiczne (resekcja oszczędzająca) + MRND/RND + uzupełniająca radioterapia (celowe oszczędzenie struktur krtani ze względu na wysokie ryzyko powikłań; preferowana radioterapia, w miarę możliwości ograniczona do układu chłonnego szyi)

lub

radykalna chemioradioterapia (zasady RTH i CTH jak w T3N0); podobne opcje postępowania zachowawczego). Wybór metody indywidualny, w zależności od przewidywanego zakresu resekcji, oczekiwanej jakości życia, doświadczeń ośrodka i preferencji chorego.

W związku z wysokim ryzykiem powikłań towarzyszącym uzupełniającemu pooperacyjnemu napromienianiu leczeniem z wyboru jest chemioradioterapia.

- T1–2N2–3: wybór postępowania — jak w T1–2N1.
- T3–4aN1–3: laryngektomia całkowita + MRND/RND + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych lub

jeśli nie jest nacieczona chrząstka tarczowata — radykalna chemioradioterapia jako metoda oszczędzająca narząd.

Wybór metody indywidualny, z preferencją dla chemioterapii jako leczenia oszczędzającego narząd. Jeśli nie uzyskano całkowitej regresji klinicznej zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, konieczne jest wycięcie układu chłonnego szyi w ciągu 4–6 tygodni po chemioradioterapii; dotyczy głównie cechy N2–3.

- Postępowanie w zaawansowanych przypadkach (T4b i/albo N3) niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego — jak w raku głośni.

#### Rak podgłośni

- T1–2N0: radykalna radioterapia (objętość napromieniana obejmuje krtani, układ chłonny szyi, a także węzły chłonne górnego śródpięcia). Wyniki radioterapii w przypadku raka podgłośni są złe, ale alternatywę stanowi jedynie całkowita laryngektomia.

- T3N0: laryngektomia całkowita + resekcja wężyny i płata tarczycy + jednostronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedział przedni szyi. Uzupełniająca radioterapia obejmująca także węzły górnego śródpięcia.

- T4aN0: laryngektomia całkowita + resekcja wężyny i płata tarczycy + ezofagektomia z zabiegiem rekonstrukcyjnym + obustronna elektywna operacja węzłowa uwzględniająca przedni przedział szyi. Uzupełniająca radioterapia jak wyżej.

- T1–4aN+: leczenie operacyjne jw. z radykalnym wycięciem układu chłonnego szyi po stronie zmian + uzupełniająca radioterapia.

Postępowanie w zaawansowanych przypadkach niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego — radykalna radioterapia lub chemioradioterapia lub radioterapia paliatywna.

W przypadku cechy M1 można rozważyć paliatywną chemioterapię; alternatywą jest leczenie objawowe. Wybór metody zależy od współistniejących cech klinicznych chorego (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek).

## Rak krtaniowej części gardła

W 2003 roku w Polsce odnotowano 212 nowych zachorowań na raka krtaniowej części gardła, w tym jedynie 23 przypadki wśród kobiet. Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi są dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol.

W krtaniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim (G2) lub wysokim (G1) stopniu zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nienabłonkowe stwierdza się w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty. Rzadziej punktem wyjścia jest okolica zapierściana i tylna ściana gardła. Raka krtaniowej części gardła cechuje miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem sąsiednich struktur (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko. Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem narządów głowy i szyi.

## Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Zakres niezbędnych badań diagnostycznych jest identyczny jak w przypadku raka krtani.

## Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0)

- T1–2N0: radykalna radioterapia (objęcie anatomicznego zakresu krtaniowej części gardła i krtani oraz układu chłonnego szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy). W T2N0, przy dużej masie guza i wysokim stopniu sprawności chorego, celowe rozważenie chemioradioterapii jako postępowania bardziej agresywnego.
- T3–4aN0: leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych lub radykalna chemioterapia jako leczenie oszczędzające narząd (zasady RTH jak w przypadku T1–2N0; program chemioterapii jak w raku krtani i ustnej części gardła), pod warunkiem że nacieki nie obejmują chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz nie doszło do obturacji dróg oddechowych.
- Każde T z wyjątkiem T4b, N1–3: leczenie chirurgiczne jak wyżej + MRND/RND + uzupełniająca radioterapia lub uzupełniająca chemioradioterapia lub jeśli nacieki nie obejmują chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz nie doszło do obturacji dróg oddechowych, alternatywą jest chemioradioterapia (zasady jak w T3–4aN0). U chorych niekwalifikujących się do chemioradioterapii można rozważyć hiperfrakcjonowaną radioterapię lub skojarzenie radioterapii i cetuksymabu (dawki i schematy jak w raku ustnej części gardła). Wybór metody zależy od czynników związanych z nowotworem (masa guza, stopień zróżnicowania) oraz chorym (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek). Ze względu na złe rokowanie preferuje się metody szczególnie agresywne.
- T4b i/ albo N3, chorzy niekwalifikujący się do leczenia o założeniu radykalnym (postępowanie zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności i odżywienia chorego): paliatywna radioterapia (brak naciekania chrząstki tarczowatej, pierścieniowatej i przetok) lub paliatywna chemioterapia (możliwość leczenia chirurgicznego lub RTH/CTHRT po uzyskaniu regresji raka) lub leczenie objawowe.

- Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) w zależności od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka — paliatywna chemioterapia, paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe.

### Rak jamy nosowej i zatok obocznych nosa

Najnowsza klasyfikacja TNM UICC/AJCC rozdziela jako lokalizacje narządowe raka zatoki szczękowej oraz raka jamy nosa i zatoki sitowej. Z punktu widzenia epidemiologii i diagnostyki nowotwory te są rozpatrywane jako jedna lokalizacja. W 2003 roku odnotowano w Polsce 132 nowe zachorowania na raka zatok obocznych nosa. Czynniki ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego to: ekspozycja na pył drzewny, kontakt z parami aluminium i niklu, praca w przemyśle garbarskim, tekstylnym, przy konserwacji żywności, kontakt ze środkami ochrony roślin. Rolę odgrywa zakażenie wirusem HPV. Podkreśla się ryzyko transformacji brodawczaków odwróconych, zwłaszcza przy lokalizacji na bocznej ścianie zatoki szczękowej. Najczęstszym nowotworem w tej lokalizacji jest rak płaskonabłonkowy, zwykle o średnim lub wysokim stopniu zróżnicowania (rzadziej występują raki płaskonabłonkowe o niższym stopniu zróżnicowania, w tym również typu nosogardłowego). Poniżej 30% wszystkich przypadków stanowią raki gruczołowe, spośród których najczęściej występuje rak gruczołowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*). Sporadycznie stwierdza się nowotwory nienabłonkowe — mięsaki kości (częściej *osteosarcoma*, rzadziej *chondrosarcoma*), mięsaki tkanek miękkich (najczęściej *rhabdomyosarcoma*), chłoniaki i czerniaki. W tej lokalizacji występuje także szczególny nowotwór — nerwiak węchowy (*olfactory neuroblastoma*, *esthesioneuroblastoma*).

Rak zatok obocznych nosa rozwija się przede wszystkim miejscowo, naciekając sąsiadujące struktury: oczodół, jamę nosa, dół skrzydłowo-podniebienny, podstawę czaszki i dół podskroniowy. Przerzuty do węzłów chłonnych występują względnie rzadko (mniej niż 30% przypadków), dlatego niecelowe jest usuwanie niezmiennych węzłów chłonnych lub ich elektywne napromienianie. Przerzuty odległe są rzadkie. Z racji uwarunkowań anatomicznych rak zatok obocznych nosa przebiega przez długi czas bezobjawowo i zwykle jest rozpoznawany w stopniu znacznego zaawansowania miejscowego. Raki we wczesnych stopniach zaawansowania są rozpoznawane zwykle przypadkowo, np. podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych z powodu stanów zapalnych lub polipów.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

Zakres badań obrazowych niezbędnych do ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu obejmuje KT z wykorzystaniem techniki okna kostnego i/lub MR (badania obligatoryjne niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu).

### Leczenie

#### Rak zatoki szczękowej

- T1-4N0: leczenie chirurgiczne + uzupełniająca radioterapia (objętość napromieniana ograniczona do łoży po usuniętym guzie, ale nie mniej niż anatomiczny zakres zatoki szczękowej; podstawa planowania: wyjściowa KT).



Najczęstszą lokalizacją jest ślinianka przyuszna, rzadziej ślinianki podżuchwowe i drobne gruczoły ślinowe (zwykle w błonie śluzowej jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok przynosowych). Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych charakteryzują się różnorodną budową histopatologiczną. Histoklinicznie wyróżnia się raki o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Do raków o niskim stopniu złośliwości należą:

- rak śluzowo-naskórkowy o niskim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale*, G1);
- rak zrazikowokomórkowy (*acinic cell carcinoma*);
- gruczolakorak o niskim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma*, G1);
- rak nabłonkowo-mioepitelialny (*epithelial myoepithelial carcinoma*);
- gruczolakorak podstawnokomórkowy (*adenocarcinoma basocellulare*).

Do raków o wysokim stopniu złośliwości należą:

- rak śluzowo-naskórkowy o wysokim stopniu złośliwości (*carcinoma mucoepidermale*, G2);
- rak gruczolowo-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*);
- gruczolakorak o wysokim stopniu złośliwości (*adenocarcinoma*, G2-3);
- rak przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*);
- rak w gruczolaku wielopostaciowym (*carcinoma in tumore mixto*);
- rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*);
- rak niezróżnicowany (*carcinoma non differentiatum*).

Raki o niskim stopniu złośliwości cechuje względnie wolny wzrost miejscowy, a przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i innych narządów występują rzadko. Raki o wysokim stopniu złośliwości cechuje szybki wzrost miejscowy. Przerzuty do węzłów chłonnych występują najczęściej w raku płaskonabłonkowym i niezróżnicowanym. Przerzuty odległe, najczęściej do płuc, pojawiają się u 10-20% chorych. Charakterystyczne są przerzuty raka gruczolowo-torbielowatego do płuc, które rosną w sposób rozprężający, często przez wiele lat bez objawów klinicznych. Wszystkie raki z tej grupy cechuje wysokie ryzyko nawrotu po radykalnym leczeniu. Przykładem jest rak gruczolowo-torbielowaty, szerzący się wzdłuż przebiegu nerwów, którego ogniska mogą występować w dużej odległości od guza pierwotnego. Nowotwory pochodzenia nienabłonkowego gruczołów ślinowych występują rzadko.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Podstawę rozpoznania raka gruczołów ślinowych stanowi weryfikacja mikroskopowa. Wyjściowo należy wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Rozpoznanie cytologiczne powinno być potwierdzone badaniem śródoperacyjnym, od którego zależy zakres resekcji.

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

### Leczenie

Podstawową metodą leczenia raka gruczołów ślinowych, niezależnie od ich lokalizacji, jest doszczętny zabieg operacyjny.

### **Raki ślinianki podżuchwowej** **Raki o niskim stopniu złośliwości**

Leczenie chirurgiczne (minimalny zakres resekcji — gruczoł ślinowy wraz z zawartością dołu podżuchwowego, w zaawansowanych przypadkach zakres zależny od naciekania struktur sąsiednich, wycięcie układu chłonnego szyi — tylko u chorych z cechą N+). Radioterapia uzupełniająca jedynie w przypadku nacieku przekraczającego torebkę ślinianki i wątpliwego marginesu resekcji lub cechy pN+.

### **Raki o wysokim stopniu złośliwości**

Leczenie chirurgiczne (szeroka resekcja gruczołu ślinowego wraz z zawartością dołu podżuchwowego, z możliwością poszerzenia o sąsiednie struktury anatomiczne i ewentualnie z rekonstrukcją + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, raku śluzowo-naskórkowym lub raku niezróżnicowanym; w pozostałych przypadkach radykalne wycięcie układu chłonnego szyi jedynie przy stwierdzeniu cechy N+). Radioterapia uzupełniająca — zawsze w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*); w innych typach raka — wyłącznie u chorych z cechą pT2–4 lub pN+.

— Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego: wskazania indywidualne (zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) — paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe.

### **Raki ślinianki przyusznej**

#### **Raki o niskim stopniu złośliwości**

- T1–3N0: całkowita resekcja gruczołu ślinowego z zachowaniem nerwu twarzowego (w zaawansowaniu T1 i lokalizacji guza w płacie powierzchownym — resekcja ograniczona do wycięcia płata) + radioterapia uzupełniająca u chorych z cechą pT3 (naciekanie poza gruczoł). Objętość napromieniana ograniczona do łoża guza z marginesem.
- T4N0: całkowita resekcja ślinianki wraz z nerwem twarzowym (z ewentualną rekonstrukcją nerwu) oraz zajęтыми strukturami sąsiednimi + radioterapia uzupełniająca (ograniczona do łoża guza).
- Każde T, N+: resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + MRND/RND + radioterapia uzupełniająca (uwzględniająca oprócz łoża guza układ chłonny szyi po stronie zmiany).

#### **Raki o wysokim stopniu złośliwości**

- T1N0: całkowita resekcja gruczołu ślinowego z zaoszczędzeniem nerwu twarzowego (wyjątek — rak gruczołowo-torbielowy — całkowita resekcja gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym; z możliwością rekonstrukcji nerwu) + radioterapia uzupełniająca w raku gruczołowo-torbielowatym, niezróżnicowanym i z przewodów ślinowych (*salivary duct carcinoma*).
- T2–3N0: całkowita resekcja gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym; w szczególnych sytuacjach rozważenie zachowania nerwu, jeśli nie wpływa to na radykalizm resekcji (nie dotyczy raka gruczołowo-torbielowatego); z możliwością rekonstrukcji nerwu + elektywne wycięcie układu chłonnego w raku płaskonabłonkowym, śluzowo-naskórkowym i niezróżnicowanym + radioterapia uzupełniająca u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem).
- T4N0: całkowita resekcja gruczołu ślinowego wraz z nerwem twarzowym + resekcja zajętych struktur sąsiadujących + elektywne wycięcie układu chłonnego jak w T2–3N0 + radioterapia uzupełniająca u wszystkich chorych (ograniczona do łoża guza z marginesem).

- Każde T, N+: resekcja ogniska pierwotnego jak wyżej + MRND/RND + radioterapia uzupełniająca (z uwzględnieniem układu chłonnego szyi po stronie zmiany).
- Chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego: wskazania indywidualne zależnie od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku — paliatywna radioterapia lub leczenie objawowe.

### Raki z małych gruczołów ślinowych

Metody leczenia zależne dla lokalizacji nowotworu — omówione w częściach dotyczących nowotworów jamy ustnej, ustnej części gardła i zatok obocznych nosa; preferowanym leczeniem pierwotnym jest zawsze chirurgia z ewentualnie uzupełniającą radioterapią.

### Przerzuty raka do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego

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

- przerzuty w węzłach chłonnych górnego piętra szyi (grupy I-II) — możliwość ogniska pierwotnego w obrębie ustnej lub nosowej części gardła, jamie ustnej lub nadgłośni;
- przerzuty w węzłach chłonnych środkowego piętra szyi (grupa III) — możliwość ogniska pierwotnego przede wszystkim w obrębie krtani i krtaniowej części gardła (mniej prawdopodobne — ustna i nosowa część gardła);
- przerzuty w węzłach chłonnych dolnego piętra szyi (grupa IV) i w węzłach nadobojczykowych — możliwość ogniska pierwotnego w krtaniowej części gardła, okolicy podgłośnia, tarczycy lub w narządach spoza obszaru głowy i szyi (bardziej prawdopodobne);
- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (G1-2) — brak sugestii co do lokalizacji ogniska pierwotnego (występowanie nowotworów tego typu we wszystkich narządach głowy i szyi, a także narządach spoza tego regionu);
- rozpoznanie raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania (G3), nierogowaciejącego — możliwość ogniska pierwotnego w nosowej lub ustnej części gardła (z mniejszym prawdopodobieństwem w nadgłośni);
- rozpoznanie raka niezróżnicowanego typu nosogardłowego — możliwość ogniska pierwotnego w nosowej części gardła (choć nowotwory tego typu występują również w ustnej części gardła i jamie nosa);
- rozpoznanie raka gruczołowego — możliwość ogniska pierwotnego w gruczołach ślinowych lub zatokach obocznych nosa (rzadko), a także w narządach spoza regionu głowy i szyi (przewód pokarmowy, płuco, jajnik, nerka, pierś, tarczyca);
- rozpoznanie raka drobnokomórkowego — możliwość ogniska pierwotnego w obrębie płuca (sporadycznie narządy głowy i szyi);
- rozpoznanie raka anaplastycznego z dużych komórek — możliwość ogniska pierwotnego w tarczycy lub płucu.

### Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Rozpoznanie przerzutów raka do węzłów chłonnych szyi przy nieujawnionym ognisku pierwotnym musi się opierać na badaniu mikroskopowym węzła chłonnego pobranego w całości (lub przynajmniej jego biopsji wycinkowej), z określeniem typu i stopnia zróżnicowania nowotworu. Ustalenie stopnia zaawansowania w takiej sytuacji powinno się opierać na:

## ■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

- wywiadzie;
- badaniu przedmiotowym (w tym badanie laryngologiczne, panendoskopia, mikrolaryngoskopia, tracheobronchoskopia, ezofagoskopia); celowe pobranie wycinków z części nosowej gardła, podstawy języka i tonsilektomia;
- KT narządów głowy i szyi;
- MR w przypadku wątpliwości klinicznych w interpretacji KT;
- USG szyi z oceną zmian węzłowych i tarczycy;
- radiogramach klatki piersiowej w dwóch projekcjach (w razie potrzeby — KT klatki piersiowej);
- USG lub KT jamy brzusznej;
- oznaczeniu markerów nowotworowych potencjalnie swoistych dla ustalonego rozpoznania mikroskopowego (głównie dla raka przewodu pokarmowego i raka jajnika);
- szczegółowej diagnostyce układu pokarmowego, płuc, piersi i narządów rodnych w przypadku rozpoznania raka gruczolowego i po wykluczeniu ogniska pierwotnego w obrębie narządów głowy i szyi;
- badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

### Leczenie

W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi stosuje się leczenie chirurgiczne (MRND/RND) + radioterapia uzupełniająca.

Zasady radioterapii: objęcie układu chłonnego szyi oraz anatomicznego zakresu ustnej i nosowej części gardła (narządy o najwyższym prawdopodobieństwie ogniska pierwotnego — ustna, nosowa i krtaniowa część gardła oraz krtani), frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 60 Gy + podwyższenie dawki do 66–70 Gy na obszar o największym prawdopodobieństwie umiejscowienia ogniska pierwotnego i obszar masywnego zajęcia węzłów chłonnych lub naciekania torebki węzła.

W raku nisko zróżnicowanym lub niezróżnicowanym celowe jest zastosowanie pooperacyjnej chemioradioterapii.

W przypadku obustronnych przerzutów do węzłów chłonnych celowe jest zaoszczędzenie żyły szyjnej wewnętrznej co najmniej po jednej stronie zmian.

Przerzuty do węzłów chłonnych przy dużym prawdopodobieństwie lokalizacji ogniska pierwotnego w narządach głowy i szyi u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego:

- wysoki stopień sprawności i możliwość radykalnej chemioradioterapii — radioterapia według zasad jak wyżej (dawka całkowita podawana na zmienione przerzutowo węzły chłonne — 70–72 Gy) + cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach napromieniania 1., 22., 43. lub w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień. Przy przeciwwskazaniach do chemioradioterapii — wyłączna radioterapia, ewentualnie z hiperfrakcjonowaniem dawki;
- niemożliwa radykalna radioterapia (bardzo duża masa guza lub naciekanie skóry) — w zależności od stopnia sprawności, stopnia odżywienia i wieku chemioterapia lub leczenie objawowe.

### Leczenie niepowodzeń miejscowych i regionalnych

Podstawowym założeniem postępowania w przypadku niepowodzeń miejscowych jest próba leczenia chirurgicznego u chorych po przebytej radioterapii oraz radioterapia u chorych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym.

### Leczenie chirurgiczne

Chirurgia ratująca może dotyczyć ogniska pierwotnego lub układu chłonnego szyi. Wskazania do ratującego leczenia chirurgicznego po przebytej wcześniej radioterapii w ciągu ostatnich lat znacząco się rozszerzyły, głównie dzięki rozwojowi technik rekonstrukcyjnych. Zakres resekcji w ratujących zabiegach operacyjnych jest zwykle szeroki, a w wielu przypadkach resekcję wykonuje się w obszarze tkanek zmienionych popromiennie. Stwarza to konieczność rekonstrukcji ubytków w sposób niezawodny i umożliwiający osiągnięcie zadowalającego efektu estetycznego i czynnościowego. Preferowane jest wykorzystywanie odległych, unaczynionych płatów. Metody chirurgii rekonstrukcyjnej tego typu obejmują stosowanie:

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

W zakresie układu chłonnego szyi możliwości ratującego leczenia chirurgicznego są największe w przypadku niewyleczenia lub nawrotu po przebytej radioterapii lub chemioradioterapii. Możliwości leczenia operacyjnego po wcześniejszej MRND/RND i napromienianiu są bardzo ograniczone.

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

### Radioterapia

Ratująca radioterapia umożliwia u części chorych uzyskanie długotrwałego przeżycia przy możliwym do zaakceptowania ryzyku późnych powikłań popromiennych. Powtórne radykalne napromienianie jest jednak możliwe jedynie w wybranych przypadkach. Objętość napromieniania musi być ograniczona i nie może obejmować narządów krytycznych. Istotną rolę odgrywa również czas, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. Powtórne napromienianie jest oczywiście niecelowe bezpośrednio po niepowodzeniu radioterapii oraz we wczesnych nawrotach. Wydaje się, że skuteczność powtórnej radioterapii można zwiększyć, łącząc ją z chemioterapią lub wykorzystując brachyterapię. Podobnie jak w przypadku ratującej chirurgii, powtórna radioterapię powinno się stosować w wyspecjalizowanych ośrodkach, posiadających odpowiednie doświadczenie.

### Leczenie z powodu rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów odległych

Przerzuty odległe jedynie w nielicznych przypadkach mogą być leczone chirurgicznie lub napromienianiem. Ograniczona jest także grupa chorych z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, którzy kwalifikują się do ratującej chirurgii lub powtórnej radykalnej radioterapii. U większości chorych jedyną formę leczenia przyczynowego stanowi chemioterapia. Raki narządów głowy i szyi należą do nowotworów o średniej chemiowrażliwości. Celem chemioterapii chorych na nawrotowe lub rozsiane raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie

## ■ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych

poprawy jakości życia. Wydłużenie czasu przeżycia jest możliwe jedynie w części przypadków. Wyjątek stanowi bardziej wrażliwy na chemioterapię nisko zróżnicowany rak nosowej części gardła, w przypadku którego wydłużenie czasu przeżycia jest podstawowym celem leczenia (nierazkie jest przeżycie wieloletnie).

W monoterapii najwyższą aktywność wykazują cisplatyna (do 30% obiektywnych odpowiedzi), metotreksat (6–30%), ifosfamid (około 26%), bleomycyna (do 20%) oraz fluorouracyl (około 15%). Łączenie dwóch lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność chemioterapii. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest połączenie cisplatyny i fluorouracylu (schemat PF), wykorzystujące synergistyczne działanie obu leków. Klasyczny schemat PF zakłada podanie cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> dnia 1. oraz fluorouracylu w dawce 500–1000 mg/m<sup>2</sup> dziennie w formie 96-godzinnego ciągłego wlewu. Pozwala to na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 30–50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Schemat PF umożliwia uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi w porównaniu z cisplatyną, fluorouracylem lub metotreksatem stosowanych w formie monoterapii, jak również w porównaniu z modyfikacją schematu PF z zastąpieniem cisplatyny karboplatiną. W większości badań klinicznych nie stwierdzono jednak wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem chemioterapii z zastosowaniem schematu PF.

Wątpliwości budzą względnie wysoka toksyczność schemat PF, a także konieczność hospitalizacji z powodu ciągłego wlewu fluorouracylu. W związku z tym w ubiegłych latach opracowano wiele modyfikacji tego programu, przystosowanych do stosowania w trybie ambulatoryjnym. Przykładem może być schemat, w którym wlew ciągły fluorouracylu został zastąpiony krótszymi, kilkugodzinnymi infuzjami, przy użyciu dawek stosowanych w klasycznym schemacie PF. Dodatkowo, w celu zmniejszenia toksyczności, wykorzystano w nim frakcjonowanie dawki cisplatyny, podając ją w ciągu 4 kolejnych dni. Inne modyfikacje schematu PF polegają na stosowaniu większej liczby leków wykazujących synergizm działania. Dzięki temu można odstąpić od podawania fluorouracylu w formie wlewu ciągłego, nie zmniejszając skuteczności leczenia.

Schematy zawierające cisplatynę cechuje względnie wysoka toksyczność, zatem można je stosować wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Chemioterapię z udziałem cisplatyny powinno się również stosować u chorych na raka nosowej części gardła. U pozostałych chorych alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (PS > 2) nie powinni być kwalifikowani do chemioterapii, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.

### Zalecane piśmiennictwo

- Al Sarraf M., LeBlanc M., Giri P., Fu K. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1310–1317.
- Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. i wsp. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1945–1952.
- Bernier J., Bentzen S.M. Radiotherapy for head and neck cancer; latest developments and future perspectives. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 240–247.
- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 567–578.