

IV. CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Lucian Miron

Aspecte generale

Cancerale capului și gâtului includ neoplaziile sferei oto-rino-laringologice (ORL) și reprezintă o varietate largă de boli maligne cu originea în celulele mucoasei tractului aero-digestiv superior [1].

TABEL 4-1. Subsediile anatomice ale neoplasmelor capului și gâtului

Buze	Baza limbii	Limbă mobilă
Gingii	Planșeu bucal	Palat
Cavitate orală	Parotidă	Glande salivare mari
Amigdale	Orofaringe	Rinofaringe
Sinus piriform	Hipofaringe	Inel Waldayer
Cavitate nazală	Sinus nazal	Glota
Supraglotă	Laringe	Ureche mijlocie

EPIDEMIOLOGIE

Cancerale ORL reprezintă 10-15% din totalitatea neoplaziilor și determină 4-5% dintre toate decesele prin cancer. Incidența brută în țările Uniunii Europene este de 34,6 cazuri/100.000 locuitori/an și mortalitate de 13,7 cazuri/100.000 locuitori/an.

Majoritatea pacienților sunt mai vârstnici de 50 ani iar incidența crește cu vârsta; raportul bărbați femei este de 2,5:1 [2].

ETIOLOGIE

- *Fumatul* crește riscul de cancer ORL de 5-25 de ori.
- *Consumul de alcooluri tari* crește riscul cancerelor ORL de 2-6 ori.
 - Împreună, fumatul și alcoolul cresc riscul de 15-40 de ori față de populația generală.
- *Alți factori*: imunosupresia, infecții virale (HPV, EBV – cancer de nazofaringe), expunerea solară prelungită (cancer de buze), ocupaționali (nichel – cancer de nazofaringe și etmoid, radiu – cancer de antrum nazal, ioperită – cancer de sfenoid, crom – cancer de sinusuri și nazofaringe, rumeguș – cancer de etmoid), radiațiile (cancer de tiroidă și glande salivare), deficitul de vitamina A și marijuana [3].

Conceptul cancerizării în câmp presupune expunerea prelungită a mucoasei orale și faringiene la carcinogeni, ceea ce favorizează apariția și dezvoltarea anomaliilor multifocale ale mucoasei. Există un risc de 2-6% pe an de apariție a unei a doua neoplazii de sferă ORL, sincronă sau metacronă; aceasta se va dezvolta la circa 20-40% dintre supraviețuitorii cancerelor ORL.

EVOLUȚIE

Majoritatea cancerelor ORL se extind prin invazia țesuturilor adiacente și metastaze în ganglionii loco-regionali latero-cervicali; metastazele la distanță sunt rare [3].

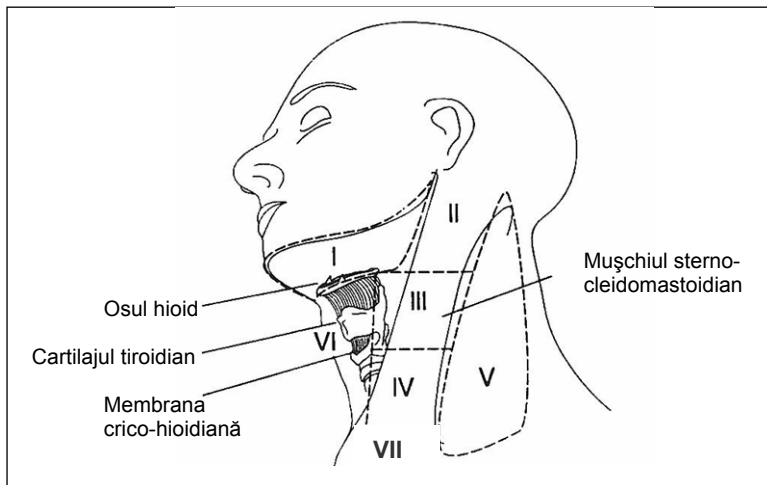
Circa 34% din cancerele orale și faringiene sunt localizate, 46% sunt local-avansate și 10% se prezintă ca boală metastatică [4].

Specificul drenajului limfatic (sistematic și previzibil) împarte regiunea anatomică a capului și gâtului în mai multe nivele. Cunoașterea regiunilor de drenaj este importantă pentru localizarea tumorii primare, mai ales în prezența adenopatiilor cervicale cu punct de plecare neprecizat, precum și în planificarea extensiei rezecției gâtului (Fig. 1). Aceste nivele sunt următoarele [5]:

- *nivelul I* – ganglionii submentonieri și submandibulari;
- *nivelul II* – ganglionii jugulari superiori, de la ramul superior al mandibulei la bifurcația carotidei, și posterior la marginea posterioară a mușchiului sternocleidomastoidian;
- *nivelul III* – ganglionii jugulari mijlocii, aflați în regiunea delimitată superior de osul hioid, și inferior de cartilajul cricoid;
- *nivelul IV* – ganglionii jugulari inferiori, din aria delimitată superior de cartilajul cricoid până la marginea superioară a claviculei;
- *nivelul V* – ganglionii localizați în triunghiul posterior delimitat anterior de mușchiul sternocleidomastoidian, posterior de mușchiul trapez și inferior de claviculă;
- *nivelul VI* – ganglionii din compartimentul delimitat superior de osul hioid până la marginea superioară a manubriului sternal inferior;

De notat că metastazele sunt rare la acest nivel în absența metastazelor în regiunile centrale.

- *nivelul VII* – ganglionii localizați inferior de marginea suprasternală în mediastinul superior.



după AJCC Cancer Staging Manual, 2002

FIGURA 4-1. Nivelele de localizare a ganglionilor sferei ORL

DIAGNOSTIC

Examen clinic

Anamneza include:

- istoricul de cancer familial;
- istoricul fumatului (număr de pachete/an, durată, status actual);
- consumul de alcool (cantitate și tip de băuturi);
- evidențierea altor factori de risc [8].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Simptomele variază în funcție de localizarea tumorală:

- cavitate bucală: glosodinie, senzație de corp străin determinată de o tumefacție/ mică ulceracție ce sângerează în cursul traumatismelor minore;
- orofaringe: odinofagie;
- hipofaringe: disfagie progresivă (inițial intermitentă, ulterior permanentă);
- nazofaringe: pareză de nervi cranieni (frecvent); disfonie, disfagie, otalgie;
- laringe: disfonie, dispnee, spute hemoptice [7].

Examenul fizic va include:

- inspecția atentă a pielii scalpului, urechilor, nasului și buzelor; palparea regiunii latero-cervicale, cavității orale, cercetarea capacității de deschidere a gurii (trismus), palparea bimanuală a limbii și evaluarea mobilității acesteia, palparea planșeului bucal; examinarea atentă a nervilor cranieni;
- examenul ORL endoscopic (rinoscopie anterioară și posterioară, laringoscopie directă sau indirectă, etc.):
 - vizualizează cavitatea orală/ nazală, nazo-, oro- și hipofaringele, laringele, esofagul cervical și traheea proximală;
 - esențial în stabilirea prezenței și extensiei tumorii, necesar pentru planificarea terapiei.

Investigații imagistice (de stadializare):

- Radiografia pulmonară.
- Ecografia de părți moi a capului și gâtului (anumite cazuri).
- *Examenul CT* – recomandat pentru evaluarea adenopatiilor metastatice.
- *Examenul IRM* – poate completa examenul CT.
- *Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)* – utilizată tot mai frecvent pentru depistarea tumorilor inaparente la CT / restanțelor tumorale postoperatorii [2,9].

Examen histologic

Când sunt prezente adenopatiile latero-cervicale, sediul primar ORL poate fi diagnosticat și biopsiat la aproximativ 80% dintre pacienți. În restul cazurilor, se recomandă biopsia ganglionară [2,6].

- Se va efectua biopsia cu ac fin a adenopatiei (sensibilitate și specificitate de aproape 99%), deoarece biopsia chirurgicală deschisă poate fi detrimentală pentru controlul local, crește diseminarea la distanță și scade supraviețuirea.

90-95% dintre cancerelor ORL sunt carcinoame epidermoide cu grade diferite de diferențiere; adenocarcinomul sau carcinomul limfoepitelial se întâlnesc extrem de rar. Carcinoamele mixte, adenoid-chistice și muco-epidermoide provin în general din glandele salivare [5,6].

STADIALIZARE

În 2002, sistemul TNM a fost revizuit de către AJCC/UICC pentru a reflecta noile date privind stadializarea, strategiile terapeutice și aprecierea rezultatelor în cancerelor ORL.

- Clasificarea N pentru adenopatiile latero-cervicale este comună pentru toate localizările, cu excepția cancerelor nazofaringelui
- Stadiul IV este divizat în trei grupe: boala avansată dar rezecabilă (IVA), boala local avansată nerezecabilă (IVB) și boala metastatică (IVC) [10,11].

Pacienții cu *boală nerezecabilă* prezintă un prognostic nefavorabil, cu supraviețuire de mai puțin de 25% după chimio-radioterapia definitivă. Există diferite definiții ale bolii nerezecabile, dar cel mai frecvent sunt utilizate **criteriile Aldestein** [12]:

- *Hipofaringe*: extensie dincolo de linia mediană a peretelui posterior faringian sau fixare la spina cervicală.
- *Laringe*: extensie directă la mușchi înconjurători/ piele, sau > 3 cm din extensia subglotică.
- *Cavitate orală*: extensie atât de mare, încât reconstrucția funcțională nu este posibilă.
- *Baza limbii*: extensie la baza limbii sau refuzul pacientului de a accepta glosectomia totală recomandată.
- *Amigdală*: extensie la regiunea pterigoidiană (exprimată clinic prin prezența trismusului) sau dincolo de linia mediană a peretelui posterior faringian sau direct în țesuturile moi ale gâtului.
- *Adenopatii cervicale fixate* la vasele gâtului (carotidă), mastoidă, baza craniului sau coloana vertebrală cervicală.

TABEL 4-2. Stadializarea generală a cancerelor ORL (exc.: cancerul de nazofaringe).

T (tumora primară)

Tx	tumora primară nu poate fi evaluată
To	fără evidența tumorii primare
Tis	carcinom <i>in situ</i>
T1	tumoră < 2 cm în diametrul maxim
T2	tumoră > 2 cm, dar < 4 cm în diametrul maxim
T3	tumoră > 4 cm în diametrul maxim
T4	tumora invadează structurile adiacente, definite în funcție de sediul anatomic

N (adenopatiile loco-regionale)

Nx	invazia în ganglionii regionali nu poate fi determinată
No	fără metastaze în ganglionii regionali
N1	metastaze într-un singur ganglion homolateral, cu dimensiuni ≤ 3 cm
N2	metastaze în ganglionii homolaterali, cu dimensiuni > 3 cm, dar < 6 cm, sau adenopatii bilaterale sau controlaterale < 6 cm în dimensiunile maxime
N2a	metastaze într-un singur ganglion homolateral, dar < 6 cm
N2b	metastaze multiple în ganglionii homolaterali, dar nici unul > 6 cm
N2c	metastaze în ganglionii bilaterali sau controlaterali, dar nici unul > 6 cm
N3	metastaze în ganglionii homo- sau controlaterali sau bilaterale, cu dimensiuni > 6 cm

M (metastazele la distanță)

Mo	absența metastazelor la distanță
M1	cu prezența metastazelor la distanță

Gruparea pe stadii

Stadiul 0	Tis	No	Mo
Stadiul I	T1	No	Mo
Stadiul II	T2	No	Mo
Stadiul III	T1-2	N1	Mo
	T3	No-1	Mo
Stadiul IVA	T1-3	N2	Mo
	T4a	No-2	Mo
Stadiul IVB	Orice T	N3	Mo
	T4b	orice N	Mo
Stadiul IVC	Orice T	Orice N	M1

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

PROGNOSTIC

Fără tratament, supraviețuirea mediană este de circa 4 luni.

- Cel mai important factor prognostic al cancerelor ORL este stadiul bolii la momentul diagnosticului. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul I depășește 80%, dar se reduce la 40% în stadiile III-IV. Prezența adenopatiilor palpabile la nivelul gâtului scade supraviețuirea cu 50%, la aceeași dimensiune a tumorii (T).
- Gradul de diferențiere (G) prezintă o importanță prognostică mai redusă.
- Un factor major de risc este existența unui cancer ORL în antecedente. După 3 ani, dezvoltarea unui nou cancer (plămân, altă localizare ORL) devine principala cauză de morbiditate și mortalitate [2,14].
- Continuarea fumatului și consumului de alcool crește expunerea la carcinogeni și scade toleranța la tratament.
- Cu excepția carcinoamelor nazofaringiene și de glande salivare, majoritatea recidivelor survin în primii 2-3 ani după tratament [13].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul cancerelor ORL este complex, alegerea modalităților terapeutice depinzând de stadiul și sediul bolii, preferința pacienților și rezultatul funcțional [12].

În general, chirurgia sau radioterapia singure sunt suficiente la pacienții cu cancer ORL în stadiul I sau II, pentru majoritatea sediilor.

Pentru mai mult de 60% dintre pacienții cu boală local avansată (stadiul III și IV cu Mo) se recomandă combinarea acestor două opțiuni.

Chimioterapia este în general rezervată pacienților cu boală metastatică sau recidivată [2,3,4,5,13].

Tratamentul loco-regional: Chirurgia

Chirurgia reprezintă principala modalitate de tratament al cancerelor ORL.

- Procedura presupune excizia tumorii primare și a extensiei loco-regionale (invazie locală, adenopatii).

La nivelul tumorii primare, exereza trebuie să fie completă, cu margini de siguranță oncologică de mai mulți milimetri în toate direcțiile. Acest deziderat este relativ simplu de îndeplinit în cazul tumorilor de mici dimensiuni, dar nu poate fi obținut la tumorile extinse decât cu prețul unor dilacerări importante, ce vor necesita intervenții reparatorii (chirurgie plastică) în același timp operator sau ulterior, pentru un rezultat cosmetic acceptabil și menținerea funcției [3,4,5].

Tratamentul loco-regional: Radioterapia

Radioterapia (RT) este la fel de eficace ca și chirurgia ca modalitate unică de tratament în stadiile inițiale de cancer ORL (ex. T1-2).

Alegerea tratamentului în aceste stadii depinde de calitatea vieții, rezultatele cosmetice și opțiunile terapeutice disponibile în caz de recidivă.

În tumorile local avansate (ex. T3-4), RT trebuie asociată cu chirurgia. În general RT *postoperatorie* este de preferat RT *preoperatorii* (control local superior și creștere minimă a supraviețuirii) [11].

Radioterapia postoperatorie

- **Indicații** – pacienții cu risc crescut de recidivă:
 - tumori T4, margini de rezecție înguste (< 5 mm) sau pozitive;
 - invazie perilimfatică sau perivasculară.
 - adenopatii multiple sau voluminoase și/sau cu invazie extracapsulară [14].
- **Tehnică:** mare varietate de tipuri de fracționare – DT medii de la 50 Gy/3 săptămâni până la 70 Gy/7 săptămâni (standard = 1.8-2.0 Gy/zi x 5 zile):
 - Studiile randomizate privind RT hiperfracționată accelerată ca modalitate primară de tratament în boala local-avansată au demonstrat creșterea controlului local, dar fără sau doar cu o creștere minimă a supraviețuirii.
 - Tipurile de RT (doză, fracționare, indicațiile de brahiterapie) variază în funcție de localizarea specifică și de tipul de RT (definitivă sau adjuvantă).
- **Rezultate:** reducerea ratei recidivelor loco-regionale pentru tumorile cu risc de recidivă crescut, de la aproximativ 50% la 15%.

Progresele actuale RT au impus tehnici de iradiere superioare, ce permit o mai mare precizie în administrarea tratamentului. Tehnicile conformaționale și *Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)* permit astăzi o iradiere adaptată la volumele-țintă, cu protecția mai bună a țesuturilor din jur (dar cu cât etalarea este mai scurtă, cu atât sunt mai intense reacțiile acute). Ratele de control ale tumorii sunt identice cu cele obținute prin RT convențională [12,13,14].

Radioterapia preoperatorie

- **Indicații:** pacienții cu tumori ORL local avansate la limita rezecabilității, precum cele cu adenopatii latero-cervicale fixe; permite adesea excizia unor tumori considerate inițial nerezecabile;
- **Tehnică:** DT 40-50Gy/4-5 săptămâni;
- **Rezultate:** procentul recidivelor loco-regionale este mai mare decât după RT postoperatorie [9,11].

Radioterapia definitivă

Se recomandă în:

- tumora primară și masele tumorale ganglionare nerezecabile – DT \geq 70 Gy (2 Gy/zi);
- stațiile ganglionare cu risc scăzut de invazie – DT \geq 50 Gy (2 Gy/zi).

Tratamentul sistemic: Chimioterapia

Cancerle sferei ORL nu fac parte din categoria neoplaziilor pentru care chimioterapia citotoxică poate să obțină vindecarea; în formele local avansate se poate obține doar ameliorarea supraviețuirii, în asociație cu chirurgia sau radioterapia.

Citostatice active: cisplatin (RR=30%), metotrexat (RR=30%), bleomicin (RR=30%), 5-fluorouracil (RR=15%), vincristin (RR=20%), ifosfamid (RR=15-30%), carboplatin (RR=15-30%), paclitaxel și gemcitabină [6].

Ratele de răspuns globale depășesc rar 30-35%, iar supraviețuirea la 1 an este < 30%.

Chimioterapia cancerelor ORL poate prezenta indicații de neoadjuvantă, adjuvantă (?), paliativă și concomitentă cu radioterapia [15].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

TABEL 4-3. Protocoale de chimioterapie recomandate în cancerelor sferei ORL [6]

Neoadjuvanță (inducție) ± concomitență:

PF

Cisplatin	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1
5-Fluorouracil	1000 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 1-5

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

GC

Gemcitabină	1000 mg/m ²	I.V.	zilele 1,8
Cisplatin	75 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

TPF

Docetaxel	75 mg/m ²	I.V.	ziua 1
Cisplatin	100mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1
5-Fluorouracil	1000 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 1-5

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

Paliția bolii recidivate:

PF

Cisplatin	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1
5-Fluorouracil	1000 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 1-4

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

PDC

Paclitaxel	175 mg/m ²	I.V. (perfuzie 3h)	ziua 1	și
Cisplatin	75 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1	sau
Carboplatin	AUC 5 (300 mg/m ²)	I.V.	ziua 1	

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

DP

Docetaxel	75 mg/m ²	I.V. (perfuzie 1h)	ziua 1
Cisplatin	75 mg/m ²	I.V. (perfuzie 3h)	ziua 1

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

DFC

Docetaxel	75 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	zilele 1,8,15
5-Fluorouracil	2600 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 1,8,15
Carboplatin	AUC 5 (300 mg/m ²)	I.V.	ziua 1

Se repetă la fiecare 3 săptămâni (3 cicluri).

PCF

Paclitaxel	175 mg/m ²	I.V. (perfuzie 3h)	ziua 1
Cisplatin	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	ziua 2
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 2-6

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

TIC/ TIP

Paclitaxel	175 mg/m ²	I.V. (perfuzie 3h)	ziua 1	și
Ifosamidă	1000 mg/m ²	I.V. (perfuzie 2h)	zilele 1-3	și
MESNA	400 mg/m ²	I.V. înainte de ifosamidă		
	200 mg/m ²	I.V. la 4h după ifosamidă		
Carboplatin	AUC 6	I.V. (perfuzie 30')	ziua 1	sau
Cisplatin	60 mg/m ²	I.V.	ziua 1	

Se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Paliția bolii metastatice:

PF (vezi mai sus)

PFL

Cisplatin	25 mg/m ²	I.V.	zilele 1-5
5-Fluorouracil	800 mg/m ²	I.V. (perfuzie 24h)	zilele 2-6
Leucovorin	500 mg/m ²	I.V.	zilele 2-6

Se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Paliția la pacienții cu status de performanță depreciat:**Metotrexat monoterapie**

Metotrexat	50 mg/m ²	P.O.	zilele 1,(8),15
------------	----------------------	------	-----------------

În caz de mucozită severă se va administra:

Leucovorin	15 mg	P.O. la 24h după MTX (4 doze unice la fiecare 6h)	
------------	-------	---------------------------------------------------	--

► **Chimioterapia de inducție (primară, neoadjuvantă)**

Tratamentul „standard” pentru pacienții cu tumori local avansate (stadiile III-IV) a fost chirurgia urmată de radioterapie. În ciuda rezecției chirurgicale adecvate, cu margini negative, și a radioterapiei adjuvante (pentru a reduce incidența recidivelor locale), ratele de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu cancer ORL local avansat rămâneau în jur de 30%. Chimioterapia (CHT) de inducție a fost preconizată în scopul ameliorării rezultatelor, reprezentând cea mai importantă modificare în terapia carcinoamelor local avansate ale sferei ORL în ultimii 30 de ani [17].

După două decenii de experiență se pot formula următoarele concluzii asupra utilizării CHT de inducție în cancerul ORL:

- nu demonstrează diferențe semnificative statistic în ameliorarea supraviețuirii generale comparativ cu chirurgia sau radioterapia singură;
- determină creșterea RR de la 70% la 90% din cazuri (răspunsuri complete de la 20% la 50%) la pacienții tratați cu regimuri pe bază de cisplatin; răspunsul patologic complet poate fi documentat la 25-60% dintre pacienții cu răspuns clinic complet, aceștia fiind singurii care prezintă și un avantaj de supraviețuire;
- poate determina creșterea procentelor de conservare a organului, este un factor predictiv de răspuns la radioterapia ulterioară și poate ameliora calitatea vieții;
- frecvența metastazelor la distanță (expresia eșecului terapiei) este mai scăzută [19].

► **Chimio-radioterapia concomitentă**

Chimio-radioterapia este considerată „standardul de aur” la pacienții cu forme local avansate de cancer ORL rezecabile, particular la pacienții cu cancer laringiene. Asocierea va fi rezervată pacienților cu risc crescut (marginii de rezecție histologic pozitive sau foarte apropiate de tumoră, ≥ 2 ganglioni invadați sau extensie tumorală extracapsulară) cu stare generală bună, care sunt informați și acceptă toxicitatea secundară posibil severă [2,3,9].

- determină rate de răspuns (RR) de 65-70%, creșterea intervalului liber de boală și un beneficiu de supraviețuire la 5 ani de 8% [18];
- crește considerabil toxicitatea acută și tardivă, inclusiv rata deceselor asociate la 1% dintre pacienți (studiul MACH-NC);
- strategia actuală: CHT de inducție (regim PF/PFL, 2-3 cicluri) → RT concomitentă cu cisplatin/ carboplatin monoterapie; asocierea de taxani (în special docetaxel: regimul TPF) determină un beneficiu confirmat de supraviețuire [18,20].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Cisplatin este considerat actual citostaticul de elecție pentru asocierea concomitentă cu radioterapia la pacienții cu cancer ale sferei ORL, în unul din următoarele regimuri:

- *high-dose*: Cisplatin 100 mg/m² I.V., 3 cicluri la fiecare 3 săptămâni;
- săptămânal: Cisplatin 40 mg/m² I.V. săptămânal;
- în perfuzie continuă: Cisplatin 40 mg/m² + 5-FU 600 mg/m²/zi I.V. perfuzie continuă, săptămânile 1-6 de RT, și ulterior alte 2 cicluri.

Ultimele 2 protocoale au fost descrise ca „bine tolerate” [22].

Carboplatin prezintă aceleași proprietăți radiosensibilizante și obține RR similare cu asocierea cisplatin–RT, dar cu un profil toxic diferit. O modalitate atractivă este administrarea de carboplatin 100 mg/m² (AUC 1.5) I.V. săptămânal [15].

Gemcitabina asociată cu RT determină RR crescute, dar și o creștere apreciabilă a toxicității secundare, în special mucozita și stenoza esofagiană.

Taxanii singuri sau asociați cu alți agenți concomitent cu RT determină RR de 65%, dar efectele secundare, în special mucozita, sunt problematice.

► *Chimioterapia adjuvantă*

Pacienții cu risc redus (marginii de rezecție tumorală negative, stadii No-1, fără extensie extracapsulară) nu beneficiază de chimioterapie adjuvantă [21].

Chimioterapia adjuvantă nu a demonstrat avantaje confirmate în termenii oncologiei bazate pe dovezi [22].

► *Chimioterapia paliativă*

În cancerele ORL recidivate/ metastatice este rezonabil a se rezerva chimioterapia, în general, pacienților cu stare generală bună, cu leziuni măsurabile în progresie, simptomatice, care solicită un tratament (fără a se neglija asocierea unei terapii simptomatice: corticoizi, antibiotice, analgice, dietetice).

Prognosticul pacienților cu boala recidivată ce nu mai pot fi tratați chirurgical/ radioterapic și al celor cu boala metastatică la distanță rămâne nefavorabil în ciuda tratamentului chimioterapic paliativ [23].

- RR obținute sunt mediocre (15-30%), iar durata răspunsului este de 3-5 luni; supraviețuirea este puțin modificată, cu prețul unei toxicități crescute.

Cele mai studiate citostatice sunt: metotrexat, cisplatin, 5-fluorouracil și bleomicin, și mai recent taxanii, gemcitabina, alcaloizii de Vinca, inhibitorii de topoizomerază I și ifosfamida (Tabel 2). Deși determină RR mai crescute decât monoterapia, asocierile citostatice nu ameliorează supraviețuirea.

- *Metotrexat (MTX)* P.O. monoterapie este considerat tratament de referință în literatura anglo-saxonă: în cazurile de recidivă locală inaccessibilă chirurgical, după terapia de inducție fără MTX, la pacienți vârstnici, cu neuropatii periferice (exclud tratamentul cu cisplatin sau taxani) sau care refuză CHT pe bază de cisplatin sau taxani, cu complianță și posibilități de urmărire mai reduse, cu stare generală depreciată sau cu evoluție metastatică (supraviețuire 6 luni). Este un tratament bine tolerat, ce poate fi administrat în regim ambulator, determinând RR de 10-20%.
- *Pemetrexed (Alimta®)* 500 mg/m², un nou antimetabolit antifolic cu țintă multiplă, utilizat în tratamentul cancerelor ORL recidivate/ metastatice, determină RR de 26%, cu durată mediană de 3,8 luni, și o supraviețuire mediană de 6,4 luni (rezultate asemănătoare cu cele ale agenților utilizați actual) [23].

- *Capecitabina (Xeloda®)* prezintă activitate redusă în monoterapia cancerelor ORL recidivate; totuși, un studiu de fază I, recent publicat, demonstrează că terapia paliativă cu asocierea capecitabină–cisplatin este fezabilă și cu activitate moderată (RR 41.2%, cu o durată mediană de 8 luni, timp median până la progresie de 5,5 luni și supraviețuire mediană de 7,3 luni).

Tratamentul sistemic: Noi terapii moleculare

Mai mulți agenți biologici au demonstrat rezultate promițătoare în cancerele ORL, în studii de fază II.

- Receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) este exprimat la 60% din pacienții cu carcinoame epidermoide ale sferei ORL [25].

Gefitinib (Iressa®) este o moleculă mică ce inhibă tirozinkinaza EGFR prin legarea competitivă la site-ul adozin-5-trifosfat (ATP). Produce efecte supraaditive și facilitează efectele antitumorale ale unor citostatice (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, paclitaxel, docetaxel, etoposid, topotecan, raltitrexed și doxorubicin) în diverse tipuri de neoplazii, rezultând regresia completă a tumorilor xenogefate.

Într-un studiu de fază II, gefitinib 500 mg/zi în administrare continuă a obținut RR de 10.6% și un control local (RC+RP+BS) de 53%, cu rash și diaree ca unice simptome secundare. O observație interesantă a acestui studiu a fost aceea că toxicitatea cutanată este un factor predictiv al răspunsului favorabil la tratament.

Erlotinib (Tarceva®) este de asemenea o moleculă mică ce inhibă porțiunea tirozinkinazică a EGFR, utilizată în formele avansate/ metastatice de cancer ORL în doză de 150 mg/zi. Toxicitatea cutanată (*rash*) și diareea sunt cele mai frecvente toxicități. Nu a fost observată o corelație între expresia EGFR și răspunsul la tratamentul cu erlotinib.

Cetuximab (Erbix®) este un anticorp monoclonal himeric care se leagă competitiv de domeniul extracelular al EGFR prevenind legarea EGF și factorului TGF-alfa). Tratamentul standard presupune o doză de încărcare de 400 mg/m²/săptămână I.V., urmat de o doză de menținere de 250 mg/m²/săptămână I.V [26].

Cetuximab monoterapie determină rate de răspuns de circa 13% și controlul simptomelor la 46% din pacienții cu forme recidivate și/sau metastatice de boală care progresează după CHT cu derivați de platină. Răspunsurile sunt comparabile cu cele obținute prin asocierea cetuximab și combinații cu platină la acești pacienți [64].

Cetuximab a fost testat în studii de fază III (123 pacienți), în asociere cu cisplatin, vs. placebo. S-a demonstrat o ameliorare a RR, dar nu au fost observate diferențe în timpul de supraviețuire fără boală sau supraviețuirea generală față de placebo.

În asociație cu RT, cetuximab a demonstrat următoarele, comparativ cu RT singură: creșterea semnificativă a supraviețuirii mediane (49.0 vs. 29.33 luni), reducerea cu 26% a riscului de deces, creșterea duratei mediane a controlului loco-regional (24.4 vs. 14.9 luni), reducerea cu 32% a riscului de progresie [26].

Lapatinib, un alt anticorp monoclonal (anti-EGFR și anti-HER2/*neu*), a fost utilizat în studii de fază I.

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

- Calea reglatoare a proteasomilor controlează degradarea proteinelor, ciclul celular și apoptoza.

Bortezomib (Velcade®), un inhibitor proteasomic potent, a demonstrat o activitate citotoxică și de radiosensibilizare pe modelele preclinice de cancere ORL.

Un studiu cu doze în creștere de bortezomib și RT concomitentă la pacienții cu cancere ORL recidivate (candidați la reiradiere de salvare) este în curs de desfășurare, iar datele preliminare indică o activitate antitumorală promițătoare.

În concluzie, tratamentul formelor avansate de cancere ORL este o arie de intense cercetări. În ciuda introducerii noilor agenți citostatici, nu s-au obținut avantaje de supraviețuire și indexul terapeutic rămâne nefavorabil.

Există argumente serioase privind terapiile moleculare în cancerele ORL; în special EGFR pare a fi o țintă atractivă pentru tentativele terapeutice [27].

Tratamentul simptomatic și de susținere

Principalele probleme de îngrijire a pacienților cu cancere ORL sunt:

- *durerea* (în tumori compresive / invazive): antalgice;
- *mucozitele* (în special în situațiile de utilizare concomitentă a CHT și RT): modificatori de pH, eventual antifungice;
- *nefro-/ototoxicitatea* (pacienți tratați cu protocoale pe bază de cisplatin): neurotrofice;
- *xerostomia* (după RT capului și gâtului): pilocarpină, preparate de salivă artificială;
- *tulburările de nutriție* (disfagia, pierderea ponderală și cașexia): suport nutrițional, posibil gastrostomă [2,11].

Recomandări ESMO 2005/2007:

Planul de tratament

„Trebuie stabilit un plan terapeutic individual pluridisciplinar, în funcție de statusul de performanță al pacientului. Statusul nutrițional al pacienților trebuie corectat și menținut. Reabilitarea dentiției și igiena orală exemplară sunt indicate înaintea radioterapiei.

Tumori rezecabile

Tratamentul standard actual în tumorile ORL depinde de localizarea tumorii primare și de extensia (stadiul) bolii.

În stadiile precoce (I-II), opțiunile terapeutice sunt chirurgia sau radioterapia (externă sau brahiterapia), cu rezultate similare în controlul loco-regional. Totuși, aceste date sunt bazate numai pe studii retrospective.

Opțiunile terapeutice standard în tumorile avansate rezecabile sunt chirurgia cu radioterapie postoperatorie sau chimio-radioterapie postoperatorie cu cisplatin la pacienții cu factori de risc crescut (extensie extracapsulară și rezecție R1) (I,A).

Chimioterapia neoadjuvantă urmată de radioterapie permite conservarea organului la pacienții cu cancere laringiene și hipofaringe avansate care ar fi fost altfel candidați la laringectomie totală (I,A). Această modalitate de tratament nu prezintă un impact asupra supraviețuirii fără boală sau a supraviețuirii generale (I,A). Într-un studiu randomizat, chimio-radioterapia determină rate mai crescute de conservare a laringelui. Rolul CHT de inducție a fost reconsiderat odată cu evaluarea asociațiilor de taxani-cisplatin.

Tumori nerezecabile

Este recomandată chimio-radioterapia, care este superioară radioterapiei singure în termenii ratelor de răspuns, supraviețuirii generale și a supraviețuirii fără boală, deși cu prețul unei toxicități crescute (I,A). Regimurile bazate pe cisplatin rămân standard pentru chimio-radioterapia concomitentă.

Radioterapia administrată concomitent cu cetuximab a demonstrat un avantaj de supraviețuire față de radioterapia singură (studiu ce a inclus atât pacienți cu tumori rezecabile cât și cu tumori nerezecabile).

Chimioterapia de inducție urmată de radioterapie nu a demonstrat un beneficiu comparativ cu radioterapia singură (studiu randomizat). Totuși, într-un alt studiu cu urmărire pe termen lung, chimioterapia pe termen lung a determinat un beneficiu de supraviețuire la pacienții cu tumori nerezecabile. Studiile recente cu CHT neoadjuvantă utilizând regimuri cu taxani-platină au demonstrat o ameliorare a supraviețuirii.

Recidiva loco-regională și boala metastatică

Pentru majoritatea pacienților, chimioterapia paliativă este opțiunea standard. Administrarea de metotrexat săptămânal poate fi considerată o opțiune acceptabilă (I,B). Deși asociațiile de chimioterapie (cisplatin, 5-fluorouracil sau taxanii) determină rate mai crescute de răspuns decât monochimioterapia cu metotrexat, nu au demonstrat un beneficiu de supraviețuire (II,B)” [2,66].

URMĂRIRE

Modalitățile de urmărire post-terapeutică optimă a pacienților cu cancere ORL nu sunt clare. Scopul urmăririi este depistarea precoce a recidivei regionale/ metastazelor.

Pacienții cu cancere ale sferei ORL tratați cu intenție curativă trebuie urmăriți prin examene clinice la fiecare 1-3 luni, în primul an după tratament, la 2-4 luni în anul 2, la 3-6 luni în anii 3-5 și la fiecare 6-12 luni ulterior.

Rezultatele examinării fizice vor orienta spre alte investigații: radiografia toracică (controversată!), ecografia abdominală, examenul CT/ IRM, scintigrafia osoasă, examinările endoscopice ORL cu biopsii din regiunile suspecte. În cazul în care glanda a fost inclusă în câmpul de iradiere, se recomandă evaluarea periodică a funcției tiroidiene (TSH, T3, T4) la intervale de 1, 2 și 5 ani [2].

Prevalența crescută a abuzului de alcool și fumat la acești pacienți creează premisele dezvoltării celei de a doua neoplazii și altor boli asociate (cardiovasculare, hepatice).

Cancerle cavității orale

DIAGNOSTIC

Elementele esențiale pentru diagnostic sunt:

- ulceratie sau nodul infiltrativ la nivelul suprafeței mucoaselor, adesea asociate cu durere și sângerare minimă;
- adenopatii submandibulare și/sau latero-cervicale (frecvență variabilă în funcție de localizare).

În fazele avansate se constată 4 aspecte principale [3]:

- formele vegetante (15-20%)
- formele ulcerate pure (20-25%)
- formele infiltrante pure (10-15%)
- forma mixtă (40-60%)

STADIALIZARE

Clasificarea pe stadii clinice cea mai frecvent utilizată este aceea TNM propusă de AJCC/UICC în 2002 (Tabel 1) [28].

CANCERELE DE BUZĂ INFERIOARĂ

Cancerle buzelor (CB) survin la nivelul suprafeței „roșului buzelor” (*vermillon*) (95% din cazuri) și mucoasei propriu-zise, marea majoritate fiind carcinoame epidermoide. Pot prezenta aspecte clinice diverse, de la eritem până la mase tumorale vegetante, ulcerate, cu distrucție osoasă sau musculară [5].

PRINCIPII DE TRATAMENT

În tumorile de mici dimensiuni (stadiile I, II și III), chirurgia și RT determină rezultate echivalente, alegerea metodei de tratament depinzând de rezultatele cosmetice scontate și de rezultatele funcționale. În caz de invazie a comisurii se preferă RT (mai avantajoasă decât chirurgia). Dacă există distrucție osoasă sau pierdere substanțială de țesut normal, se preferă chirurgia cu reconstrucție.

- În stadii precoce, CB poate fi vindecat prin: intervenție chirurgicală limitată, radioterapie (RT) sau microchirurgie (metoda Mohs).
- Leucoplazie severă, displazie și carcinom *in situ*: *vermiclectomie*.
- Tis și T1 (< 1 cm): *radioterapie* (RT externă, brahiterapie, aplicare de izotopi pe suprafață, implant) sau *chirurgie* (rezeție minimală) – ambele sunt eficace.
- T1-4 (> 1 cm): *radioterapie* – obține rezultate cosmetice și funcționale mai bune decât chirurgia, dacă nu există distrucția tisulară de vecinătate.
- În CB local avansate rezecabile (stadiile III și IV cu Mo), este indicată chirurgia urmată de RT, sau RT definitivă cu sau fără CHT (la pacienții cu boală rezecabilă în orice stadiu cu risc medical sau chirurgical, respectiv în funcție de preferința pacientului, rezultatul cosmetic și toxicitatea tratamentului) [3,9].
- CB de dimensiuni mari sau cu diferențiere redusă: *radioterapie*.
- Adenopatii submandibulare, submentoniere și subdigastrice prezente: *rezeție chirurgicală cu limfadenectomie*.

Recidivele survin în funcție de dimensiunile tumorii și extensie, putând fi locale (10% din cazuri) sau ganglionare (< 10% din cazuri dacă stadiul inițial a fost No, 45% dacă existau adenopatii palpabile și voluminoase la momentul diagnosticului) [29].

- Recidiva ganglionară poate fi controlată prin limfadenectomie extinsă (disecția largă a gâtului).

CANCERELE LIMBII

Canceralele limbii (CL) sunt reprezentate în 75% din cazuri de carcinoame ale porțiunii mobile a limbii (2/3 anterioare). Vârsta medie de debut este de 60 ani. Incidența este mai crescută la bărbați (raport M/F = 3:1) [32].

PRINCIPII DE TRATAMENT

În leziunile de mici dimensiuni ale porțiunii mobile a limbii se recomandă excizia largă locală ce se poate efectua trans-oral.

În leziunile mai mari de T1 (> 2 cm), atât chirurgia cât și RT determină rezultate acceptabile. Se recurge fie la brahiterapie singură (implante interstițiale) fie la asociația cu radioterapia externă. În tumorile T2 cu infiltrare minimă se preferă RT pentru a conserva funcția organului. Chirurgia este rezervată pacienților cu recidivă după RT. Limfadenectomia cervicală profundă poate fi luată în considerare când a fost utilizată anterior brahiterapia primară.

În tumorile profund infiltrative cele mai bune opțiuni sunt: chirurgia, RT sau asociația acestora. În stadiul IV, opțiunea terapeutică este RT paliativă; la anumiți pacienți se poate discuta chirurgia (glosectomie totală ± laringectomie) cu RT postoperatorie. Ratele de răspuns la RT sunt de 80% (T1), 65-70% (T2), și respectiv 25% (T3) [34].

- În tumorile mici (< 1 cm), opțiunile terapeutice cuprind: *rezeția chirurgicală* cu închidere primară, *brahiterapia interstițială*, *RT externă* (rareori utilizată).
- În tumorile T1 sau T2, decizia terapeutică poate implica: *rezeția chirurgicală* (dacă mutilarea este minimă), *RT externă* sau *brahiterapia interstițială* (în funcție de opțiunea pacientului, statusul funcțional, factori psihosociali).
- Tumorile extinse vor face obiectul unei *rezeții chirurgicale* (preferabilă când mandibula este invadată de tumoră, în carcinoamele verucoase, la pacienți necooperanți), urmată de *iradiere postoperatorie*, sau al *RT externe definitive*.

CANCERELE PLANȘEI BUCAL

Canceralele planșei bucal (CPB) reprezintă aproximativ 15% din totalitatea cancerelor cavității orale. Circa 80% din pacienții cu CPB sunt de sex masculin (raport M/F = 3:1), dar incidența la sexul feminin este în creștere. 2/3 din pacienți sunt mari fumători și 50% sunt alcoolici.

Majoritatea leziunilor sunt carcinoame epidermoide moderat sau bine diferențiate, cu aspect macroscopic exofitic. Diseminarea pe cale limfatică determină adenopatii submandibulare, ganglionii lanțului jugular fiind invadați numai în stadiile avansate. Semnele de prognostic nefavorabil includ: afectarea limbii, a mandibulei și extensia dincolo de cavitatea orală [34].

Aproximativ 40% dintre pacienții cu cancer de planșeu lingual pot fi vindecați. Circa 20% dintre aceștia vor prezenta o a doua tumoră primară (50% tot în sfera ORL) [35].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

PRINCIPII DE TRATAMENT

- Chirurgia reprezintă tratamentul de elecție în tumorile T1-2 (<2 cm) superficiale (afectează numai mucoasa); un obstacol major în calea unei excizii corecte îl constituie mandibula.
- Din acest motiv, o alternativă în această situație o reprezintă RT externă (DT 60-70 Gy), cu rezultate comparabile cu intervenția chirurgicală. În tumorile de mici dimensiuni (<3 cm), fără aderență la osul maxilar, se indică brahiterapia interstițială, posibilă chiar și în cazul unei interesări linguale [14].
- În cancerele avansate (T2 >3 cm, T3-T4) este recomandată asocierea dintre RT externă (DT 30-40 Gy) sau brahiterapia interstițială și CHT.
- Rezecția chirurgicală completă ar necesita o intervenție “compozită”: rezecția mandibulei, inclusiv o glosectomie parțială, și disecția ganglionilor cervicali.
- Pentru cancerele ce invadează mandibula prin alveolele dentare, se poate recomanda mandibulectomie marginală (înlăturarea marginii osului, cu prezervarea continuității mandibulei) [30].
- Când tumora interesează țesutul osos sau este aderentă de planurile profunde, brahiterapia este contraindicată (nu pot fi tratate corect decât tumori < 3 cm) și este preferabilă chirurgia extinsă. Prezența adenopatiilor cervicale este de natură să grăbească începerea tratamentului chirurgical.
- RT postoperatorie va include și ariile ganglionare submentoniere, submandibulare și jugulo-carotidiene bilaterale. Dacă adenopatiile sunt fixe (> 5 cm), este de preferat RT preoperatorie [36].

CANCERELE GINGIEI

Diagnosticul clinic de leziune malignă a gingiei nu prezintă dificultăți, dar trebuie confirmat prin biopsie. De multe ori, pacienții remarcă apariția bolii cu ocazia unei extracții dentare sau prin nepotrivirea unei lucrări protetice dentare.

Debutul este sub forma unei microhemoragii spontane sau la masticăție, asociată unei otalgii reflexe și trismus în cazul extensiei posterioare a procesului neoplazic.

PRINCIPII DE TRATAMENT

- În tumorile limitate superficiale sau vegetante, RT poate determina vindecarea. Eventualele recidive vor fi tratate prin intervenții chirurgicale succesive [4].
- La pacienții cu T1, pot fi propuse intervenții chirurgicale conservatoare (rate de control 60%) [31].
- Dacă tumora este extinsă sau invazia osoasă este evidentă (clinic sau radiologic), terapia recomandată este cea chirurgicală, asociată cu RT postoperatorie [9,11].
- Când sunt prezente metastazele ganglionare, este necesară disecția ganglionară cervicală radicală sau conservatoare efectuată „în bloc”, când tumora primitivă este localizată inferior, și separat, când este situată superior.
- Limfadenectomia profilactică este indicată la pacienții în stadiile T2-T4 cu No, în toate cazurile în care se procedează la intervenția chirurgicală.

Cancerle orofaringelui

DIAGNOSTIC

Cancerle orofaringelui reprezintă circa 1% din totalitatea tumorilor maligne și aproximativ 15% din neoplaziile capului și gâtului (ORL).

Localizările tumorale posibile includ: baza limbii, regiunea amigdaliană (fosa și pilierii posteriori), palatul moale, pereții laterali faringieni între pliurile faringo-epigloteice și nazofaringe.

Elementele sugestive de diagnostic al cancerelor oro-faringelui sunt:

- odinofagie cu otalgie reflexă frecventă;
- mobilitatea redusă sau deviația limbii;
- prezența unei formațiuni vegetante, unei ulceratii sângerânde cu marginile dure sau unei infiltrații submucoase profundă de consistență dură;
- adenopatie laterocervicală în lanțul ganglionar jugular (nivelul II) [2,7].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul poate include chirurgia primară și radioterapia (RT) postoperatorie în tumorile mai mici, sau RT primară asociată cu chimioterapia (CHT) în stadiile III-IV; chirurgia poate fi rezervată pentru metastazele ganglionare sau ca terapie „de salvare” în boala persistentă.

Controlul local este de 95% în tumorile T1, 85% în tumorile T2, 50-75% în tumorile T3, și 20% în cele T4 [34].

- *Abordul chirurgical* corect al unei tumori maligne a orofaringelui se face traversând mandibula; exerezele pe căile anatomice nu permit decât rareori un gest oncologic radical. Intervenția de bază este bucofaringectomia transmandibulară, aceasta putând fi lărgită către limbă sau către vălul palatin, și necesitând uneori plastie cu lambouri miocutanate (cel mai frecvent din marele pectoral).

În cursul unui abord lateral, limfadenectomia cervicală homolaterală trebuie realizată sistematic, chiar și în absența adenopatiilor palpabile.

- *Radioterapia externă* exclusivă este metoda terapeutică de elecție în carcinoamele orofaringiene T1 și T2, mai ales când sunt infiltrative.

Volumele-țintă de iradiat includ ariile ganglionare cervicale bilaterale, până la DT minime de 50 Gy. Tumora primară va primi o doză suplimentară până la 65-75 Gy, în funcție de talia și aspectul macroscopic. Tumorile extinse la limbă, cu infiltrație premandibulară profundă, prezintă contraindicații pentru RT exclusivă [30].

După chirurgia de exereză, trebuie administrată sistematic iradiere externă posterioară, atât pe patul tumoral, cât și pe ariile ganglionare [36].

- *Chimio-radioterapia* este un standard acceptabil în cancerul orofaringian local avansat, atunci când se dorește prezervarea organului. Studiile randomizate au demonstrat ameliorarea semnificativă atât a controlului loco-regional, cât și a supraviețuirii prin administrarea CHT concomitent cu RT, comparativ cu RT singură. Toxicitatea tratamentului asociat presupune însă ca pacienții să prezinte un status bun de performanță și resurse psiho-sociale adecvate [35].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Stadiile I și II

Opțiunile terapeutice curente sunt:

- *Chirurgia*, modalitate terapeutică preferabilă când deficitul funcțional este minim (cazul cancerelor de pilier amigdalian).
- *Radioterapia*, ce poate fi preferată când se prevede existența unui deficit funcțional major (cazul tumorilor bazei limbii).

Stadiul III

Tratamentul standard este reprezentat de *chirurgie*, cu *radioterapie postoperatorie*. Sunt în curs de evaluare clinică:

- *Chimioterapie neoadjuvantă* (preoperatorie);
- *Chimioterapie în asociație cu radioterapie*;
- *Radioterapie* cu modalități de hiperfracționare și/sau brahiterapie;
- *Utilizarea acidului 13-cis-retinoic (Isotretinoin)* timp de 1 an pentru a preveni dezvoltarea tumorilor secundare ale căilor aero-digestive.

Stadiul IV

Tratamentul este complex și reclamă un abord pluridisciplinar. Standardul terapeutic este *radioterapie și/sau chimioterapie*, eventual *chirurgia* (dacă este fezabilă).

CANCERELE BAZEI LIMBII

Cancerle bazei limbii (CBL) cuprind tumorile maligne dezvoltate în porțiunea orofaringelui delimitată anterior de V-ul papilar lingual și posterior de epiglotă.

Majoritatea pacienților se prezintă cu durere și disfație; alte semne frecvente sunt: adenopatiile cervicale, pierdere ponderală, otalgie și trismus.

Examinarea bimanuală concomitent cu palparea digitală reprezintă momentul esențial al examenului fizic. Aproximativ 70% din pacienții cu leziuni T1 de bază a limbii prezintă adenopatii palpabile (20-30% bilaterale); riscul de adenopatii metastatice crește direct proporțional cu stadiul T, atingând 85% pentru leziunile T4 [37].

Prognosticul CBL este nefavorabil, din cauza stadiului avansat al bolii la diagnostic.

PRINCIPII DE TRATAMENT

- Stadiile precoce de CBL pot fi tratate prin *rezecție chirurgicală* (carcinoame spinocelulare bine diferențiate, tumori primare de mici dimensiuni, după radioterapie, dacă aceasta nu obține remisiune completă sau în caz de recidivă) sau prin *radioterapie* (determină deficit funcțional mai redus), fie *externă* (DT 60-70 Gy) fie *brahiterapie* (în cazurile cu extensie limitată sau în tumorile vegetante ce nu interesează planurile profunde).
- Intervenția chirurgicală conservatoare poate găsi indicații ca alternativă la brahiterapia interstițială, mai ales când neoplazia este localizată pe linia mediană.

Exerza radicală este mai ușor de executat dacă tumora interesează porțiunea laterală a limbii fără a depăși linia mediană; intervenția se execută prin faringotomie laterală (mai bine după rezecția hemimandibulei). În același timp operator este recomandată limfadenectomia „de principiu” (chiar în absența adenopatiilor clinic aparente).

- În boala avansată poate fi necesară *rezechția totală a bazei limbii* cu *laringectomie totală/ supraglotică*. Rezechția laringiană limitată determină fenomenul de aspirație recurentă, dificil de suportat de către pacienți; laringectomia totală poate constitui ulterior unica soluție pentru a izola căile aeriene de secrețiile orale.

- *RT externă singură / în asociație cu brahiterapia* poate fi soluția optimă în aceste cazuri, mai ales dacă tumora este aproape de linia mediană, și poate fi curativă.

RT externă a orofaringelui comportă inevitabil iradierea unei mari părți a cavității orale și a faringelui, determinând mucozită și edem. Din acest motiv, este necesară o planificare atentă a iradierii pentru a limita efectele secundare. Doza administrată nu trebuie să fie < 60 Gy pe întreg câmpul, indiferent de schemele de fracționare, iar până la 70 Gy RT se administrează pe un volum limitat numai la tumoră.

- RT externă poate fi utilizată și ca tratament paliativ, în formele avansate (T4) [38].

Controlul local se obține în 85-90% din tumorile T1, 75% în T2 și 65% în T3 [34].

CANCERELE LOJEI AMIGDALIENE

Cancerale amigdalei și pilierului amigdalian (loja amigdaliană) sunt cele mai frecvente tumori ale orofaringelui. Formele ulcero-vegetante (mai frecvente) tind să invadeze precoce capsula, loja amigdaliană, pilierii (în special cel anterior). La momentul prezentării, 55% din pacienții cu tumori de loja amigdaliană prezintă adenopatii N2-3 și frecvent acestea sunt bilaterale. Tumorile lojei amigdalienne au cea mai frecventă tendință de metastazare dintre cancerale ORL.

Simptomele asociate includ: durerea, disfagia, pierderea ponderală.

Diagnosticul diferențial va lua în considerare: limfoame, tuberculoză, micoze, lues, angină Plaut-Vincent. În aceste cazuri examenul histologic este determinant [3,7].

PRINCIPII DE TRATAMENT

- Monoterapia (fie RT, fie chirurgie singură) este recomandată pentru tumorile T1-2. Regiunea gâtului trebuie inclusă în planul de tratament.
- Stadiile avansate necesită asocierea chirurgiei cu RT (DT 60-70 Gy).

Controlul local poate fi obținut în 95% din cazuri în tumorile T1, 85% în cele T2, 50% în cele T3 și în 20% din cazurile T4 [34].

CANCERELE PALATULUI MOALE

Tumorile maligne ale palatului moale sunt mai puțin frecvente decât cele ale amigdalei sau ale bazei limbii, dar tind să fie difuze și multifocale. Circa 30-50% dintre pacienți se prezintă cu adenopatii palpabile bilaterale. Ganglionii jugulo-digastrici sunt frecvent afectați. Afectarea ganglionară în tumorile T1 variază între 0 și 15%.

PRINCIPII DE TRATAMENT

- Carcinoamele palatului moale sunt tratate de elecție cu RT definitivă, deoarece tumorile sunt adesea difuze și prezintă risc de afectare bilaterală.
- Leziunile circumscrise, de mici dimensiuni, pot fi ocazional tratate chirurgical.

În tumorile T1-2 se obțin vindecări în 90%, și respectiv 77% din cazuri. Ratele de supraviețuire la 5 ani ating 86% în stadiul II, 59% în stadiul III și 39% în stadiul IV [34].

Cancerle hipofaringelui și esofagului cervical

DIAGNOSTIC

Tumorile maligne ale hipofaringelui (situate între un plan superior care trece prin osul hioid, și un altul inferior prin marginea cartilajului tiroid) reprezintă circa 0.6% din totalul tumorilor maligne și 7-10% din cele ORL. Mai mult de 95% sunt carcinoame epidermoide.

Elementele principale care sugerează diagnosticul de cancer al hipofaringelui sunt:

- disfagia (inițial ocazională), odinofagia, disfonia, otalgia reflexă (frecventă);
- adenopatia cervicală (frecventă: 25% la debut, 50% în total).

Cancerle hipofaringelui au o evoluție în general gravă, datorită diagnosticului frecvent tardiv și a frecvenței metastazelor ganglionare și viscerale [36].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul constă în asocierea dintre chirurgia radicală (faringectomie parțială sau totală, sau faringolaringectomie totală) și RT externă adjuvantă, sau într-o iradiere definitivă, eventual concomitentă cu CHT.

- *Rezecția chirurgicală* presupune de regulă și evidarea ganglionară jugulo-carotidiană de aceeași parte cu tumora.

În stadii inițiale (T1, No-1), tratamentul poate fi conservator – rezecție parțială a sinusului piriform afectat și a unei părți a structurii supraglotice a laringelui și reconstrucție imediată cu partea restantă a faringelui (sau RT externă definitivă). În tumorile peretelui posterior, cu extensie limitată, se poate preconiza, dar în cazuri rare, chirurgia limitată cu repararea plastică a faringelui în mai mulți timpi. Neoplaziile extinse necesită un tratament chirurgical mutilant (laringofaringectomie totală sau parțială), asociat cu o morbiditate crescută.

- Rezultatele modeste la distanță au sugerat asocierea *postoperatorie* a RT cu doze crescute (60-65 Gy în 6-7 săptămâni) [3,4,8].
- *Radioterapia definitivă* cu energie înaltă (DT 60-65 Gy) trebuie utilizată în leziunile T2. Suplimentarea de doză (*boost*) se poate administra pe câmpuri mai reduse (focar tumoral) până la DT 70-75Gy. Tumorile exofitice de mici dimensiuni ale peretelui faringian posterior (T1±T2) pot fi de asemenea obiectul RT exclusive.
- Este în curs de evaluare *chimio-radioterapia concomitentă*, aplicată carcinoamelor esofagului toracic cu rezultate încurajatoare.

Se recomandă administrarea a 2 cicluri de CHT cu 5-FU și cisplatin în săptămânile 1 și 4, după efectuarea RT până la DT 50 Gy. Această modalitate ar permite conservarea funcției organului, cu rezultate egale cu intervenția chirurgicală în termenii ratelor de supraviețuire.

- O altă strategie terapeutică aflată actual în studiu este *chimioterapia de inducție (neoadjuvantă)*; pacienții care obțin răspuns complet după 2-3 cicluri ar urma să beneficieze de RT definitivă, restul necesitând tratament chirurgical [57].

- În formele avansate, tratamentul este pur paliativ (*terapie de suport*) [24].

Ratele de control local sunt de 65-80% în stadiul T1-2 și de 50% în stadiul T3-4 [56].

Tumorile de mici dimensiuni, fără adenopatii metastatice, prezintă o supraviețuire la 5 ani de 70%; în formele avansate, aceasta nu depășește 25%. Un prognostic mai modest este înregistrat în tumorile esofagului cervical (supraviețuire la 5 ani 10-15%), fiind însă net favorabil în cazurile de fără metastaze ganglionare (No) sau la distanță [14].

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Stadiul I

- Laringofaringectomia cu disecția ganglionilor cervicali (limfadenectomia cervicală) rămâne considerată terapia standard.
- *Laringofaringectomia parțială* sau *rezeția unilaterală* pot avea succes în conservarea vocii doar în localizările tumorale din sinusurile piriforme (peretele lateral superior).
- *RT postoperatorie* cu doze mari este recomandată de majoritatea terapeuților.

Stadiul II

- *Laringofaringectomia cu limfadenectomie cervicală*, asociată cu *RT postoperatorie*, este obligatorie în tumorile T2. Unele tumori T2 de mici dimensiuni pot fi tratate (cu rezultate similare) numai prin iradiere.
- Există opinii în favoarea administrării *preoperatorii a RT* (doze mari pe sediul tumorii primare și pe ambele arii ganglionare cervicale, incluzând ganglionii cervicali laterali și retrofaringieni), în scopul creșterii controlului local al bolii.
- *CHT preoperatorie* este studiată în trialurile clinice cu scopul de a crește controlul tumorii, supraviețuirea și, în plus, șansele de conservare a funcționalității. Au fost utilizate mai multe citostatice, dar nici unul nu a demonstrat până în prezent o ameliorare semnificativă a rezultatelor.

Stadiul III

- Asocierea *chirurgiei cu RT* (adesea preoperatorie) este opțiunea terapeutică standard.
- La pacienții cu forme local avansate de boală rămâne în curs de evaluare *asocierea CHT cu RT*. Nu este cunoscută până în prezent cea mai bună modalitate de asociere CHT-RT, și nici un protocol de CHT nu poate fi recomandat ca optim.

Stadiul IV

Forme rezecabile

- Asocierea *chirurgiei cu RT postoperatorie* a devenit standard.
- *CHT neoadjuvantă* poate crește șansele de conservare a funcției laringelui.

Forme nerezecabile (invazia larigelui, cartilajului tiroid, țesuturilor moi ale gâtului)

Opțiunile terapeutice standard actuale sunt:

- *RT definitivă*;
- *CHT-RT concomitentă* (deși nu ameliorează supraviețuirea generală, crește ratele de conservare a organului) – cea mai bună modalitate de asociere nu este cunoscută.
- *RT hiperfracționată* cu sau fără *CHT* – în curs de studiu.

Boala recidivată

Opțiunile terapeutice actuale sunt:

- *rezeția chirurgicală* (în cazul eșecului după RT), dacă este tehnic posibilă;
- *RT* (eșecului după chirurgie), dacă nu a fost utilizată deja în doze totale curative;
- *chirurgia “de salvare”*, dacă este tehnic posibilă;
- *CHT* pentru recidivele la distanță [34].

Cancerle cavității nazale și sinusurilor feței

DIAGNOSTIC

Epidemiologia, istoria naturală, simptomele frecvente de debut, riscul de metastazare ganglionară și prognosticul cancerelor foselor nazale sau al sinusurilor feței sunt asemănătoare cu celelalte cancere ale sferei ORL.

Majoritatea sunt carcinoame epidermoide și cel mai frecvent prezintă o creștere lentă, cu o incidență crescută a metastazării la distanță.

Elementele sugestive pentru diagnosticul de cancer al foselor nazale sau al sinusurilor feței sunt următoarele:

- rinoree, obstrucție nazală;
- epistaxis major sau în cantitate mică, recurent;
- tumoră vegetantă sau ulcerată vizibilă rinoscopic;
- deformarea și tumefierea faciesului sau a zonei alveolare superioare;
- opacifierea cavității sinusale, cu sau fără distrucția peretelui osos (la examenul radiologic).

Majoritatea tumorilor sinusale se prezintă ca boală avansată și ratele de vindecare sunt reduse (sub 50%). Afectarea ganglionară este rară (20%) [7].

STADIALIZARE

Clasificarea pe stadii clinice cea mai frecvent utilizată este aceea TNM propusă de AJCC/UICC în 2002 (Tabel 1) [28].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Carcinoamele cavității nazale și ale sinusurilor paranasale sunt foarte frecvent diagnosticate în stadii foarte avansate, datorită evoluției localizării relativ silențioase a tumorii, ca atare terapia fiind rareori curativă.

Tratamentul urmează aceleași reguli generale ca și cel din cancerle cavității orale.

- Când este fezabilă, *rezeckia chirurgicală* reprezintă opțiunea terapeutică de elecție.
- În tumorile parasinusale și ale foselor nazale de mici dimensiuni, *intervenția chirurgicală radicală* urmată de *radioterapie postoperatorie* (mai ales când marginile de rezeckie sunt reduse) reprezintă tratamentul de elecție.
- Pentru tumorile sinusurilor etmoid și sfenoid se preferă *radioterapia (RT) externă singură (definitivă)*.
- În cazul tumorilor local avansate, *RT preoperatorie* va fi sau nu urmată de *ablația chirurgicală*, în funcție de răspunsul tumoral și accesibilitatea tehnică.
- Pentru tumorile avansate nerezekabile, *RT externă definitivă* este tratamentul standard recomandat actual.
- *CHT neoadjuvantă* poate fi recomandată înaintea altor modalități terapeutice susceptibile să modifice vascularizația tumorală, dar nu este considerată un standard, cu excepția prezenței bolii metastatice, unde rolul său este paliativ [34].

Cancerul de nazofaringe

Carcinomul nazofaringian (CNF) diferă de alte neoplasme ORL sub numeroase aspecte.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența CNF rămâne crescută în unele regiuni ale globului: China de Sud, Asia de Sud-Est și Africa de Nord [3].

ETIOLOGIE

CNF survin într-un context diferit (consumul de alcool și tabagismul nu sunt factori de risc obligatorii) și se asociază frecvent cu o infecție cu virusul Epstein-Barr (EBV), fiind al doilea cancer uman cu etiologie virală presupusă după cel hepatic. Rolul infecției cu EBV în CNF este bine documentat dar nu exclusiv, factorii genetici putând juca de asemenea un rol [14].

DIAGNOSTIC

Prezentarea clinică a acestei neoplazii este foarte diversă; cel mai frecvent, tumora se dezvoltă inițial în pereții nazofaringelui fără a determina nici un simptom (explicând diagnosticul frecvent tardiv), alături debutul clinic este ca adenopatie latero-cervicală cu creștere rapidă.

Elementele sugestive pentru neoplasmul nazofaringian pot include:

- semne de obstrucție nazală și dificultate în respirație, hipoacuzie;
- adenopatii cervicale superioare (nivel II și V, frecvent bilaterale) și posterioare (75%);
- semne neurologice și/sau radiologice de invazie a bazei craniului, pareză de nervi cranieni (frecvent perechile II-VI și IX-XII), cefalee cronică;
- otită medie recurentă, tinitus, durere și epistaxis;
- nivele crescute de IgA anti-capsida virală EBV, ce reprezintă un marker tumoral și un factor prognostic! [42].

STADIALIZARE

Clasificarea pe stadii clinice cea mai frecvent utilizată este aceea TNM propusă de AJCC/UICC în 2002 [28].

TABEL 4-4. Stadializarea TNM AJCC/UICC 2002 a CNF

T (tumora primară)	
Tx	tumora primară nu poate fi evaluată
To	absența tumorii primare
Tis	carcinom <i>in situ</i>
T1	tumără limitată la nazofaringe
T2	tumără extinsă la țesuturile moi
T2a	tumără extinsă la orofaringe și/sau cavitatea nazală, fără extensie parafaringeală*
T2b	tumără cu extensie parafaringeală*
T3	tumără cu invazie a structurilor osoase și/sau sinusurilor paranazale
T4	tumără cu extensie intracranială și/sau implicarea nervilor cranieni, invazia fosei infratemporale, hipofaringelui, orbitei sau spațiului masticator

(*extensie parafaringeală = infiltrație tumorală postero-laterală, depășind fascia faringo-bazilară)

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

N (adenopatiile loco-regionale)

Distribuția și impactul prognostic al metastazelor ganglionare regionale ale CNF (în special tipul nediferențiat) sunt diferite față de alte cancere ale sferei ORL și justifică utilizarea unei alte clasificări N.

Nx	adenopatiile regionale nu pot fi evaluate
No	absența adenopatiilor regionale
N1	adenopatie(i) unilaterală(e)* ≤ 6 cm, superioare față de fosa supraclaviculară**
N2	adenopatii bilaterale ≤ 6 cm, superioare față de fosa supraclaviculară**
N3	adenopatie(i)* > 6 cm și/sau extensie în fosa supraclaviculară**
N3a	adenopatie(i) > 6 cm
N3b	orice adenopatie inclusă (total sau parțial) în fosa supraclaviculară

(* ganglionii de pe linia mediană sunt considerați ipsilateral)

(**fosa supraclaviculară [relevantă pentru stadializarea CNF]. = regiunea triunghiulară descrisă inițial în clasificarea stadială Ho, definită prin 3 puncte: a) marginea superioară a extremității sternale a claviculei, b) marginea superioară a extremității externe a claviculei, și c) punctul de unire al gâtului cu umărul. Trebuie notat că această regiune include așadar porțiunile caudale ale nivelelor IV și V)

M (metastazele la distanță)

Mo	absența metastazelor la distanță
M1	prezența metastazelor la distanță

Gruparea pe stadii

Stadiul 0	Tis	No	Mo
Stadiul I	T1	No	Mo
Stadiul IIA	T2a	No	Mo
Stadiul IIB	T2b	No	Mo
	T1-2	N1	Mo
Stadiul III	T1-2	N2	Mo
	T3	No-2	Mo
Stadiul IVA	T4	No-2	Mo
Stadiul IVB	Orice T	N3	Mo
Stadiul IVC	Orice T	Orice N	M1

HISTOLOGIE

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) împarte CNF în trei tipuri:

- tip I (*carcinom scuamos keratinizat*) - potențialul cel mai crescut de diseminare loco-regională (80-90% ganglioni regionali clinic pozitivi) și potențial redus de metastazare la distanță; mai frecvent în Europa;
- tip II (*carcinom scuamos nekeratinizat*) - potențial crescut de metastazare la distanță;
- tip III (*carcinom nediferențiat – undifferentiated ucarinoma of nasopharyngeal type, UCNT*) - potențial mare de diseminare limfatică (60% ganglioni clinic pozitivi) [40].

PROGNOSTIC

- Stadiul TNM este factorul prognostic central (dar stadializarea este controversată, deoarece simultan cu sistemul AJCC/UICC este utilizată și clasificarea Ho).
- Pacienții cu ganglioni regionali invadați (N+) prezintă un risc crescut de metastaze la distanță (os, plămân, ficat) – risc de metastazare la 10 ani de 33% în stadiul N1 și respectiv de 70% în stadiul N2-3 – și scăderea supraviețuirii.
- Prezența invaziei bazei craniului și a nervilor cranieni se corelează cu riscul crescut de recidivă locală după chimioterapie.
- Nivelul pozitiv al ADN EBV și tipul histologic OMS I se corelează pozitiv cu răspunsul la RT și supraviețuirea [41].

PRINCIPII DE TRATAMENT

CNF sunt extrem de responsive la RT (rate de control local de 90% în stadiile T1, 80% în T2, 70% în T3 și 50% în T4; supraviețuire mediană fără recidivă la 5 ani de 30-75%), și prezintă o trăsătură unică între carcinoamele sferei ORL: sunt chimiosensibile!

- De obicei, *rezecția tumorii primare* nu este recomandată, deoarece nu se pot obține margini de rezecție libere la baza craniului. Tratamentul chirurgical poate fi indicat pentru adenopatiile care nu regresează după RT sau reapar după un RC clinic.
- *Radioterapia cu energii înalte* singură este tratamentul de elecție în stadiile I-II (T1-2, No, Mo), determinând o supraviețuire la 10 ani de 98%.
- În studii randomizate, RT concomitent cu administrarea de cisplatin, urmată de 2-3 cure de CHT cu cisplatin și 5-FU a demonstrat ameliorarea supraviețuirii generale față de RT singură (76% vs. 46%). Acest protocol este considerat actual tratamentul standard în stadiile III și IVA (T3-4, No, Mo sau orice T, N1-3, Mo) [43].
 - Tehnic, tratamentul necesită o acuratețe particulară, deoarece trebuie administrate doze crescute (60-70 Gy) în volume ample, cu o configurație inegală, într-o regiune cu structură variată: oase, părți moi, structuri vasculare și nervoase.
 - Dozele totale și limitele câmpurilor de iradiere sunt stabilite individual în funcție de mărimea, sediul tumorii primare și adenopatiilor.
 - Etalarea prelungită a RT poate determina o pierdere a controlului local, motiv pentru care se preferă administrarea unor doze mai mari, în intervale relativ scurte de timp.
 - Sechelele post-radioterapie, potențial severe (radiodermită, mucozită, ulceratii locale, ocazional necroză, retinopatie, fibroza țesuturilor moi și modificări ale urechii medii), pot fi evitate prin *planning*-ul 3-D modern.

TABEL 4-5. Protocol RTOG de chimio-radioterapie concomitentă în CNF

Cisplatin	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	zilele 1,22,43	<i>concomitent cu</i>
RT tip <i>shrinking field</i> , 70 Gy în 35-39 fracțiuni, 1.8-2.0 Gy/zi, 5 zile/săptămână				<i>urmată de</i>
Cisplatin	80 mg/m ²	I.V. (perfuzie 30')	zilele 71,99,127	<i>și</i>
5-Fluorouracil	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie 34h)	zilele 71-74,99-102,127-130	

- Indicațiile *chimioterapiei* în CNF sunt următoarele:
 - cazuri cu metastaze generalizate;
 - cazuri cu recidivă loco-regională în care RT nu mai este posibilă;
 - forme local avansate ale tipurilor histologice OMS II și III (în cadrul unor asocieri terapeutice) [42].
- Citostaticele eficiente în CNF sunt: doxorubicin, ciclofosfamid, ifosfamid, bleomicin și cisplatin; mai recent, la acestea s-au adăugat paclitaxel și gemcitabina. Capecitabina este în curs de testare în studii clinice.
- În carcinoamele nediferențiate, rezultate bune sunt obținute cu asociațiile de: vincristin, doxorubicin și ciclofosfamid (VAC) sau cisplatin și 5-fluorouracil (PF), iar, mai recent, bleomicin, epirubicin și cisplatin (BEC).
- *Terapiile multitarget* pe factorul de creștere endotelial (VEGF) și inhibitorii kinazici au demonstrat unele rezultate în trialurile clinice de fază I. Terapia cu cetuximab este actual în curs de studiu [26].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Stadiile I și II

- *RT conformațională* cu doze crescute a tumorii primare (și profilactic pe ariile ganglionare) reprezintă tratamentul de elecție. *Limfadenectomia* înaintea iradierii primare (50% din recidive sunt ganglionare la pacienții fără iradiere cervicală profilactică) este posibilă, dar fără beneficiu probat.

Dozele preconizate în carcinoamele spinocelulare bine/moderat diferențiate cu tendință crescută la recidivă locală sunt de minim 65 Gy în 7-8 săptămâni (în nici un caz mai puțin de 55 Gy în 6-7 săptămâni).

Pentru carcinoamele slab/ nediferențiate mai puțin controlabile loco-regional este indicată o suplimentare a DT cu 5-10 Gy (poate fi administrată și cu ajutorul brahiterapie interstițiale), în cazul persistenței locale a bolii.

În boala avansată (cu interesarea spațiilor parafaringiene și a bazei craniului, T3-T4), se iriază întreg volumul-țintă menționat, crescând dozele la limita toleranței, deoarece rezultatele obținute pot fi surprinzător de bune în termenii ameliorării simptomelor locale (60% răspunsuri complete) și ai maximalizării duratei remisiunii obținute (30% la 3 ani).

Rezultate interesante au fost obținute recent în cazurile local avansate tratate prin bifracționarea zilnică a dozei (2 fracții de 1.6 Gy la interval de 4 ore); la 5 ani controlul local se menține la 77% din cazuri.

Stadiile III și IV

- *Radio-chimioterapia concomitentă* reprezintă standardul actual, conferind un beneficiu de supraviețuire generală la 5 ani de 6%, și de supraviețuire fără eveniment la 5 ani de 10% față de RT singură, dar și o creștere semnificativă a toxicității acute și tardive. Deși ratele de supraviețuire cu acest standard sunt în unele cazuri aproape duble (67% supraviețuire la 5 ani), circa 50% din pacienți nu pot completa protocolul terapeutic datorită toxicității secundare severe!
- *RT convențională cu doze crescute* pe tumora primară și adenopatiile clinic prezente se poate administra la pacienții cu status de performanță depreciat, care nu tolerează sau refuză tratamentul asociat [43].
- *Limfadenectomia cervicală* (eventual bilaterală) este recomandată numai dacă adenopatiile persistă după radioterapie sau în caz de recidive, și numai dacă tumora primară este controlată.
- Utilizarea *CHT postoperatorii* rămâne în curs de studiu.
- *CHT de inducție (neoadjuvantă)* cu protocoalele „clasice” nu a demonstrat o ameliorare a supraviețuirii generale, în ciuda reducerii semnificative a recidivelor locale și la distanță (4 studii de fază III), și nu se recomandă actual!

Noile citostatice (taxani, gemcitabină) au demonstrat o eficacitate crescută ca tratament de inducție în cancerle ORL, în asociație cu cisplatin și 5-FU. Sunt însă necesare studii de fază III pentru a demonstra definitiv eficacitatea acestora.

Circa 60% dintre pacienții în stadiile III și IVA-B dezvoltă metastaze, în ciuda unui răspuns inițial bun la tratament. Ca și cei diagnosticați *per primam* în stadiul IVC (M1), acești pacienți pot beneficia de *chimioterapie primară* (RR 30-50%).

Boala recidivată

- *Reiradierea sediului primar al tumorii sau a adenopatiilor* (RT externă cu doze limitate pe câmpuri reduse și/sau brahiterapie interstițială sau intracavitară) ca suplimentare (*boost*) pe locul recidivei se poate efectua dacă dozele administrate anterior o permit, sau intervalul de la prima iradiere este mai lung.
- *Rezeecția recidivei* poate avea unele rezultate la pacienți selectați.
- În cazul bolii metastatice sau recidivei locale ce nu poate fi abordată chirurgical, se pot încerca *radioterapia și/sau chimioterapia paliativă*.

TABEL 4-6. Chimioterapia paliativă pentru boala recidivată sau metastatică [43]

Docetaxel <i>Se repetă la fiecare 3 săptămâni (RR 27-42%)</i>	100 mg/m ²	I.V. (perfuzie > 1h)	ziua 1
Metotrexat <i>Se repetă săptămânal.</i>	60 mg/m ²	I.V.	ziua 1
Gemcitabină <i>Se repetă la fiecare 4 săptămâni (eventual în asociație cu RT).</i>	1250 mg/m ²	I.V.	zilele 1,8,15
Ifosfamid Uromitexan (MESNA®) <i>Se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.</i>	2000-3000 mg/m ² 60-100% din doza de ifosfamidă	I.V.	zilele 1-4 zilele 1-3
Vinorelbină <i>Se repetă săptămânal, eventual + 5-FU (RR 55%, durata medie a răspunsului 12,7 luni)</i>	30 mg/m ²	I.V.	ziua 1
Topotecan <i>Se repetă la fiecare 3 săptămâni.</i>	1.5 mg/m ²	I.V.	zilele 1-5
Capecitabină <i>Se repetă la fiecare 3 săptămâni.</i>	2500 mg/m ²	P.O.	zilele 1-15

Recomandări ESMO 2007:

Tratamentul bolii localizate

„Radioterapia (RT) reprezintă principala opțiune, fiind o componentă esențială a tratamentului cu intenție curativă în carcinoamele de nazofaringe (CNF) nediseminate. Stadiile IA și IIA se recomandă a fi tratate prin RT singură, iar stadiile III și IV prin chimio-radioterapie (CHT-RT) concomitentă urmată de chimioterapie (CHT) adjuvantă (I,A). CHT-RT concomitentă poate fi luată în considerare în stadiul IIB de boală (III,B). RT se efectuează pe câmpuri mari, care includ tumora primară, regiunile adiacente considerate de risc pentru diseminare microscopică și ambele părți ale gâtului. RT selectivă este recomandată în stadiul No de boală. Prin consens, se va administra o doză totală de 70 Gy pentru eradicarea tumorilor voluminoase și doze de 50-60 Gy pe regiunile cu risc potențial. Pentru minimalizarea riscului de toxicitate tardivă (în special la nivelul structurilor neurologice adiacente), nu se recomandă hiperfracționarea (>2 Gy/fracție) și hiperfracționarea (1.6 Gy/fracție) (III,A).

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Agentul chimioterapic utilizat concomitent cu RT este cisplatin (I,A).

Nu a fost înregistrat un avantaj de supraviețuire pentru CHT adjuvantă singură, în timp ce asocierea concomitentă a RT cu CHT adjuvantă cu cisplatin și 5-fluorouracil s-a demonstrat a fi benefică (I,A).

Tratamentul bolii recidivate sau metastatice

Recidivele locale de dimensiuni reduse sunt potențial curabile; principala problemă o reprezintă alegerea terapiei adecvate: nasofaringectomia, brahiterapia, radiochirurgia, RT stereotaxică, RT cu intensitate modulată sau o asociație între chirurgie și RT, cu sau fără CHT concomitentă. Deciziile terapeutice vor fi adaptate fiecărui pacient, luând în considerare: volumul, localizarea și extensia tumorii recidivate (III,B).

Recidiva regională este tratată prin disecția radicală a regiunii cervicale (dacă este rezecabilă), asociată sau nu cu brahiterapie postoperatorie (pe catetere plasate intraoperator) (III,B).

În CNF metastatice, CHT se va lua în considerare la pacienții cu status adecvat de performanță. Cisplatin și 5-fluorouracil sunt agenții citostatici utilizați curent în prima linie de tratament. Alte citostatice active includ: paclitaxel, gemcitabina și capecitabina, care pot fi utilizate atât în monoterapie cât și în asociații (IV,C)”

URMĂRIRE

Recomandare ESMO 2007:

„Urmărirea pacienților cu CNF include: examinarea periodică a nazofaringelui și regiunii gâtului, investigarea funcției nervilor cranieni și, evaluarea simptomelor sistemice pentru identificarea metastazelor la distanță” [66].

Cancerul de laringe

DIAGNOSTIC

Elementele clinice sugestive pentru diagnosticul de cancer laringian sunt:

- disfagia progresivă cu odinofagie (localizări supraglotice), dispneea (forme avansate);
- prezența rară a adenopatiilor latero-cervicale ca semn clinic de debut;
- evoluția progresivă silențioasă și lentă până la afonie și obstrucție respiratorie;
- predominanța netă la sexul masculin (20:1), fumători și consumatori de alcool [44].

STADIALIZARE

Clasificarea pe stadii clinice cea mai frecvent utilizată este aceea TNM propusă de AJCC/UICC în 2002 (Tabel 1). Atât stadializarea TNM, cât și decizia terapeutică în cancerul laringian țin cont de subdiviziunile anatomice ale laringelui: supraglotic, glotic și subglotic [28].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Decizia terapeutică în cancerule laringelui este dificilă deoarece trebuie avut în vedere echilibrul între riscul vital și conservarea funcției; tendința de a oferi pacienților un tratament conservator poate asocia un risc crescut de recidivă, ce poate fi însă diminuat prin controale periodice (suficient motivate în cazurile ce nu au beneficiat de terapii radicale). Recidiva locală poate fi bine controlată prin mijloacele terapeutice existente, dacă diagnosticul este stabilit precoce.

- Intervenția chirurgicală parțială (conservatorie), funcțională, asociată cu RT postoperatorie, determină rezultate asemănătoare cu chirurgia radicală mutilantă.
- Eficacitatea RT este proporțională cu integritatea organului (vascularizație optimă) și dimensiunile tumorii (redușe). Carcinoamele infiltrative sunt mai puțin curabile prin RT, aceasta fiind contraindicată în cazurile de invazie a cartilajului. Deficiențele de vascularizație expun la risc major de condrită și necroză după RT postoperatorie. Alterările tisulare împiedică controlul corect clinico-endoscopic.
- În carcinoamele laringiene în stadiul T3No, după 3 cicluri de chimioterapie primară cu C-DDP și 5-FU, se poate opera o împărțire a pacienților în două categorii: cei ce vor beneficia de o intervenție conservatoare (responsivi la CHT și RT) și cei ce trebuie propuși pentru intervenție radicală (neresponsivi) [50].

CANCERELE LARINGIENE SUPRAGLOTICE

- Tumorile supraglotice mici pot fi tratate prin *laringectomie parțială*. Tehnica cea mai indicată este *laringectomia orizontală supraglotică* (rezeția 1/3 superioare a cartilajului tiroid și a conținutului său – corzile vocale false, epiglota, pliurile aritenocricoglotice – trecând razant de comisura anterioară și prin fundul ventriculului); aceasta conservă vorbirea și deglutiția, însă nu este bine tolerată la pacienții cu disfuncții respiratorii (risc de aspirație).
- Pacienții cu tumori T1-T2 la distanță de planul glotic pot fi tratați prin *RT externă exclusivă* (DT 65-70 Gy). RT determină un control local la 80% din pacienți, evitând pe cât posibil corzile vocale, dar cu condiția de a nu scădea DT [46].

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

- Tumorile supraglotice cu extensie la glotă, mai ales cele infiltrative, trebuie tratate prin *laringectomie totală* urmată de *RT postoperatorie* [47].

Laringectomia totală constă în extirparea completă a laringelui, vaeulelor, cartilajelor cricoidiene, urmată de reconstrucția căii digestive (separată de cea respiratorie) prin tubulizarea faringelui și anastomozarea sa la trahee (stoma). Toate funcțiile laringelui sunt abolite. Laringectomia totală este indicată în tumorile avansate (T2-T3) și în cadrul intervențiilor „de salvare” pentru cancererele restante după RT.

- În tumorile avansate (T3) exofitice, *RT externă singură* constituie alternativa de elecție; chirurgia poate fi păstrată ca intervenție „de salvare”. La pacienții inoperabili, RT obține controlul local în 35% cazuri [36].
- În toate situațiile, evaluarea adenopatiilor regionale este indispensabilă.

Circa 1/3 din tumorile fără adenopatii clinic evidente prezintă metastaze ganglionare microscopice. În tumorile limitate (T1-2) se recomandă disecția bilaterală selectivă (*sampling*) pentru stadializare.

Prezența adenopatiilor palpabile constituie *a priori* o indicație de chirurgie, indiferent de mărimea tumorii inițiale.

- În tumorile avansate (T3No), *CHT preoperatorie* (protocol PF, 2-3 cicluri) determină creșterea ratelor de control local și a posibilității de tratament chirurgical conservator. Controlul local poate fi obținut în 95-100% din cazuri în tumorile T1, în 80-85% din cazuri în T2, în 65-75% din cazuri în T3 și în < 50% din cazuri în T4. Ratele de vindecare pentru cancererele precoce (T1-2,No) sunt de peste 80%. Circa 50% din pacienții cu cancerere T3 pot fi vindecați, în timp ce peste 2/3 din cei cu T4 vor deceda prin evoluția neoplaziei. Prezența metastazelor ganglionare scade nivelele de supraviețuire la 5 ani la 40-60% [47,48].

CANCERELE LARINGIENE GLOTICE

Glota reprezintă sediul cel mai frecvent al cancerelor laringiene. Aproximativ 60% dintre acestea sunt diagnosticate în stadiul T1 și 20% în T2. Păstrarea mobilității corzii vocale presupune prezența invaziei numai la nivelul submucoasei. Corzile vocale adevărate sunt sărace în vascularizație limfatică, fapt ce va determina o raritate a prezenței adenopatiilor latero-cervicale. Tratamentul tumorilor corzilor vocale depinde de extensia tumorii.

- În carcinoamele *in situ*, opțiunile terapeutice sunt: *chirurgie conservatorie (stripping, cordectomie, hemilaringectomie verticală)*, *vaporizare cu laser* sau *RT* (DT 65 Gy pe un câmp limitat exclusiv la regiunea glotică, fără iradiere ganglionară profilactică).

Rezultatele sunt echivalente pentru chirurgie și RT, iar recidivele vor fi tratate printr-o a doua intervenție chirurgicală. Recidivele multiple ridică suspiciunea unei componente infiltrative tumorale și necesită o abordare terapeutică mai agresivă.

- Tumorile T1-2 vor fi tratate fie prin *laringectomie parțială*, fie prin *RT definitivă* (DT 65-70 Gy). În carcinoamele glotice localizate, RT cu intenție curativă este preferată în locul chirurgiei (mai puține sechele), iar în stadiul T2No este metoda terapeutică de elecție [38].
- Tratamentul standard al tumorilor T3 cu localizare glotică a fost *laringectomia*, dar în ultimul timp sunt descrise tentative de a se efectua inițial *RT preoperatorie*, urmate de *laringectomie “de salvare”* în prezența bolii reziduale [44].

- Cancerele glotice care fixează corzile vocale (T3-4) trebuie să facă obiectul unei chirurgii radicale de tipul *laringectomiei totale*, urmată de *iradierea postoperatorie* sau, în scopul unei bune conservări a vocii, vor fi tratate prin *chimio-radioterapie*.
- *Chimioterapie de inducție* urmată de *RT definitivă* este o altă alternativă terapeutică, care determină prezervarea laringelui la un procent mai crescut de pacienți cu cancer laringian avansat, dar nu ameliorează supraviețuirea [49].
- *Chimio-radioterapie* determină rate crescute de succes în conservarea laringelui și supraviețuire mai crescută decât CHT de inducție și este recomandată ca tratament de elecție în cancerele local extensive [50].
- Adenopatiile latero-cervicale palpabile necesită *tratament chirurgical* sau *RT*. Ratele de vindecare a cancerelor glotice sunt egale cu 90% în tumorile T1, 80% în T2, 50% în T3, 40% în T4. Prezența adenopatiilor regionale reduce drastic supraviețuirea.

CANCERELE LARINGIENE SUBGLOTICE

Cancerele subglotice sunt rare, reprezentând circa < 10% din toate cancerele laringiene. Aceste cancere tind să fie puțin diferențiate și cu expresie clinică tardivă (silențioase), peste 70% din tumorile acestor regiuni fiind diagnosticate în stadiul T3-T4. Etajul subglotic este racordat amplu la circulația limfatică și incidența metastazelor ganglionare latero-cervicale este de 20-30%.

- Tratamentul va include laringectomie totală, cu disecția ganglionilor regionali.
- Asocierea *RT postoperatorii* (DT 60-65 Gy) este recomandată în boala avansată. Vindecarea în stadiile T1-2 este de aproximativ 70% din pacienți. Majoritatea recidivelor survin loco-regional. Ratele de vindecare pentru tumorile avansate (T3-4) sunt de 40%. Controlul local se obține în mai puțin de 25% din cazuri.

STRATEGIE TERAPEUTICĂ

Stadiul I

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene supraglotice:

- Radioterapie externă singură.
- Laringectomie supraglotică; laringectomia totală poate fi rezervată pacienților ce nu vor tolera complicațiile respiratorii chirurgicale ale laringectomiei supraglotice.

Iradierea externă ar trebui preferată datorită rezultatelor mai bune, a păstrării vocii și posibilității intervențiilor chirurgicale „de salvare” la pacienții a căror boală a recidivat local [40].

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene glotice:

- Radioterapie externă singură.
- Cordectomie (pacienți foarte bine selecționați cu leziuni T1 superficiale și limitate).
- Laringectomia parțială/ totală sau hemilaringectomie (pe considerații anatomice). În anumite circumstanțe, poate fi indicată vaporizarea cu laser.

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene subglotice:

- Radioterapie externă singură; chirurgia este rezervată în cazul eșecului radioterapiei sau pentru pacienții care nu pot fi ușor evaluați după radioterapie.

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Stadiile II și III

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene supraglotice:

- Radioterapia externă singură (leziuni de mici dimensiuni).
- Laringectomie supraglotică / totală (în funcție de localizarea leziunii, starea clinică a pacientului și experiența echipei); va fi precedată de selecția atentă a pacienților, pentru a asigura o funcție respiratorie și de deglutiție adecvată postoperator.

La fel ca și în stadiul I, iradierea ar trebui preferată.

- Radioterapie postoperatorie (marginii de rezecție pozitive sau prea înguste).
- În curs de evaluare clinică:
 - Radioterapia hiperfracționată – pentru a ameliora ratele de control tumoral și a diminua toxicitatea tardivă asupra țesutului normal.
 - Acidul 13-cis-retinoic (zilnic, timp de 1 an) – pentru prevenirea dezvoltării altor tumori primare ale tractului aerodigestiv superior.

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene glotice:

- Radioterapia externă singură.
- Laringectomie totală/ parțială sau hemilaringectomie (pe considerații anatomice).
- În anumite circumstanțe, poate fi indicată microchirurgia cu laser.

Opțiuni terapeutice în cancerele laringiene subglotice:

- Radioterapia externă singură; chirurgia este rezervată cazurilor în eșec după radioterapie, sau pentru pacienții care nu pot fi ușor evaluați după radioterapie.

Stadiul IV

- Laringectomia totală cu RT postoperatorie este opțiunea terapeutică standard [34].

Boala recidivată

- Pacienții pot fi candidați la terapii de salvare după RT singură (*laringectomie*) sau chirurgie (*radioterapie externă*).
- *Reiradierea* pentru salvarea laringelui după radioterapie a determinat supraviețuiri pe termen lung la anumiți pacienți; această conduită poate fi utilizată în recidivele de dimensiuni mici după RT, în special la pacienții care refuză sau nu sunt candidați pentru laringectomie.

Rezultatele terapiei de salvare după asocierea chirurgiei și RT sunt nefavorabile.

- *Chimioterapie paliativă* este recomandată la pacienții ce nu răspund la asocierea chirurgie și RT numai în cadrul unor studii clinice (39).

Tumorile voluminoase fac obiectul unor tentative de cercetare vizând conservarea completă a vocii: asocierea CHT-RT (simultan/secvențial), RT hiperfracționată etc.

În 2006, ASCO a elaborat un Ghid de practică clinică pentru conservarea laringelui, care recomandă următoarele:

„Toți pacienții cu cancer laringian T1-T2 trebuie tratați inițial cu intenția de conservare a organului. Tumorile T1-T2 trebuie tratate fie cu iradiere fie cu chirurgie conservatorie (cu rezultate similare de supraviețuire). Alegerea tratamentului se va face în funcție de factori depinzând de pacient și disponibilitatea mijloacelor de susținere.

Se vor face toate eforturile de evitare a asocierii chirurgiei cu radioterapia deoarece aceasta conduce la rezultate funcționale nefavorabile. Excizia chirurgicală cu margini foarte reduse de siguranță și RT postoperatorie nu este o tehnică acceptabilă actual.

La pacienți selecționați cu stadiul III de boală, T2N+, se preferă chimio-radioterapia concomitentă (de elecție: cisplatin) când laringectomia totală ar reprezenta singura opțiune chirurgicală sau alte tehnici conservatorii sunt considerate ca nesatisfăcătoare.

La majoritatea pacienților cu T3 sau T4 fără invazie tumorală prin cartilagiul în țesuturile moi, abordul cu intenția de a conserva laringele presupune utilizarea chimio-radioterapiei concomitente postoperator.

Nu există date suficiente care să susțină utilizarea chimioterapiei de inducție (neoadjuvantă) înainte chimio-radioterapiei, sau utilizarea chimioterapiei concomitent cu o RT cu fracționare modificată.

RT singură la pacienții la care chimio-radioterapia nu este posibilă rămâne o opțiune cu supraviețuire similară dar cu șansă mai scăzută de conservare a laringelui” [51].

Cancerle glandelor salivare

DIAGNOSTIC

Tumorile maligne ale glandelor salivare alcătuiesc un grup separat de cancer (diferite epidemiologic de carcinoamele tradiționale ale căilor aero-digestive superioare), care reprezintă circa 3% din toate cancerle sferei ORL [58].

Glandele salivare sunt de două tipuri: *majore* (parotide, submandibulare, sublinguale) și *minore* (diseminate la nivelul mucoasei tractului aero-digestiv superior) [14].

Elementele esențiale pentru diagnostic includ :

- nodul tumoral subcutanat/ submucos, dur, adesea asimptomatic, uneori dureros;
- evoluție lentă sau creșterea rapidă a unui nodul prezent de mai mulți ani [7].

Caracteristica generală a acestor tumori este creșterea lentă (cu excepția carcinomului nediferențiat). Sunt relativ frecvente evoluții ale unor tumori benigne care după ani (și chiar decenii) dobândesc aspecte de malignitate.

Absența simptomelor dureroase, a ulcerărilor și a altor perturbări particulare face ca pacientul să se prezinte tardiv la medic, uneori chiar și în prezența semnelor evidente de malignitate.

HISTOLOGIE

Majoritatea tumorilor glandelor salivare sunt benigne, tipul histologic cel mai frecvent fiind adenomul pleiomorf (creștere foarte lentă, paucisimptomatic, frecvent la nivelul glandelor parotide).

Aproximativ 20-25% dintre tumorile glandelor parotide, 35-40% dintre cele submandibulare, 50% dintre cele palatine și 95-100% dintre cele sublinguale sunt maligne.

Varietățile histologice ale carcinoamele glandelor salivare sunt următoarele, în ordinea frecvențelor relative:

- carcinom mucoepidermoid (35%);
- carcinom adenoid chistic (cilindrom) (25%);
- adenocarcinom (25%);
- carcinom pleiomorf (12%);
- carcinom nediferențiat (10%);
- carcinomul epidermoid (5-10%);
- carcinomul acinos și papilifer (4%);
- tumori diverse și rare limfoame non-hodgkiniene (1-5%) [60,61].

Carcinoamele glandelor salivare sunt împărțite histologic în tumori:

- cu grad scăzut de malignitate (*low-grade*): majoritatea carcinoamelor mucoepidermoide, carcinoamele cu celule acinice;
- cu grad crescut de malignitate (*high-grade*): restul carcinoamelor mucoepidermoide, carcinoamele adenoid chistice, cele epidermoide, pleiomorfice, nediferențiate și tumorile mixte [61,62].

STADIALIZARE

Clasificarea pe stadii clinice cea mai frecvent utilizată este aceea TNM, propusă de AJCC/UICC în 2002 (Tabel 1) [28].

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul tumorilor glandelor salivare este în principal cel chirurgical; chimio- și radioterapia nu prezintă decât un rol paliativ sau adjuvant în anumite cazuri.

Majoritatea neoplasmelor parotidiene (75%) sunt puțin agresive, cu evoluție clinică previzibilă, fiind tratate cu succes prin parotidectomie superficială sau parțială. Pacienții cu leziuni în stadiul T1-2 prezintă o probabilitate foarte mare de supraviețuire la 5 ani (70-95%), spre deosebire de cei cu stadii T3-4 (20-30%) [64].

- Neoplaziile cu grad redus de malignitate T1-T2 (carcinoamele cu celule acinice și cele mucoepidermoide *low-grade*) sunt tratate numai prin *parotidectomie* (cu protejarea nervului trigemen) cu margini de siguranță oncologică. Nu se recomandă terapie adjuvantă datorită istoriei naturale a acestor tumori.
- Toate tumorile *high-grade* și cele *low-grade* de dimensiuni mari vor fi tratate prin parotidectomie totală și excizia ganglionilor limfatici clinic palpabili.

În tumorile *high-grade*, chirurgul va practica obligatoriu disecția ganglionilor postero-laterali ai gâtului (nivelele II-V), chiar dacă nu sunt clinic aparenti, datorită incidenței foarte crescute a micrometastazelor în aceste grupe.

Radioterapia și/sau chimioterapia postoperatorie pot ameliora supraviețuirea la acești pacienți.

Pentru localizările la nivelul glandelor salivare minore, posibilitățile de rezecție depind de localizare.

- Principiul general este acela de a practica *excizia chirurgicală cu extensie maximă posibilă*, în ciuda posibilului aspect fals de tumoră bine localizată, prezent în special în carcinoamele adenoid chistice.
- Prezența metastazelor ganglionare impune *limfadenectomia „în bloc”* cu tumora primară. *Tratamentul profilactic* al ganglionilor limfatici regionali nu este recomandat în carcinoamele adenoid chistice și cele pleiomorfe, dar poate fi util în carcinoamele mucoepidermoide și adenocarcinoame [63].
- Rolul *radioterapiei* este minim în cancerle glandelor salivare.
- Rolul *chimioterapiei* este limitat la boala recidivată, nerezecabilă sau metastazele la distanță. Nu există o chimioterapie standard pentru glandele salivare.
- Regimurile utilizate mai frecvent (cisplatin, carboplatin, antracicline, taxani, ciclofosamid și 5-fluorouracil) determină unele răspunsuri la 14-30% dintre pacienții cu adenocarcinoame sau carcinoame mucoepidermoide, dar impactul asupra supraviețuirii este necunoscut.
- Pacienții cu boală recidivată/ progresivă, cu status bun de performanță, trebuie recomandați pentru participarea la studii clinice [34].