

STRATEGII ACTUALE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI OROFARINGIAN

Daniela Trandafir, Violeta Trandafir, D. Gogălniceanu
Departamentul de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială
Facultatea de Medicină Dentară,
Spitalul „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

TODAY'S STRATEGIES IN OROPHARYNGEAL CANCER TREATMENT (Abstract): Traditionally, surgery and/or radiation therapy have been the standards for treatment of oropharyngeal cancers. These treatment modalities are frequently complicated by suboptimal control of locoregional disease and significant longterm functional deficits. It is very difficult to define the optimal therapeutic approach to the oropharyngeal cancer, because no single therapeutic regimen offers a superior survival over other regimens. Although specific indications for primary surgical resection exist, there are studies that confirm that the concurrent use of multiagent chemotherapy and radiation has become the standard of care for the management of patients with late-stage disease, and surgery is often reserved for salvage of those patients who fail definitive nonoperative treatment. Aggressive radiation therapy with concurrent multiagent chemotherapy have consistently demonstrated a survival and locoregional control benefit. This treatment approach emphasizes organ preservation and functionality. It is also very important to understand that the ultimate therapeutic choice will depend on a careful review of each individual case, paying attention to the staging of the neoplasm, the general physical condition of the patient, the emotional status of the patient, the experience of the treating team, and the available treatment facilities.

KEY WORDS: OROPHARYNGEAL CANCER, TONGUE BASE CANCER, TREATMENT

Correspondență: Asistent universitar Dr. Daniela Trandafir, Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială Iași, Spitalul „Sf. Spiridon”, Bulevardul Independenței nr. 1, 700111;
e-mail: trandafir.daniela@gmail.com*

GENERALITĂȚI

Cancerul orofaringian este mai puțin obișnuit. În întreaga lume, cancerele orofaringelui și hipofaringelui însumează aproximativ 123000 cazuri noi pe an, cu o mortalitate estimată la 79000 decese [1]. De obicei, cancerul orofaringian se întâlnește la pacienții aflați în decadele 5-7 de viață, bărbații fiind de 3-5 ori mai afectați decât femeile [1,2].

Ca și în cazul altor cancere ale segmentelor cap și gât, *fumatul și consumul abuziv de alcool* reprezintă cei mai semnificativi factori de risc în dezvoltarea cancerului orofaringian [2,3,4]. Alți factori de risc includ:

- dieta săracă în fructe și legume;
- mestecatul nucii de Betel (obicei întâlnit în unele părți ale Asiei) [5];
- infecția cu papilomavirusul uman (HPV), în special tipul 16 (HPV-16) [6,7].

Eliminarea defectuoasă a acetaldehidei, un carcinogen generat de metabolizarea alcoolului, reprezintă un factor de risc adițional pentru cancerele orofaringiene. În mod particular, îndeosebi la populația Asiei de Est, purtătoare a unei alele mutante inactive a

* received date: 10.06.2009

accepted date: 20.09.2009

alcool-dehidrogenazei-2, consumul de alcool este asociat cu susceptibilitatea la dezvoltarea cancerelor faringiene metacrone, datorită eliminării scăzute a acetaldehidei [8].

Din punct de vedere anatomic, orofaringele se situează între palatul moale (superior) și osul hioid (inferior). Se continuă anterior cu cavitatea orală, comunică superior cu nazofaringele iar inferior cu laringele supraglotic și hipofaringele. Orofaringele este împărțit în următoarele segmente [9]:

- baza limbii, care include și pliurile faringoepiglotice și cele glosopiglotice;
- regiunea amigdaliană, care cuprinde fosa amigdaliană și pilierii (anterior și posterior);
- palatul moale (inclusiv uvula);
- pereții faringieni (posterior și laterali).

Rețeaua limfatică regională a capului și gâtului conține ganglionii limfatici care sunt situați paralel cu vena jugulară internă, nervul spinal accesoriu, artera facială precum și în triunghiul submandibular. Cunoașterea acestui aspect anatomic dar și statusul nodurilor limfatici regionali sunt esențiale în tratamentul pacienților cu cancer ale capului și gâtului [2,10].

Regiunile capului și gâtului sunt împărțite în cinci nivele (I-V), pentru a facilita înțelegerea anatomiei ganglionilor limfatici:

- nivelul I: conține ganglionii submentali și submandibulari;
- nivelul II: conține ganglionii limfatici jugulari superiori, deasupra mușchiului digastric;
- nivelul III: conține ganglionii limfatici jugulari mijlocii, între mușchiul omohioidian și mușchiul digastric;
- nivelul IV: conține ganglionii limfatici jugulari inferiori;
- nivelul V: conține ganglionii limfatici ai triunghiului posterior.

Din punct de vedere histologic, aproape toate cancerele orofaringiene sunt *carcinoame cu celule scuamoase* [2]. Alte cancer ale acestei arii includ: carcinoame ale glandelor salivare minore, limfoame și limfoepitelioame (acestea din urmă fiind dezvoltate la nivelul amigdalelor).

Clinic, *cancerale bazei limbii* sunt *insidioase*. Acestea pot crește atât după modelul *infiltrativ* cât și după cel *exofitic*. Întrucât baza limbii este lipsită de fibrele durerii, aceste tumori cresc adesea asimptomatic până ajung la dimensiuni semnificative [9]. Simptomatologia acestor cancer poate include: *durere, disfagie, scădere în greutate, otalgie reflexă* secundară interesării nervilor cranieni, *trismus* consecutiv invaziei mușchiului pterigoid, *imobilitatea limbii* prin infiltrare musculară profundă și *o masă tumorală* la nivelul gâtului [2,9]. Metastazele ganglionare sunt obișnuite datorită bogăției drenajului limfatic al bazei limbii. Aproximativ 70% dintre pacienți au metastaze ganglionare cervicale ipsilaterale iar 30% au metastaze ganglionare cervicale bilaterale [9]. *Nodulii limfatici frecvent implicați sunt cei din nivelurile II și III.*

Simptomele leziunilor *amigdaliene* cuprind: durerea, disfagia, pierderea în greutate, otalgia reflexă ipsilaterală și masa tumorală cervicală [2, 9]. Pilierul amigdalian anterior și amigdala reprezintă localizarea cea mai comună pentru o tumoră primară a orofaringelui [9]. Leziunile interesând pilierul amigdalian anterior pot fi arii de displazie, inflamație sau de ulceratie superficială. Aceste cancer pot progresa pe o zonă întinsă incluzând: vâlul palatin de aceeași parte, trigonul retromolar, mucoasa

jugală și fosa amigdaliană [2,9]. Drenajul limfatic este în primul rând către nodulii nivelului II.

Leziunile *fosei amigdalienne* pot fi exofitice sau ulcerative și au același model de extensie precum cele de la nivelul pilierului anterior amigdalian. Aceste leziuni sunt diagnosticate în stadii avansate de boală mai frecvent decât cancerul pilierului anterior. Aproximativ 75% dintre pacienți se prezintă în stadiile III sau IV ale bolii [2,9]. Stația inițială de drenaj limfatic este la nivelul V al ganglionilor limfatici cervicali. Tumorile pilierului amigdalian posterior se pot extinde inferior către pliul faringoepiglotic și către fața posterioară a cartilajului tiroid. Aceste leziuni interesează mai frecvent nodulii limfatici ai nivelului V.

Tumorile *palatului moale* sunt adesea inițial apărute pe suprafața sa anterioară [9]. Leziunile acestei arii rămân superficiale în stadiile incipiente ale bolii canceroase [2]. Drenajul limfatic se face către ganglionii nivelului II.

Tumorile *pereților faringelui* sunt tipic diagnosticate în stadii avansate de boală, datorită dezvoltării lor într-o locație silențioasă [2,9]. Simptomatologia poate include: durerea, sângerarea, scăderea în greutate și o masă tumorală la nivel cervical. Aceste leziuni se pot dezvolta superior către nazofaringe, posterior infiltrând fascia prevertebrală și inferior interesând sinusurile piriforme și pereții hipofaringelui. Drenajul limfatic primar este către ganglionii nivelurilor II și III. Întrucât cele mai multe tumori ale faringelui depășesc linia mediană, metastazele cervicale bilaterale sunt obișnuite.

Leziunile *precanceroase* ale orofaringelui cuprind: leucoplazia, eritroplazia și eritroleucoplazia [4]. Aceștia sunt termeni clinici și nu au nicio conotație histopatologică specifică [11]. Leucoplazia, cea mai comună dintre cele, este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind „o pată sau placă albă care nu poate fi încadrată clinic sau histopatologic în nicio altă boală” [12]. Diagnosticul de leucoplazie este unul de excludere (leziuni precum candidoza, lichenul plan, leucoedemul trebuie eliminate din discuție înainte de a stabili diagnosticul de leucoplazie) [4]. Prevalența leucoplaziei în Statele Unite ale Americii este în scădere. Acest declin este în legătură cu scăderea fumatului [13]. Deși eritroplazia nu este atât de frecventă ca leucoplazia, este mai probabil ca ea să se asocieze cu displazia sau carcinomul [4].

Stadializarea anatomo-clinică a cancerelor orofaringiene implică atât aspectele clinice cât și cele imagistice [2,10]. Un studiu a raportat că scanarea tomografică prin emisie de pozitroni are acuratețe mai mare decât scanarea computertomografică sau imagistica prin rezonanță magnetică în detectarea bolii oculte la nivelul ganglionilor limfatici [14]. Metodele de diagnostic încă în studiu implică analiza moleculară a țesuturilor de la nivelul marginilor cancerelor de buză sau ale cavității orale (stadializarea moleculară) pentru a depista alterațiile genetice asociate la nivelul celulelor care apar ca fiind normale la analiza microscopică obișnuită. Stadializarea moleculară poate aprecia probabilitatea recurenței și poate ajuta la stabilirea legăturii între indexul lezional al carcinoamelor cu celule scuamoase și cel al leziunilor ulterior apărute [15,16].

Tradițional, *chirurgia și/sau radioterapia* au fost standardele tratamentului cancerelor orofaringiene. Aceste modalități de tratament sunt frecvent complicate de un control suboptimal locoregional al bolii precum și de deficite funcționale semnificative pe termen lung [2,17]. Deși există indicații specifice pentru rezecția chirurgicală primară, câțiva cercetători au sugerat că utilizarea simultană a polichimioterapiei și iradierii a devenit standardul de îngrijire în managementul pacienților cu cancer

avansate, chirurgia fiind adesea rezervată acelorora la care a eșuat tratamentul non-chirurgical [15,17,18]. Studiile privind radioterapia agresivă cu polichimioterapia simultană au demonstrat consistent beneficiul supraviețuirii și al controlului locoregional [19,20]. Această abordare terapeutică accentuează conservarea organelor și funcționalității. Noile tratamente în studiu includ variate terapii biologice: vaccinuri, antagoniști ai receptorilor factorilor de creștere, inhibitori ai kinazei cyclin-dependente, virusuri oncolitice și altele [15,21-24].

Rata de vindecare a cancerelor orofaringiene variază în funcție de stadiul bolii și localizare. Rata de control local pentru cancerul bazei limbii în stadii incipiente este de aproximativ 85% [2]. Într-un studiu retrospectiv important cu 262 pacienți prezentând cancer de bază de limbă, rata de supraviețuire specifică globală la 5 ani (pacienții fiind din toate stadiile de boală) a fost de aproximativ 50%. Modalitățile de tratament au cuprins: chirurgia cu și fără radioterapie și radioterapia ca unic tratament. Niciuna dintre modalitățile de tratament nu a avut un avantaj semnificativ față de alta în ce privește supraviețuirea în general sau după stadiul de boală [25,26]. Într-un studiu retrospectiv implicând 162 pacienți cu carcinom amigdalian, 84 pacienți au fost tratați mai întâi chirurgical, urmând apoi radioterapie și/sau chimioterapie (dacă fuseseră decelate histologic semnele de comportament tumoral agresiv). Ratele de supraviețuire au fost de 89% pentru stadiul I, 91% pentru stadiul II, 79% pentru stadiul III și 52% pentru stadiul IV [27]. Într-un alt studiu retrospectiv pe 188 pacienți diagnosticați cu carcinoame cu celule scuamoase ale vălului palatin, luetei, pilierului amigdalian anterior, tratamentul tumorii primare a constat din radioterapie pentru 150 pacienți, tratament chirurgical pentru 28 pacienți și terapie combinată pentru 10 pacienți. Rata de supraviețuire globală la 2 ani a fost de 80% dar a scăzut la 67% la 5 ani [28]. Într-un alt studiu retrospectiv, 148 de pacienți au primit radioterapie definitivă pentru carcinoame cu celule scuamoase ale pereților faringieni. Ratele de supraviețuire specifică au fost de 89% pentru stadiul I, 88% pentru stadiul II, 44% pentru stadiul III și 34% pentru stadiul IV [29].

Cancerul orofaringian cu papilomavirus uman prezent pot constitui o entitate distinctă, cu asociere cauzală cu infecția cu HPV, având în general un prognostic mai bun. Mai multe studii efectuate au indicat că supraviețuirea este semnificativ mai mare la indivizii având cancer orofaringian concomitent cu infecția cu virusul papiloma uman [7,30,31]. Într-o cercetare prospectivă implicând 253 pacienți cu noi carcinoame cu celule scuamoase sau cu recidive, papilomavirusul uman a fost detectat în 25% din cazuri. Slaba diferențiere tumorală sau localizarea orofaringiană cresc probabilitatea prezenței acestui virus [7].

Riscul dezvoltării unei a doua tumori primare la pacienții cu cancer ale tractului aerodigestiv superior a fost estimat la 3-7% pe an [32]. Datorită existenței acestui risc, supravegherea lor trebuie să fie de durată. Pacienții vor fi avertizați că *în cazul continuării fumatului și consumului de alcool după tratament, vor fi expuși riscului de apariție a unei a doua tumori pe tractul aerodigestiv* [33,34].

Până la ora actuală, *nu s-au găsit asocieri între carcinoamele cu celule scuamoase și anomaliile specifice cromozomiale sau genetice.* Aberațiile cromozomiale sau genetice din aceste cancer sunt complexe [35,36]. În ciuda lipsei evidenței anomaliilor genetice specifice, testările pentru decelarea alterărilor genetice în cancerul timpuriu orofaringian pot identifica pacienții cu cel mai mare risc pentru progresia cancerului și pot conduce la un tratament definitiv [15].

CLASIFICAREA CITOLOGICĂ

Cele mai multe cancere orofaringiene sunt *carcinoame scuamocelulare* [2,11]. Alte cancere orofaringiene includ: carcinoame ale glandelor salivare minore, limfoame sau limfoepitelioame.

Carcinoamele cu celule scuamoase pot fi non-invazive sau invazive. Pentru cele non-invazive se folosește termenul de „*carcinoame in situ*”. Din punct de vedere histologic, carcinoamele invazive pot fi bine diferențiate, moderat diferențiate, slab diferențiate sau nediferențiate. În mod obișnuit, ele sunt moderat sau slab diferențiate [11]. Gradientul invaziei profunde la nivelul marginilor tumorii poate furniza informații prognostice mai bune decât gradientul pentru întreaga tumoră [37].

Examinarea imunohistochimică a țesuturilor pentru *cercetarea expresiei biomarkerului Ki-67 (un antigen al proliferării)* poate completa gradientul histologic. Ca indicator molecular al displaziei epiteliale la nivelul orofaringelui, expresia Ki-67 pare să fie bine corelată cu pierderea heterozigozității în celulele tumorale. Într-un studiu retrospectiv incluzând 43 de mostre de țesuturi de la 25 pacienți, evidențierea proliferării cu ajutorul Ki-67 s-a dovedit a fi un înlocuitor mai bun pentru cercetarea pierderii heterozigozității decât gradientul histologic [38].

Leucoplazia trebuie folosită doar ca termen descriptiv clinic, desemnând o pată albă la nivelul mucoasei orale, care nu se îndepărtează prin ștergere, semnificația sa fiind găsită doar după examenul histopatologic [4]. *Leucoplazia se poate transforma dintr-o hiperkeratoză într-un carcinom invaziv.*

STADIALIZARE

Sistemele de stadializare a cancerului orofaringian sunt *clinice*, bazate pe cea mai bună estimare posibilă a extensiei bolii înainte de tratament. Evaluarea tumorii primare se bazează pe inspecție și palpare (când sunt posibile) sau pe examinarea indirectă (printr-o oglindă). Examinarea ariilor de drenaj limfatic corespunzătoare se face prin palpare atentă.

Tumora trebuie să fie *confirmată histopatologic*, incluzând și alte date obținute prin biopsie. Studiile radiologice adiționale pot fi luate în considerare. Examinarea prin rezonanță magnetică este utilizată pentru a evalua extensia leziunilor în restul părților moi adiacente. Computer tomografia se folosește pentru interpretarea interesării osoase mandibulare sau maxilare [39]. Tomografia prin emisie de pozitroni a fost investigată ca modalitate imagistică pentru cancerul orofaringian recidivat [40]. Endoscopia completă, sub anestezie generală, se efectuează după finalizarea altor studii de stadializare, pentru a evalua cu acuratețe extensia în suprafață, pentru a aprecia întinderea în profunzime sau invazia musculară și pentru a facilita biopsia. Datorită incidenței crescute a multiplelor tumori primare care apar simultan, se recomandă cercetarea cu atenție a altor tumori primare la nivelul tractului aerodigestiv [10].

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) a desemnat stadializarea prin *clasificarea TNM* (Tabel I) [10]. Tumorile non-epiteliale, precum cele ale țesutului limfoid, țesuturilor moi, oaselor și cartilagiilor nu sunt incluse.

PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA OPȚIUNILOR DE TRATAMENT

În încercarea de a defini abordarea terapeutică optimă a cancerului orofaringian, s-a constatat că o singură latură a tratamentului nu poate oferi o supraviețuire superioară față de celelalte. *Literatura de specialitate* abundă în rapoarte care pun în lumina cea mai bună anumite opțiuni terapeutice, dar *nu conține rapoarte prezentând studii*

comparative ale variantelor terapeutice posibile. Alegerea finală a tratamentului depinde de o atentă examinare a fiecărui caz în parte, acordând importanță stadiului neoplasmului, condiției fizice generale a pacientului, statusului său emoțional dar și experienței echipei de medici implicați în astfel de tratamente și facilităților terapeutice disponibile.

Tabel I
Clasificarea și stadializare TNM (AJCC 2002)

Tumora primară (T)	Limfonodulii regionali (N)	Metastazele la distanță (M)	
Tx: tumora primară nu poate fi evaluată T0: fără evidența tumorii primare Tis: carcinom „in situ” T1: tumoră < sau = 2 cm (cel mai mare diametru al său) T2: tumoră > 2cm dar < sau = 4 cm (cel mai mare diametru al său) T3: tumoră > 4 cm (cel mai mare diametru al său) T4a: tumora invadează laringele, musculatura profundă/extrinsecă a limbii, pterigoidul intern, bolta palatină sau mandibula T4b: tumora invadează mușchiul pterigoid extern, apofizele pterigoide, baza craniului sau artera carotidă.	Nx: nodulii limfatici regionali nu pot fi evaluați N0: fără metastază ganglionară limfatică regională N1: metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral, < sau = 3 cm (cel mai mare diametru al său) N2: metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral, > 3 cm dar < sau = 6 cm (cel mai mare diametru), sau metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, < sau = 6 cm (cel mai mare diametru), sau metastaze în ganglionii limfatici bilaterali ori controlaterali, < sau = 6 cm (cel mai mare diametru). N2a: metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral > 3 cm dar < sau = 6 cm (cel mai mare diametru) N2b: metastaze în mai mulți ganglioni limfatici ipsilaterali, < sau = 6 cm (cel mai mare diametru) N2c: metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali, < sau = 6 cm (cel mai mare diametru) N3: metastază într-un ganglion limfatic > 6 cm (cel mai mare diametru).	Mx Metastazele la distanță nu pot fi evaluate M0 Nu există metastaze la distanță M1 Metastaze la distanță identificate	
		STADIALIZARE	
		STADIUL 0	Tis, N0, M0
		STADIUL I	T1, N0, M0
		STADIUL II	T2, N0, M0
		STADIUL III	T3, N0, M0 T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0
		STADIUL IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 T4a, N2, M0
		STADIUL IVB	T4b, orice N, M0 Orice T, N3, M0
		STADIUL IVC	Orice T, orice N, M1

Revista rezultatelor clinice publicate privind radioterapia radicală pentru cancerul capului și gâtului sugerează o pierdere importantă a controlului local al tumorii în cazul administrării prelungite a radioterapiei. De aceea, dacă este posibil, se evită prelungirea acestui tratament peste durata standard planificată [41].

Pacienții care continuă să fumeze în timpul radioterapiei par să aibă rate de răspuns mai scăzute și durate de supraviețuire mai mici decât cei care întrerup fumatul [42]. De aceea, pacienții trebuie sfătuiți să înceteze fumatul înaintea radioterapiei. Statusul de performanță postterapeutic al pacienților cu cancer primar ale bazei de limbă este mai bun postiradiere decât după tratamentul chirurgical. Controlul local al tumorii și supraviețuirea sunt similare în ambele cazuri, ceea ce sugerează că radioterapia poate fi superioară [26,43].

Datele înregistrate au demonstrat o incidență mare (peste 30-40%) a hipotiroidiei la pacienții care au beneficiat de radioterapie externă interesând aria tiroidiană sau cea hipofizară. Testarea funcției tiroidiene trebuie efectuată înaintea

începerii radioterapiei și va fi totodată parte componentă a supravegherii post-terapeutice [44,45].

CANCERUL OROFARINGIAN STADIUL I

Dacă se efectuează radioterapie, este esențială o alegere atentă a tehnicii de iradiere, de către un oncolog-radiolog cu experiență în cancerele capului și gâtului. Alegerea tratamentului este dictată de rezultatele anticipate funcționale, estetice și socio-economice ale opțiunilor de tratament precum și de expertiza efectuată de către chirurg și oncologul-radiolog. Tratamentul va fi individualizat pentru fiecare pacient.

Opțiuni de tratament standard:

- tratamentul *chirurgical* sau *radioterapia* sunt în mod egal recomandate pentru controlarea acestui stadiu al cancerului orofaringian.
- *radioterapia* este modalitatea de tratament preferată atunci când deficitul funcțional va fi mare (cancer al bazei limbii sau amigdalei) [46].
- *tratamentul chirurgical* este de ales atunci când deficitul funcțional va fi minim (cancer al pilierului amigdalian).

În studiu: se cunosc trialuri clinice în evaluare privind *programele hiperfracționare de iradiere*.

CANCERUL OROFARINGIAN STADIUL II

Dacă se decide radioterapie, este necesară o alegere atentă a tehnicii de iradiere, efectuată de un oncolog-radiolog experimentat în cancerele capului și gâtului. Tehnicile interstițiale de iradiere pot fi folosite atunci când au indicații. Alegerea tratamentului se va face în funcție de rezultatele anticipate funcționale, cosmetice și socio-economice ale opțiunilor de tratament precum și în funcție de expertiza disponibilă a chirurgului și a onco-radiologului. Tratamentul va fi individualizat pentru fiecare pacient în parte.

Opțiuni de tratament standard

- Atât *chirurgia* cât și *radioterapia* înregistrează succes în controlul acestui stadiu al cancerului orofaringian.
- *Radioterapia* poate fi modalitatea preferată atunci când deficitul funcțional va fi mare (cancerul bazei de limbă sau amigdalian) [46,47].

CANCERUL OROFARINGIAN STADIUL III

Managementul carcinoamelor orofaringiene aflate în stadiul III este *complex* și necesită un *consult multidisciplinar* pentru a stabili tratamentul optim. Noile tehnici chirurgicale pentru rezecție și reconstrucție (dezvoltate în ultimii 7-10 ani), care asigură acces în cavitatea orală și restaurarea cel puțin parțială a funcționalității, au extins opțiunile chirurgicale. Radioterapia externă suplimentată cu implantele radioactive interstițiale și schemele terapeutice cu mai multe ședințe zilnice au adus noi considerații în utilizarea iradierii pentru acest grup de tumori [48].

În general, *tratamentul preferat este cel care combină tratamentul chirurgical cu radioterapia postoperatorie*, când este posibil [49]. Această abordare a devenit atitudinea standard pentru grupul specific al cancerelor orofaringiene stadiul III, atunci când poate fi aplicată. Radioterapia agresivă, ca unic tratament, va aduce rate de control tumoral echivalente cu cele furnizate de chirurgie pentru cancerele cu originea în amigdale sau baza limbii [46,47].

Procedurile chirurgicale specifice și modificările lor nu sunt descrise în această lucrare, întrucât există o mare varietate de aborduri chirurgicale funcție de aria

interesată, diverse opinii privind rolul evidării cervicale modificate precum și multiple tehnici reconstructive care pot conduce la același rezultat. Acest grup de pacienți trebuie adresat chirurgilor care au competență în multiplele proceduri disponibile și sunt activ și frecvent implicați în îngrijirea lor.

Opțiuni de tratament standard

- Combinația între *tratamentul chirurgical și radioterapia postoperatorie* se recomandă pentru pacienții selectați cu risc crescut [49].
- *Radioterapia* - pentru pacienții cu cancer amigdalian [46]. Radioterapia *hiperfracționată* a demonstrat o rată de control tumoral mai mare decât radioterapia fracționată standard, pentru pacienții din stadiul III al cancerului orofaringian [50], dar aceasta nu a însemnat și o creștere a supraviețuirii generale.
- *Chimioradioterapia* [51].

În studiu:

Chimioterapie neoadjuvantă a fost utilizată pentru micșorarea tumorilor, făcându-le mai accesibile tratamentului ulterior (chirurgical sau iradiant). Chimioterapia care se administrează în prima etapă de tratament este denumită „neoadjuvantă”, pentru a o diferenția de terapia adjuvantă standard, care se efectuează după sau în timpul tratamentului definitiv prin iradiere sau după tratamentul chirurgical. Multe combinații de medicamente sunt utilizate în cadrul chimioterapiei neoadjuvante [52, 53].

Chimioterapia a fost *combinată cu radioterapia* la pacienții care prezintă boala în stadiu avansat local, astfel încât tumora este nerezecabilă chirurgical [54]. Cea mai bună schemă de chimioterapie și cea mai bună modalitate de asociere a celor două laturi terapeutice sunt încă probleme nerezolvate.

Trialurile clinice privind *iradierea* evaluează *schemele hiperfracționate și/sau brahiterapia*.

CANCERUL OROFARINGIAN STADIUL IV

A. Cancerul orofaringian rezecabil

Managementul carcinoamelor orofaringiene în stadiul IV este *complex* și necesită o *echipă multidisciplinară* pentru a stabili tratamentul optim. Noile tehnici chirurgicale de rezecție și reconstrucție (dezvoltate în ultimii 7-10 ani), care asigură acces asupra masei tumorale și restaurarea cel puțin parțială a funcționalității, au extins opțiunile chirurgicale. Radioterapia externă augmentată cu cea interstițială și schemele de iradiere zilnică în mai multe ședințe au contribuit la îmbunătățirea performanțelor acestei laturi terapeutice, pentru grupul menționat de cancere orofaringiene [48].

Tratamentul preferat este cel care combină tratamentul chirurgical cu radioterapia postoperatorie, atunci când este posibil [49]. Această atitudine a devenit abordarea standard pentru grupul de pacienți discutat, atunci când poate fi aplicată. Pacienții având cancere de amigdală în stadiul IVA, tratați doar prin radioterapie agresivă, au rezultate similare cu pacienții tratați după metoda combinată [46].

Procedurile chirurgicale specifice și modificările lor nu sunt descrise în această lucrare întrucât există o mare varietate de aborduri chirurgicale funcție de aria interesată, diverse opinii privind rolul evidării cervicale modificate precum și multiple tehnici reconstructive care pot conduce la același rezultat. Acest grup de pacienți trebuie adresat chirurgilor care au competență în multiplele proceduri disponibile și sunt activ și frecvent implicați în îngrijirea lor.

Opțiuni de tratament standard:

- *Combinarea terapiei chirurgicale cu radioterapia și chimioterapia postoperatorie* se recomandă la pacienții cu risc înalt [49].
- Utilizarea doar a *radioterapiei* - pentru pacienții din stadiul IVA a bolii canceroase amigdalene, care nu invadează profund baza limbii [46, 47].

În studiu:

Chimioterapia a fost *combinată cu radioterapia* la pacienții prezentând tumora locală nerezecabilă chirurgical. Încă nu se poate aprecia care este cea mai bună schemă de chimioterapie și nici cea mai potrivită asociere dintre radio- și chimioterapie.

Un trial clinic a relevat că asocierea chimioterapiei (carboplatin și fluorouracil) cu radioterapia a condus la un control local mai bun al bolii, la îmbunătățirea ratei generale de supraviețuire la 3 ani și a supraviețuirii fără boală, față de utilizarea doar a radioterapiei zilnice [55].

O meta-analiză a 63 de trialuri prospective randomizate, publicate între 1965-1993, a arătat un avantaj al supraviețuirii absolute de 8% în subgrupul pacienților care au primit concomitent chimioterapie și radioterapie. Pacienții care au primit chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă nu au avut vreun avantaj în supraviețuire. Datele despre costuri, calitatea vieții, morbiditate nu au fost disponibile.

Trialurile clinice privind *iradierea* evaluează *schemele hiperfracționate și/sau brahiterapia*. Au fost publicate rezultate care atestă o rată de control local al tumorii mai mare în cazul folosirii *radioterapiei accelerate*, dar fără a consemna o îmbunătățirea a ratei generale de supraviețuire.

B. Cancerul orofaringian nerezecabil**Opțiuni de tratament standard:**

- Acești pacienți sunt candidați pentru *radioterapie sau chimioterapie* [51].

În studiu:

Chimioterapia neoadjuvantă a fost utilizată pentru reducerea dimensiunilor tumorii, în vederea efectuării ulterioare a tratamentului chirurgical sau a celui iradiant [52,53,54]. Există trialuri care folosesc *chimioterapia concomitentă cu iradierea* (inclusiv cu utilizarea agenților care să crească radiosensibilitatea). Trialuri clinice de *radioterapie* evaluează *modelele hiperfracționate și/sau brahiterapia*. Se mai experimentează: *chimioterapia simultană cu radioterapia hiperfracționată, radioterapia cu fascicul de particule, hipertermia combinată cu radioterapia*.

RECIDIVA CANCERULUI OROFARINGIAN**Opțiuni de tratament standard**

- *Rezeția chirurgicală* - dacă radioterapia eșuează și dacă este realizabilă tehnic.
- *Radioterapia* - dacă eșuează tratamentul chirurgical (dacă nu a fost administrată anterior în doze curative).
- *Chirurgia de necesitate* - dacă a eșuat tratamentul curativ și dacă este realizabilă tehnic.

În studiu: Sunt evaluate trialuri clinice privind *chimioterapia*, sau utilizarea *hipertermiei și a radioterapiei*.

CONTROALE POSTTERAPEUTICE

Acești pacienți trebuie să fie atent examinați în vederea decelării recurenței, *lunar* în primul an după tratament, *la 2 luni* pentru anul al doilea de la tratament, *la 3 luni* pentru cel de-al treilea și *la fiecare 6 luni* după această perioadă. Dacă pacientul prezintă *metastaze la distanță* sau *recidivă locală*, care contraindică chirurgia sau iradierea, trebuie luată în considerare *chimioterapia*.

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical și/sau radioterapia au reprezentat multă vreme „standardul tradițional” în managementul cancerului bazei de limbă (sau a cancerului orofaringian, în general). Dar, s-a dovedit că aceste modalități terapeutice sunt complicate de un control neadecvat locoregional precum și de deficiențe funcționale semnificative pe termen lung.

Utilizarea simultană a polichimioterapiei și radioterapiei a devenit astăzi „noul standard” în îngrijirea pacienților diagnosticați cu cancer orofaringian în stadii avansate, tratamentul chirurgical fiind rezervat „de necesitate” pentru pacienții la care a eșuat tratamentul non-chirurgical.

Radioterapia agresivă și polichimioterapia simultană au demonstrat concordanță privind beneficiile în supraviețuire și controlul locoregional al bolii, accentuând aspectul prezervării organelor și a funcționalității.

Alegerea finală a metodei de tratament va depinde întotdeauna de: examinarea minuțioasă a fiecărui caz, stadiul neoplasmului, condiția fizică generală a pacientului, statusul său emoțional, experiența echipei de terapeuți și facilitățile de tratament disponibile.

BIBLIOGRAFIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001; 94(2): 153-156.
2. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 662-732.
3. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Merlano M, Bruzzi P, Lefebvre JL. Cancer of the oropharynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 41 (1): 107-122.
4. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52(4): 195-215.
5. Ho PS, Ko YC, Yang YH, Shieh TY, Tsai CC. The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31(4): 213-219.
6. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Møller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001; 344(15): 1125-1131.
7. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Vigilione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(9): 709-720.
8. Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, Haneda T, Kato H, Yokoyama T, Muramatsu T, Igaki H, Tachimori Y. Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(9): 895-900.
9. Hu KS, Harrison LB, Culliney B, et al. Cancer of the oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 306-351.
10. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). In American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002. p. 31-46.
11. Oral cavity and oropharynx. In Rosai J, ed. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St. Louis, Mosby; 1996. p. 223-255.
12. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978; 46(4): 518-539.
13. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol*. 2003; 39(6): 619-625.

14. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Lee LY, Kang CJ, Wong AM, Liao CT. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006; 24(27): 4371-4376.
15. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345(26): 1890-1900.
16. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, Goodman SN, Sidransky D. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 1995; 332 (7): 429-435.
17. Adelstein DJ. Oropharyngeal cancer: the role of chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2003; 4 (1): 3-13.
18. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (24): 2065-2066.
19. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (1): 69-76.
20. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50 (5): 1161-1171.
21. Chang AE, Li Q, Jiang G, Teknos TN, Chepeha DB, Bradford CR. Generation of vaccine-primed lymphocytes for the treatment of head and neck cancer. *Head Neck.* 2003; 25 (3): 198-209.
22. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (14): 2787-2799.
23. Senderowicz AM. Novel direct and indirect cyclin-dependent kinase modulators for the prevention and treatment of human neoplasms. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 52 (suppl 1): S61-73.
24. Chiocca EA. Oncolytic viruses. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2 (12): 938-950.
25. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Chao C, Chaudry OA. Analysis of treatment results for base of tongue cancer. *Laryngoscope.* 2003; 113 (7): 1252-1261.
26. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Malyapa RS, Vaysberg M, Werning JW, Mendenhall NP. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29 (1): 32-39.
27. Galati LT, Myers EN, Johnson JT. Primary surgery as treatment for early squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck.* 2000; 22 (3): 294-296.
28. Weber RS, Peters LJ, Wolf P, Guillaumondegui O. Squamous cell carcinoma of the soft palate, uvula, and anterior faucial pillar. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 99 (1): 16-23.
29. Hull MC, Morris CG, Tannehill SP, Werning JW, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, Mendenhall WM. Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall. *Cancer.* 2003; 98 (10): 2224-2231.
30. Ringström E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2002; 8 (10): 3187-3192.
31. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125 (1): 1-9.
32. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 1999; 21 (3): 204-210.
33. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, Hong WK, Khuri FR, Fu KK, Spitz MR. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control.* 2003; 14 (2): 131-138.
34. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86 (2): 131-137.

35. Tremmel SC, Götte K, Popp S, Weber S, Hörmann K, Bartram CR, Jauch A. Intratumoral genomic heterogeneity in advanced head and neck cancer detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003; 144 (2): 165-174.
36. Brieger J, Jacob R, Riazimand HS, Essig E, Heinrich UR, Bittinger F, Mann WJ. Chromosomal aberrations in premalignant and malignant squamous epithelium. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003; 144 (2): 148-155.
37. Bryne M, Boysen M, Alfsen CG, Abeler VM, Sudbø J, Nesland JM, Kristensen GB, Piffko J, Bankfalvi A. The invasive front of carcinomas. The most important area for tumour prognosis? *Anticancer Res.* 1998; 18 (6B): 4757-4764.
38. Tabor MP, Braakhuis BJ, van der Wal JE, van Diest PJ, Leemans CR, Brakenhoff RH, Kummer JA. Comparative molecular and histological grading of epithelial dysplasia of the oral cavity and the oropharynx. *J Pathol.* 2003; 199 (3): 354-360.
39. Weber AL, Romo L, Hashmi S. Malignant tumors of the oral cavity and oropharynx: clinical, pathologic, and radiologic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003; 13 (3): 443-464.
40. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, Pfister DG, Shah JP, Larson SM, Kraus DH. Diagnostic and prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (20): 4199-4208.
41. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 23 (2): 457-467.
42. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, Skingley P, Levine MN. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328 (3): 159-163.
43. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Carper E, Gaynor JJ, Sessions RB. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue--a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30 (4): 953-957.
44. Turner SL, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31 (2): 279-283.
45. Constine LS. What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31 (2): 427-429.
46. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol.* 2000; 18 (11): 2219-2225.
47. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Malyapa RS, Werning JW, Lansford CD, Villaret DB. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29 (1): 32-39.
48. Puthawala AA, Syed AM, Eads DL, Gillin L, Gates TC. Limited external beam and interstitial ¹⁹²Ir irradiation in the treatment of carcinoma of the base of the tongue: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14 (5): 839-848.
49. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, Stetz J, Davis LW, Snow JB, Chandler R, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20 (1): 21-28.
50. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1992; 25 (4): 231-241.
51. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350 (19): 1945-1952.
52. Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE. Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994; 21 (3): 349-358.
53. Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85 (2): 95-111.
54. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in

- locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (7): 1458-1464.
55. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, Kocher M, Eich HT, Dietz A, Flentje M, Rudat V, Volling P, Schroeder M, Eckel HE. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64 (5): 1308-1316.