

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου: στρατηγική αντιμετώπισης

ΑΓΓΕΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Α' Πανεπιστημιακή ΩΡΛ κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου είναι κατά κανόνα χειρουργική. Η ακτινοθεραπεία κατέχει ένα σημαντικό μερίδιο στη θεραπευτική φαρέτρα, είτε σαν συμπλήρωμα της χειρουργικής θεραπείας, είτε σαν αυτόνομη θεραπεία, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου. Τα τελευταία χρόνια η χημειοθεραπεία μπήκε δυναμικά στη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκινώματος, διεκδικώντας ισότιμο, αν όχι πρωταγωνιστικό, ρόλο έναντι των άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Τα βασικά επιχειρήματα για την εφαρμογή της χημειο-ακτινοθεραπείας στα τοπικά προχωρημένα νεοπλασμάτα ήταν η πιθανότητα αύξησης της επιβίωσης των ασθενών, η μείωση της ανάπτυξης απομακρυσμένων μεταστάσεων και η διατήρηση του οργάνου του λάρυγγα.

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων χημειο-ακτινοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο της περιοχής κεφαλής και τραχήλου τα τελευταία χρόνια, πρόσφερε μία ακόμη σοβαρή και αποτελεσματική εναλλακτική θεραπευτική, που μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να υποκαταστήσει την καταξιωμένη από δεκαετίες χειρουργική θεραπεία. Το μέγιστο πλεονέκτημα της χημειο-ακτινοθεραπείας είναι η δυνατότητα διατήρησης του λάρυγγα σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών. Το μέγιστο μειονέκτημα είναι η αυξημένη τοξικότητα των σχημάτων αυτών. Δεν πέτυχε μέχρι στιγμής το στόχο της αύξησης της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

Η ευρεία εφαρμογή της μεθόδου, χωρίς σαφείς κανόνες επιλογής των ασθενών και εκτός των αυστηρών ορίων που θέτουν τα σοβαρά πρωτόκολλα εφαρμογής της σε μεγάλα κέντρα με εμπειρία, οδηγεί στη μείωση της επιβίωσης των ασθενών, όπως αποδείχθηκε από την πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ. Αυτό συμβαίνει πάντοτε όταν παρουσιάζεται μία νέα υποσχόμενη θεραπεία και όλοι τείνουν να την υιοθετήσουν χω-

ρίς ακόμη να έχουν τυποποιηθεί αλγοριθμικά τόσο οι παράμετροι επιλογής των ασθενών, όσο και τα πρωτόκολλα εφαρμογής της. Με την πάροδο του χρόνου, την έρευνα και την καταγραφή των αποτελεσμάτων από πολλούς μελετητές, η νέα θεραπευτική μέθοδος τυποποιείται και διεκδικεί πλέον το μερίδιο που της ανήκει πραγματικά προς όφελος των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια αναζητούνται αφ' ενός νέοι λιγότερο τοξικοί και περισσότερο αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, αφ' ετέρου προγνωστικοί δείκτες που θα μας κατευθύνουν στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χημειο-ακτινοθεραπεία. Μέχρι τότε με ιδιαίτερη προσοχή, γνώση και περίσκεψη θα πρέπει να επιλέγουμε τη θεραπευτική κατεύθυνση για τον κάθε ασθενή.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, αντιμετώπιση, χημειοθεραπεία.

Εισαγωγή

Η αντιμετώπιση του καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο της περιοχής κεφαλής και τραχήλου αποτελεί ένα από τα συχνά και σημαντικά προβλήματα στην καθημερινή πράξη του Ωτορινολαρυγγολόγου-Χειρουργού κεφαλής και τραχήλου. Τα όπλα με τα οποία αντιμετωπίζουμε τη νόσο δεν άλλαξαν δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και παραμένουν τα γνωστά τρία, χειρουργική, ακτινο-

θεραπεία και χημειοθεραπεία. Άλλαξε, όμως, η συχνότητα χρήσης του καθενός από αυτά, καθώς και επιμέρους τεχνικές, πρωτόκολλα και συνδυασμοί εφαρμογής τους.

Πιο συγκεκριμένα στον τομέα της χειρουργικής θεραπείας τα τελευταία χρόνια οι κυριότερες αλλαγές που επήλθαν αφορούν στη συντηρητική χειρουργική του λάρυγγα, στη χρήση των λείζερ και στην αποκατάσταση των μεγάλων ελλειμμάτων, μετά την ευρεία εκτομή όγκων, με ελεύθερα μοσχεύματα εντέρου ή σύνθετα με οστό και δέρμα για την αποκατάσταση ελλειμμάτων της κάτω γνάθου.

Στον τομέα της ακτινοθεραπείας, οι προσπάθειες αλλαγών κατευθύνθηκαν προς την ανεύρεση του καλύτερου κατακερματισμού και χρονισμού των δόσεων, καθώς και στην ενδοϊστική ακτινοθεραπεία.

Τέλος, η χημειοθεραπεία μπήκε δυναμικά στη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκινώματος, διεκδικώντας ισότιμο, αν όχι πρωταγωνιστικό, ρόλο έναντι των άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Βασικές αρχές αντιμετώπισης ογκολογικών ασθενών

Στη γενικότερη στρατηγική αντιμετώπισης των ογκολογικών ασθενών υπάρχουν ορισμένοι απαραίτατοι κανόνες που προκύπτουν από την ηθική στάση που πρέπει να κρατά ο θεράπων ιατρός απέ-

ναντι στον ασθενή. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι οι παρακάτω:

- Η θεραπεία εκλογής που πρέπει πρώτα να προτείνεται στον ασθενή, πρέπει πάντα να είναι αυτή που θεωρείται ότι επιμκύνει το προσδόκιμο επιβίωσής του.
- Όταν δύο ή περισσότερες θεραπευτικές επιλογές υποσχοονται το ίδιο προσδόκιμο επιβίωσης, ο παράγοντας της ποιότητας ζωής πρέπει να παίζει πρωτεύοντα ρόλο.
- Μετά από αναλυτική και ανεπηρέαστη παρουσίαση των υπέρ και κατά επιχειρημάτων της κάθε θεραπευτικής επιλογής από την πλευρά του γιατρού, θα πρέπει ο ασθενής να αφήνεται ελεύθερος να επιλέξει τη θεραπεία που θεωρεί καταλληλότερη για τον ίδιο, με βάση τις προσωπικές του αξίες, προτεραιότητες και ανάγκες.

Η στατιστική είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για να καθοριστεί η γενική στρατηγική αντιμετώπισης, αλλά ο κάθε ογκολογικός ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν ανεξάρτητη και αυτόνομη περίπτωση.

Χημειοθεραπεία

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι χορήγησης της χημειοθεραπείας σε σχέση πάντα με την τοπική θεραπεία, που κατά κανόνα είναι η ακτινοθεραπεία. Ανάλογα, λοιπόν, με το χρόνο χορήγησης σε σχέση με την ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία διακρίνεται σε:

1. Εισαγωγική ή εφόδου, που χορηγείται πριν από την τοπική θεραπεία, συνήθως σε τρεις κύκλους, με ενδιάμεσα χρονικά διαλείμματα, άλλοτε άλλης διάρκειας.

2. Ταυτόχρονη, που χορηγείται κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές.

3. Συμπληρωματική, που χορηγείται μετά το τέλος της τοπικής θεραπείας.

4. Εναλλασσόμενη με ακτινοθεραπεία, δηλαδή γίνονται διαλείμματα στη χορήγηση ακτινοθεραπείας και στη διάρκειά τους χορηγείται χημειοθεραπεία.

Όσον αφορά στα σχήματα χημειοθεραπείας, υπάρχει τεράστια ποικιλία. Υπάρχουν σχήματα με χορήγηση ενός μόνο φαρμάκου και σχήματα πολυχημειοθεραπείας στα οποία γίνεται συνδυασμός χορήγησης δύο ή και περισσότερων φαρμάκων.

Κυρίαρχο ρόλο κατέχουν η σισπλατίνη και τα παράγωγά της, ενώ σε επίεδο συνδυασμού πάλι η σισπλατίνη και η 5 υδροξυφθοουρακίλη ή η ταξόλη. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται νέα φάρμακα που βασίζονται στην αναστολή των αγγειογενετικών παραγόντων ή γενικότερα ανήκουν στην κατηγορία των αντιγονιδιακών φαρμάκων.

Η χημειοθεραπεία εφαρμόστηκε δειλά πριν από αρκετές δεκαετίες στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, για μεγάλο διάστημα σε περιπτώσεις που δεν επιδέχονταν άλλη θεραπεία ή σε εκτεταμένες υποτροπές. Από το 1991, όμως, ημερομηνία ορόσημο, που δημοσιεύτηκε η μεγάλη μελέτη του VA hospital, γνώρισε υπέρμετρη δημοτικότητα, καταλαμβάνοντας σημαντικό κομμάτι στη θεραπεία πρώτης επιλογής των τοπικά προχωρημένων καρκινωμάτων της περιχρικής κεφαλής και τραχήλου¹².

Τα βασικά επιχειρήματα και η αρχική σκέψη εφαρμογής της χημειο-ακτινοθεραπείας στα τοπικά προχωρημένα νεοπλασμάτα ήταν τα εξής. Η επιβίωση των ασθενών με 3^ο και 4^ο στάδιο καρκινώματος που αντιμετωπίζονται με τοπική θεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση, είναι ούτως ή άλλως χαμηλή, δηλαδή της τάξεως του 40% περίπου. Επίσης, ένα ποσοστό της τάξεως του 15-20% αναπτύσσει απομακρυσμένες μεταστάσεις⁴. Επιπρόσθετα, οι χειρουργικές επεμβάσεις που ενδείκνυται στις περιπτώσεις αυτές είναι πάντα ακρωτηριαστικές. Επομένως, η προσπάθεια της εφαρμογής της χημειοθεραπείας θα στοχεύσει αφενός στη βελτίωση της επιβίωσης, αφ' ετέρου στη διατήρηση του οργάνου του λάρυγγα.

Τα τελευταία 25 χρόνια η διεθνής βιβλιογραφία κυριολεκτικά κατακλύστηκε από δημοσιεύσεις με αποτελέσματα από την εφαρμογή ποικίλων πρωτοκόλλων χημειο-ακτινοθεραπείας σε διάφορους συνδυασμούς, μερικές φορές, μάλιστα, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της τοπικής θεραπείας. Επιλέγουμε μερικές από τις μεγαλύτερες συγκεντρωτικές μελέτες, για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα των σχημάτων αυτών.

Οι DeVita και συν. το 1997⁴, σε μία συγκεντρωτική μελέτη μετα-ανάλυσης που περιλάμβανε 17 εργασίες που αφορούσαν σε 3.180 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα κεφαλής και τραχή-

λου που αντιμετωπίστηκαν πρωτοπαθώς με συνδυασμό χημειοθεραπείας εφόδου και ακτινοθεραπείας έναντι μόνο τοπικής θεραπείας, παρατήρησαν ότι στις 15 εργασίες δε βρέθηκε καμία βελτίωση στην επιβίωση και μόνο σε δύο εργασίες αναφέρθηκε όφελος από τη χρήση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Η Ελληνική Ογκολογική ομάδα συνεργασίας σε μελέτη 154 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία εφόδου παρατήρησε ότι οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες που προδίκαζαν την καλή ανταπόκριση και την πλήρη ύφεση της νόσου μετά το πέρας της θεραπείας ήταν η ηλικία κάτω των 50 ετών, το στάδιο III της νόσου και η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου⁵.

Τα πλεονεκτήματα της χημειοθεραπείας εφόδου ήταν ότι σε κάποιο ποσοστό πετύχαινε την προσωρινή, έστω, διατήρηση του οργάνου, ότι η επίτευξη της πλήρους ύφεσης μετά την εφαρμογή της προδίκαζε με ικανή αξιοπιστία την πιθανότητα επιλογής της ομάδας των ασθενών που θα μπορούσαν να διατηρήσουν το λάρυγγά τους και, τέλος, μείωνε ελαφρά την πιθανότητα ανάπτυξης απομακρυσμένων μεταστάσεων στο μέλλον.

Τα μειονεκτήματα ήταν η επιμήκυνση του συνολικού χρόνου θεραπείας, η αύξηση του συνολικού χρόνου νοσηλείας των ασθενών, η τοξικότητα και η καθυστέρηση της εφαρμογής της τοπικής θεραπείας.

Μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας εφόδου να αποδείξει ότι υπερτερεί της χειρουργικής θεραπείας στο συνολικό έλεγχο της τοπικά προχωρημένης νόσου, δοκιμάστηκε η εφαρμογή της ταυτόχρονης ακτινο-χημειοθεραπείας.

Για μία ακόμη φορά, οι DeVita και συν. το 1997⁴, σε μία συγκεντρωτική μελέτη μετα-ανάλυσης που περιλάμβανε 19 εργασίες που αφορούσαν σε 2.390 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου που αντιμετωπίστηκαν πρωτοπαθώς με συνδυασμό ταυτόχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας έναντι μόνο τοπικής θεραπείας, παρατήρησαν ότι στις 9 εργασίες επιτεύχθηκε βελτίωση στην επιβίωση, ενώ στις υπόλοιπες εργασίες όχι. Άρα, λοιπόν, υπερείχε της χημειοθεραπείας εφόδου. Το κόστος, βέβαια, αυτής της υπεροχής ήταν η ακόμη με-

► γαλύτερη τοξικότητα, που σε μερικές περιπτώσεις στοίχιζε και την ίδια τη ζωή των ασθενών.

Το 2000 οι Pignon και συν. δημοσίευσαν στο Lancet μία μεγάλη συγκεντρωτική ανασκοπική μελέτη που αναφερόταν στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που είχαν δημοσιευτεί μέχρι τότε και αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων σχημάτων χημειοθεραπείας που εφαρμόστηκαν στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο της περιτομής κεφαλής και τραχήλου. Στη μελέτη τους συμπεριέλαβαν 65 μεγάλες κλινικές μελέτες που αφορούσαν σε 10.850 ασθενείς. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι το όφελος στη διαιτητική και πενταετή επιβίωση των ασθενών ήταν μόνο 1% για τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία, μόνο 2% για τη χημειοθεραπεία εφόδου και 7 και 8% αντίστοιχα για την ταυτόχρονη χημειοθεραπεία¹⁰.

Στην προσπάθεια συγκερασμού των πλεονεκτημάτων των διαφόρων σχημάτων χημειοθεραπείας, με παράλληλη, κατά το δυνατόν, ελαχιστοποίηση των μειονεκτημάτων τους, άρχισαν να εφαρμόζονται πρωτόκολλα θεραπείας που περιλαμβάνουν μία σύντομη χορήγηση χημειοθεραπείας εφόδου. Με τον τρόπο αυτό, μειώνεται ο χρόνος για την εφαρμογή της τοπικής θεραπείας, που ήταν το βασικό μειονέκτημα της χημειοθεραπείας εφόδου. Επιπρόσθετα, εντοπίζεται η ομάδα των ασθενών που απαντά επαρκώς στη συντηρητική θεραπεία και άρα έχει μεγάλη πιθανότητα να πετύχει τη διατήρηση του λάρυγγα. Η ομάδα, λοιπόν, των ασθενών που παρουσιάζει καλή απάντηση στη σύντομη χημειοθεραπεία εφόδου οδηγείται σε ταυτόχρονη ακτινο-χημειοθεραπεία, ώστε να ενισχυθεί η δυνατότητα απάντησης στην ακτινοθεραπεία. Όσοι ασθενείς δεν απαντήσουν στη χημειοθεραπεία εφόδου οδηγούνται σε χειρουργική θεραπεία διότι δε θεωρούνται καλοί υποψήφιοι για να έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα από την ακτινο-χημειοθεραπεία.

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Πολλές φορές μετά την εφαρμογή χειρουργικής θεραπείας αποστέλλουμε τους ασθενείς για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Οι κυριότεροι λόγοι είναι:

1. Τα ύποπτα χείλη εκτομής.
2. Ο υψηλός κίνδυνος τραχηλικής με-

τάστασης, όπως προκύπτει από τη θέση και την έκταση της πρωτοπαθούς εστίας.

3. Τα ευρήματα από τους λεμφαδένες (εξωκαψική διήθηση, περινευρική διήθηση, κεντρική νέκρωση, περισσότεροι των 2 λεμφαδένες).

4. Η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου.

Στις περιπτώσεις αυτές είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας, όπως αποδείχθηκε πέραν αμφιβολίας σε δύο πολυκεντρικές μελέτες που ερευνήσαν το θέμα και τις παραθέτουμε αμέσως παρακάτω.

Οι Cooper και συν. σε τυχαίοποιημένη μελέτη τους επί 459 ασθενών με καρκίνωμα του λάρυγγα που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή, μελέτησαν την επίδραση της ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας με σισπλατίνη μετεγχειρητικά, έναντι της εφαρμογής μόνο μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι στην ομάδα της ταυτόχρονης μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, η διαιτητική ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 82%, έναντι 72% στην ομάδα της ακτινοθεραπείας³.

Οι Bernier και συν. σε πανομοιότυπη μελέτη επί 334 ασθενών με μακρύτερο χρόνο παρακολούθησης, βρήκαν ότι η ομάδα της χημειο-ακτινοθεραπείας παρουσίασε πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση 53%, έναντι 40% της ομάδας της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας¹. Από τις δύο μελέτες προκύπτει αναμφίβολα το όφελος στην περίπτωση της χρήσης του πρωτοκόλλου μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, έναντι της κλασσικής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Συνολική αποτίμηση της αποτελεσματικότητας της χημειο-ακτινοθεραπείας

Πρόσφατα στις ΗΠΑ έγινε μία μεγάλη ανασκοπική μελέτη που αφορούσε στην πορεία της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνωμα του λάρυγγα στη διάρκεια των ετών από το 1981 μέχρι το 2001. Αιτία της μελέτης ήταν αφ' ενός η δημοσίευση μιας αντίστοιχης μελέτης το 1997, αφ' ετέρου μία ανασκόπηση του 2003 της πορείας επιβίωσης με την πά-

ροδο του χρόνου σε διάφορες εντοπίσεις όγκων στις ΗΠΑ, όπου μεταξύ 23 διαφορετικών όγκων παρατηρήθηκε ότι με την πορεία του χρόνου βελτιώθηκε η επιβίωση στους 22, με μοναδική εξαίρεση τον καρκίνο του λάρυγγα που παρουσίασε μείωση της πενταετούς επιβίωσης από το 1981 μέχρι το 2001 από 68,1 σε 64,7%⁸.

Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν τα στοιχεία θεραπείας 158.426 ασθενών με καρκίνωμα του λάρυγγα και βρέθηκε όντως αυτή η διαφορά στην επιβίωση. Στην προσπάθεια ερμηνείας αυτής της αρνητικής εξέλιξης, μελετήθηκαν οι θεραπευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου του λάρυγγα που χρησιμοποιήθηκαν ανά έτος στη διάρκεια αυτής της εικοσαετίας. Όπως φαίνεται από τα στοιχεία της εργασίας, με την πάροδο των ετών μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική θεραπεία, από 49% το 1985, σε 40% το 2001 και αυξήθηκε αντίστοιχα ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκε σε χημειο-ακτινοθεραπεία από 2,3% σε 13,2%. Η τάση αυτή στην αλλαγή στρατηγικής θεραπείας ήταν ακόμη πιο εμφανής όταν απομονώθηκε η ομάδα των γλωττιδικών T3N0M0 ασθενών. Στην ομάδα αυτή το 1985 το 68% των ασθενών αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με ή χωρίς μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και μόνο το 3% με χημειο-ακτινοθεραπεία. Τα αντίστοιχα ποσοστά το 2001 ήταν 42% και 24% αντίστοιχα.

Τέλος, στην ίδια μελέτη εξετάστηκε η πενταετής επιβίωση στα T3N0M0 καρκινώματα του λάρυγγα ανεξαρτήτως εντόπισης και βρέθηκε ότι ανάλογα με τη μέθοδο αντιμετώπισης τα ποσοστά επιβίωσης ήταν τα παρακάτω:

- Μόνο ακτινοθεραπεία 42,7%.
- Χημειο-ακτινοθεραπεία 59,2%.
- Μόνο χειρουργική θεραπεία 63,6%.
- Χειρουργική και ακτινοθεραπεία 65,2%.

Ο συνδυασμός των παραπάνω ευρημάτων οδηγεί στο συμπέρασμα ότι γενικά η χειρουργική θεραπεία και μάλιστα συνοδευόμενη όταν πρέπει με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, υπερτερεί της χημειο-ακτινοθεραπείας. Η τελευταία έχει τη θέση της με ισάξια της χειρουργικής θεραπείας αποτελέσματα, όταν τηρούνται αυστηρές ενδείξεις

και ακολουθείται απαρégκλιτα το πρωτόκολλο θεραπείας.

Προβλήματα από την εφαρμογή ακτινοθεραπείας ή χημειο-ακτινοθεραπείας

Όταν προετοιμάζεται ένας ασθενής με προχωρημένο καρκίνωμα για την εφαρμογή ακτινοθεραπείας ή συννηθέστερα χημειο-ακτινοθεραπείας πρέπει απαραίτητως να εκτιμάται η κατάσταση της ανώτερης αεροφόρου οδού, γιατί το επικείμενο οίδημα στην περιοχή του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αποφρακτικά φαινόμενα. Είναι σύνηθες, επομένως, να προηγείται τραχειοτομή στον ασθενή για να αποφευχθεί η πιθανότητα αυτή και για να μην απαιτηθεί η διακοπή της θεραπείας λόγω της δύσπνοιας και της ανάγκης διενέργειας επείγουσας τραχειοτομής.

Ένα δεύτερο σημαντικό πρόβλημα είναι η ανάπτυξη ακτινοβλεννογονίτιδας ή και επίμονης μυκητίασης στην περιοχή της ανώτερης πεπτικής οδού, που θα επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργία της κατάποσης των ασθενών. Για το λόγο αυτό σε αρκετές περιπτώσεις πρέπει να προηγηθεί της θεραπείας η διενέργεια γαστροστομίας, ώστε να μείνει ανεπηρέαστη η σίτιση των ασθενών.

Όταν, λοιπόν, ενημερώνεται ένας ασθενής για τις θεραπευτικές δυνατότητες που υπάρχουν στην περίπτωση του, πρέπει να γνωρίζει τις πιθανές παρενέργειες της κάθε θεραπείας, καθώς και τις έστω και προσωρινές χειρουργικές παρεμβάσεις, ώστε να γνωρίζει ότι η αποφυγή της μείζονος επέμβασης δε σημαίνει απαραίτητα μη χειρουργική παρέμβαση.

Μετά την εφαρμογή της χημειο-ακτινοθεραπείας είναι εξαιρετικά συχνό να παραμένει έντονο οίδημα στην περιοχή του όγκου, με αποτέλεσμα να είναι πολύ δύσκολη η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που προηγήθηκε. Ένας οιδηματώδης, μετά την ακτινοθεραπεία, λάρυγγας μπορεί να εκτιμηθεί με τρεις τρόπους, την άμεση λαρυγγοσκόπηση, την αξονική ή μαγνητική τομογραφία και το PET scan.

Η άμεση λαρυγγοσκόπηση σε περιβάλλον οιδήματος μπορεί να οδηγήσει σε τραχειοτομή ή σε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, επομένως η απόφαση διε-

νέργειάς της δεν είναι εύκολη και η αποτελεσματικότητά της δεν είναι αδιαμφισβήτητη. Σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη τους οι Brouwer και συν. το 2004 παρουσίασαν τα αποτελέσματα 131 ασθενών που υποβλήθηκαν σε 207 άμεσες λαρυγγοσκοπήσεις μετά από ακτινοθεραπεία². Παρατήρησαν ότι το 53% της πρώτης λαρυγγοσκόπησης ήταν αρνητικό, ενώ το 31% αποδείχθηκε ψευδώς αρνητικό στη δεύτερη λαρυγγοσκόπηση. Τελικά, από τις 207 λαρυγγοσκοπήσεις σε 131 ασθενείς, οι 65 ήταν αρνητικές. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι μόνη της η άμεση λαρυγγοσκόπηση δεν είναι πάντα αρκετή για την εκτίμηση του μετακτινικού λάρυγγα. Επιπρόσθετα, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που διενεργείται μία επέμβαση με γενική αναισθησία, όπως είναι η άμεση λαρυγγοσκόπηση, χωρίς λόγο, με κόστος κινδύνους και επιβάρυνση τόσο για τον ασθενή, όσο και για το σύστημα υγείας.

Οι κλασικές απεικονιστικές μέθοδοι, δηλαδή η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, σίγουρα συνεπικουρούν στην κατεύθυνση της διάγνωσης υπολειμματικού όγκου μετά την ακτινοθεραπεία ή τη χημειο-ακτινοθεραπεία. Έχει περιγραφεί ότι η μεταθεραπευτική αξονική τομογραφία ήταν κατά 40% επιτυχέστερη στην έγκαιρη ανακάλυψη υποτροπής ή υπολειμματικής νόσου σε σχέση με την κλινική εξέταση⁷.

Τέλος, το PET scan, που πρόσφατα προστέθηκε στη διαγνωστική μας φάρμακα, μπορεί να συμβάλλει στα παραπάνω διαγνωστικά διλήμματα, μόνο όμως 4-6 μήνες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας και όχι νωρίτερα.

Η παραμονή του μετακτινικού οιδήματος στο λάρυγγα πέραν του εξαμήνου συνεπάγεται στο 50% των περιπτώσεων υπολειμματική νόσο⁴. Από το γεγονός αυτό προκύπτει η αναγκαιότητα χρήσης όλων των προηγούμενων μεθόδων για την πιστοποίηση της ύπαρξης υπολειμματικής νόσου ή υποτροπής μετά την εφαρμογή συντηρητικής θεραπείας.

Η πρώτη θεραπεία που εφαρμόζεται πρέπει να είναι η καλύτερη δυνατή

Η αντιμετώπιση της υποτροπής ή και

της υπολειμματικής νόσου έχει τη μισή περίπου πιθανότητα αποτελεσματικότητας, σε σχέση με την αρχική θεραπεία. Αν η υποτροπή εμφανιστεί τους πρώτους 9 μήνες, η πρόγνωση είναι ακόμη χειρότερη. Παρόλα αυτά, δεν πρέπει να εξαντλούμε χωρίς λόγο το σύνολο των όπλων που διαθέτουμε στην πρώτη θεραπεία.

Σε δική μας έρευνα πάνω στο θέμα αυτό, όταν εξετάσαμε μία ομοιογενή ομάδα, όπως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή, βρήκαμε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή σαν θεραπεία πρώτης επιλογής (238 ασθενείς) παρουσίασαν υποτροπή σε ποσοστό 27,3%. Αντίστοιχα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή λόγω υπολειμματικής νόσου ή υποτροπής (70 ασθενείς) υποτροπίασαν σε ποσοστό 44,3% και αυτό, μάλιστα, ανεξαρτήτως της προηγηθείσας θεραπείας, είτε ήταν χειρουργική, είτε ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε συντηρητική χειρουργική θεραπεία και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή λόγω υποτροπής, υποτροπίασαν εκ νέου σε ποσοστό 46% (6 από 13 ασθενείς), ενώ στην ομάδα της ακτινοθεραπείας σε ποσοστό 44% (26 από 57 ασθενείς)⁹.

Ποιότητα ζωής

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων χημειο-ακτινοθεραπείας είχε σαν βασικό στόχο, όπως ήδη λέχθηκε, τη διατήρηση του οργάνου του λάρυγγα, που σηματοδοτούσε τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Όπως ήταν επόμενο, μετά την ευρεία εφαρμογή αυτής της μεθόδου θεραπείας από το 1991 και μετά, υπήρξαν πολλές μελέτες αξιολόγησης και της παραμέτρου της ποιότητας ζωής.

Τα αποτελέσματα, όμως, των μελετών αυτών δεν επιβεβαίωσαν περίτρανα, όπως αναμενόταν, την άποψη αυτή. Σε μελέτη αναζήτησης των παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνωμα της περιοχής κεφαλής και τραχήλου, βρέθηκε ότι οι ισχυροί παράγοντες που αξιολογούνται από τους ασθενείς σαν υπεύθυνοι για την επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους είναι η παραμονή ρινογαστρικού σωλήνα και η αυξημένη νοσηρότητα. Οι μέτρια σημαντικότητας παράγοντες είναι ▶

► η διάρκεια θεραπείας, η τραχειοστομία, η εφαρμογή του συνδυασμού ακτινοχημειοθεραπείας και η εντόπιση και το στάδιο του όγκου. Τέλος, οι μικρότερης σημασίας παράγοντες είναι η διενέργεια ολικής λαρυγγεκτομής και ο τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός¹¹.

Τέλος, μελέτη που διαπραγματεύεται τη σύγκριση της ποιότητας ζωής μεταξύ μιας ομάδας ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική λαρυγγεκτομή έναντι άλλης που αντιμετωπίστηκε με χημειοακτινοθεραπεία με σκοπό τη διατήρηση του λάρυγγα, κατέληξε στο παρακάτω συμπέρασμα. Παρά τις επί μέρους διαφοροποιήσεις των ασθενών σε διάφορες κατηγορίες παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών μεταθεραπευτικά, η συνολική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής στις δύο ομάδες δε διέφερε καθόλου⁶.

Συμπεράσματα

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων χημειοακτινοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο της περιοχής κεφαλής και τραχήλου τα τελευταία χρόνια, πρόσφερε μία ακόμη σοβαρή και αποτελεσματική εναλλακτική θεραπευτική, που μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να υποκαταστήσει την καταξιωμένη από δεκαετίες χειρουργική θεραπεία.

Το μέγιστο πλεονέκτημα της χημειοακτινοθεραπείας είναι η δυνατότητα διατήρησης του λάρυγγα σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών. Το μέγιστο μειονέκτημα είναι η αυξημένη τοξικότητα των σχημάτων αυτών. Δεν πέτυχε, μέχρι στιγμής, το στόχο της αύξησης της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

Η ευρεία εφαρμογή της μεθόδου, χωρίς σαφείς κανόνες επιλογής των ασθενών και εκτός των αυστηρών ορίων που θέτουν τα σοβαρά πρωτόκολλα εφαρμογής της σε μεγάλα κέντρα με εμπειρία, οδηγεί στη μείωση της επιβίωσης των ασθενών, όπως αποδείχθηκε από την πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ. Αυτό συμβαίνει πάντοτε όταν παρουσιάζεται μία νέα υποσχόμενη θεραπεία και όλοι τείνουν να την υιοθετήσουν χωρίς ακόμη να έχουν τυποποιηθεί αλγοριθμικά τόσο οι παράμετροι επιλογής των ασθενών, όσο και τα πρωτόκολλα εφαρμογής της. Με την πάροδο του χρόνου, την έρευνα και την καταγραφή

των αποτελεσμάτων από πολλούς μελετητές, η νέα θεραπευτική μέθοδος τυποποιείται και διεκδικεί πλέον το μερίδιο που της ανήκει πραγματικά προς όφελος των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια αναζητούνται αφ' ενός νέοι, λιγότερο τοξικοί και περισσότερο αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, αφ' ετέρου προγνωστικοί δείκτες που θα μας κατευθύνουν στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χημειοακτινοθεραπεία. Μέχρι τότε με ιδιαίτερη προσοχή, γνώση και περίσκεψη θα πρέπει να επιλέγουμε τη θεραπευτική κατεύθυνση για τον κάθε ασθενή.

Summary Squamous cell carcinoma of the head and neck. Therapeutic strategy A. Nikolaou

Treatment of SCC of the head and neck is mainly surgical. Radiotherapy is administered either as an adjective to surgical therapy or as primary treatment modality in early stages of the disease. During the last decades, chemoradiation started to become an attractive treatment choice, mainly in cases of advanced disease. Most important arguments favoring chemoradiation are organ preservation and control of distant metastases. Until now this treatment modality failed to improve overall survival of the patients. Increased toxicity of the most effective regimens used until now is the major drawback.

The poorer comparative outcome identified for chemoradiation reported by a very recent large retrospective study in the USA when compared with the VA Laryngeal Study may reflect the impact of treatment observed outside of a clinical trial. This finding could signal the importance of appropriate patient selection when chemoradiation is used outside of a protocol setting in institutions unfamiliar with this treatment modality. It is obvious that, in the long run, chemoradiation will gain the portion in the treatment quiver that deserves for the benefit of the patients which will be selected to undergo conservative treatment.

During the last years efforts target towards improvement of chemotherapeutic and identification of prognostic factors leading to better patient selection that will be benefited by organ preservation chemoradiation protocols. Until then, treatment choice in every case of head and neck cancer should be based on gold standards tested by time.

Key words: head and neck cancer treatment, chemoradiation, surgical treatment.

Βιβλιογραφία

1. Bernier J, Domezge C, Ozsahim M, Matuszewska K, Lefedvre JL et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1.945-1.952.
2. Brouwer J, Bodar EJ, De Bree R, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(8):417-422.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. N Engl J Med* 2004; 350(19):1.937-1.944.
4. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th Edition. Philadelphia; Lippincott-Raven 1997; Vol.3:231-257.
5. Fountzilas G, Kosmidis P, Avramidis V, Nikolaou A, Kalogera-Fountzila A, Makrantonakis P, Bacoyiannis C, Samantas E, Skarlos D, Daniilidis J. Long-term survival data and prognostic factors of a complete response to chemotherapy in patients with head and neck cancer treated with platinum-based induction chemotherapy: A Hellenic co-operative oncology group study. *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 28:401-410.
6. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of Life for Patients Following Total Laryngectomy vs Chemoradiation for Laryngeal Preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:875-9.
7. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? *Radiology* 2000; 214(3):683-7.
8. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. *Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care and Survival*. *Laryngoscope* 2006; Sept 116 (Suppl):1-15.
9. Markou C, Nikolaou A, Nalbadian M, Nicolaidis V, Daniilidis I. How often is total laryngectomy necessary for the treatment of T1 failures after radiotherapy or cordectomy? *European Arch of Oto Rhino Laryngology* 2002; 259:4-10.
10. Pignon JP, Bourhis J, Domezge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet*. 2000; 180-355(9208):949-955.
11. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chephea DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA. Clinical predictors of quality of life in head and neck cancer patients. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2004; 130:401-8.
12. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1.685-1.690. 