

## CANCERUL SFEREI O.R.L.

### Prezentare generală

Termenul „cancer al capului și gâtului” (HNC) se referă la cancerul tractului aerodigestiv superior, incluzând buzele, cavitatea bucală, orofaringele, cavitățile sinonazale, laringele, hipofaringele și glandele salivare. În 2022, se estimează că aproximativ 66.470 de cazuri noi de cancer a cavității bucale, faringiene și laringiene vor apărea, care justifică aproximativ 3,5% din cazurile noi de cancer din Statele Unite. Aproximativ 27% dintre acești pacienți sunt femei. Se estimează că vor avea loc 15.050 de decese din cauza cancerului sferei ORL în aceeași perioadă de timp. Carcinoamele cu celule scuamoase reprezintă mai mult de 90% dintre aceste tumori.

Afro-americanii au o incidență mai mare ajustată în funcție de vârstă decât alte grupuri etnice. Momentul obișnuit al diagnosticului este după vârsta de 40 de ani, cu excepția cancerelor glandelor salivare și cancerelor nazofaringiene (NPC), care pot apărea la grupe de vârstă mai mici. Pentru multe sedii primare, consumul de tutun este asociat cu un risc crescut. Alcoolul a fost, de asemenea, implicat ca factor causal; efectele alcoolului și tutunului poate fi sinergice. Abuzul de tutun și alcool sunt cele mai frecvente etiologii comune pentru cavitatea bucală, hipofaringe, laringe și cancerul orofaringe nelegat de papilomavirus (HPV). Pacienții cu cancerul sferei ORL datorate tutunului și alcoolului sunt expuși riscului de a adăposti tumori primare sincrone și dezvoltarea unor neoplasme primare ulterioare ale sferei ORL, plămân, esofag, vezica urinară și alte sedii care sunt expuse la acești agenți cancerigeni. Pacienții cu cancer ORL au un risc crescut de a dezvolta o a doua tumoră primară (SPT), atât în sfera ORL, cât și în alte părți (de exemplu, cancerul esofagian și pulmonar, atribuite efectului de câmp asociate cu consumul de tutun și alcool. Infecția cu papilomavirus uman (HPV) (cel mai frecvent HPV16) joacă un rol în dezvoltarea anumitor canceruri ORL, în special a celor de orofaringe. Pacienții cu cancer ORL HPV-pozitiv cu risc ridicat tind să fie mai tineri și mai puțin probabil să aibă un istoric puternic de consum de tutun și etanol, au un istoric a mai multor parteneri sexuali (în special sexul oral-genital), au un prognostic mai bun și par să aibă o rată mai mică de a 2 a tumoră primară (SPT). Expunerea anterioară la tutun afectează negativ prognosticul cancerelor orofaringiene asociate cu HPV.

Există o asociere de lungă durată între virusul Epstein-Barr (EBV) și cancerul nazofaringe (NPC). ADN-ul EBV este prezent uniform în NPC în zone endemice precum Asia de Sud-Est, Africa de Nord și Estul Mijlociului. La albi din afara acestor zone, NPC-ul legat de EBV este mai puțin răspândit. NPC la albi poate fi legat de EBV sau de HPV sau, la unii pacienți, niciunul dintre acești markeri virali nu poate fi găsit. NPC la albi care nu este legat de EBV (fie HPV pozitiv sau fără asociere virală) este asociat cu un prognostic mai prost în comparație cu NPC care este legat de EBV.

Stadiul la diagnosticare prezice ratele de supraviețuire și ghidează managementul la pacienții cu cancer sferă ORL. În general, boala în stadiul I sau II definește o tumoră primară relativ mică, fără implicare ganglionară în rândul cancerelor nelegate de HPV. Stadiile III sau IV de cancer fără legătură cu HPV și stadiile I, II și III de cancer legate de HPV pot include tumori primare mai mari, care pot invada structurile subiacente și/sau diseminează la ganglionii regionali. Metastazele la distanță sunt mai puțin frecvente la prezentare în comparație cu cancerul de plămâni și esofag. Stadiile TNM mai avansate sunt, în general, asociate cu o supraviețuire mai proastă.

## **Epidemiologie**

Cancerul capului și gâtului reprezintă 2-5% din toate cancerele nou diagnosticate. Cancerul orofaringelui reprezintă 1% din toate tumorile maligne iar cel al hipofaringelui 0,6%.

Cancerul foselor nazale și al sinusurilor feței reprezintă 0,2-0,3%, cancerul laringelui 1,2-4,5%, cancerul rinofaringelui 2%, iar cel al glandelor salivare 1% din toate tumorile maligne.

În SUA pentru anul 2022 s-a estimat un număr de aproximativ 66.470 de cazuri noi de cancer ORL, care justifică aproximativ 3,5% din cazurile noi de cancer din Statele Unite și 15.050 de decese prin această localizare. Cancerul sferei ORL reprezintă 3,2% din totalul cazurilor noi de cancer. Aproximativ 27% dintre acești pacienți sunt femei.

În România incidența (ASR) estimată pentru ambele sexe în anul 2020 a fost: 5,6/100.000 pentru laringe, 5,4/100.000 pentru buze și cavitatea bucală, 4,3/100.000 pentru orofaringe, 1,9/100.000 pentru hipofaringe, 1,4/100.000 pentru nazofaringe. Mortalitatea (ASR) estimată pentru anul 2020 a fost de 3,1/100.000 pentru laringe, 2,6/100.000 pentru buze și cavitatea bucală, 2,3/100.000 pentru orofaringe, 1,3/100.000 pentru hipofaringe, 0,58/100.000 pentru nazofaringe.

Pacienții cu cancer sfera ORL au un risc crescut de a dezvolta o tumoră primară secundară (SPT), atât în interiorul sferei ORL cât și în altă parte (de exemplu, esofagian și cancerul pulmonar), atribuită "efectului de câmp" asociat cu consumul de tutun și alcool.

## **Factori de risc**

1. Fumatul. Pentru mai multe sedii primare, consumul de tutun este asociat cu un risc crescut.
2. Alcoolul a fost de asemenea implicat ca un factor cauzal; efectele alcoolului și tutunului pot fi sinergice.
3. Fumatul asociat cu alcoolul crește de 10-15 ori riscul de cancer al sferei ORL.
4. Virusul papiloma uman (HPV) este implicat în cancerul scuamos al cavității bucale și laringelui. Virusul Papiloma uman (HPV) este acum acceptat ca un factor de risc în apariția cancerelor scuamoase ale orofaringelui (în special cancerele linguale, amigdalei și bază de limbă). Infecția cu HPV este o cauză predominantă a carcinoamelor cu celule scuamoase ale orofaringelui (în special cancerele amigdalelor și bazei limbii). Cu toate acestea, mici subseturi de carcinoame cu celule scuamoase ale cavității bucale, laringelui, nazofaringelui și sinusurilor paranazale sunt HPV-pozitive și 50% din pacienții cu carcinom cu celule scuamoase cu sediu primar necunoscut al H&N sunt HPV-pozitivi.

Incidența globală a cancerului de orofaringe HPV-pozitiv este în creștere în Statele Unite, în timp ce incidența cancerului HPV negativ (în primul rând legat de tutun și alcool) este în scădere.

Fracția atribuibilă pentru HPV în cancerul orofaringian nou-diagnosticat este estimată la 60%-70% în Statele Unite și părți ale Uniunii Europene. Pacienți cu cancer HPV-pozitiv au avut tendința să fie mai tineri; totuși, rata cancerului orofaringelui HPV-pozitiv crește în rândul adulților în vârstă pe măsură ce cohortele expuse îmbătrânesc. Infecția cu HPV16 oral crește riscul de cancer orofaringian și s-a stabilit o relație de cauzalitate puternică. HPV16 reprezintă ~90% din cazuri, iar HPV18, 33 și 35 sunt responsabile pentru vasta majoritate a fracției mici rămase. Prevalența HPV16 este mai mare în cancerul orofaringian decât în cancerul de col uterin (~50%), în care HPV18 este, de asemenea, foarte răspândit. Expresia oncogenelor HPV E6 și E7 inactivează proteinele supresoare tumorale p53 și pRb, respectiv, care sunt frecvent mutate în mucoasa carcinoamelor cu celule scuamoase legate de tutun.

Inactivarea p53 și pRb promovează instabilitatea genomică și dezvoltarea cancerului și este responsabilă pentru reglarea în sus a expresiei proteinei p16, un marker surrogat de încredere al prezenței ADN-ului HPV în aceste tumori. Profilul genetic al cancerului SCCHN HPV-pozitiv a demonstrat că este diferit genetic de carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului (SCCHN) HPV-negativ.

S-a arătat că vaccinarea HPV a fost asociată cu reducerea infecției orale cu HPV de tipul vaccinului. Mai mult, vaccinarea HPV în Statele Unite a dus la protecție de turma împotriva infecțiilor orale cu HPV16, 18, 6 și 11 la barbatii nevaccinați.

Deși datele nu sunt încă disponibile, tipurile de HPV care determina majoritatea covârșitoare a SCCHN sunt incluse în vaccinul HPV nonavalent (oferă protecție împotriva a nouă tipuri de HPV cu risc ridicat).

Deoarece există dovezi că vaccinarea previne cancerul colului uterin și cancerul anal legat de HPV Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a extins indicația pentru vaccinarea HPV să includă prevenirea infecțiilor HPV orale și a cancerelor orofaringiene asociate în 2020.

Pacienții cu SCCHN HPV-pozitiv local avansat au avut un răspuns la tratament și supraviețuire (supraviețuirea globală [OS] și supraviețuirea fără progresie [PFS]) îmbunătățite în comparație cu tumorile HPV-negativ. Răspunsul la tratament este îmbunătățit la pacienții care primesc radioterapie (RT) sau chimioiradiere.

Expunerea prealabilă la tutun afectează în mod negativ prognosticul cancerelor orofaringiene legate de HPV.

5. Expunerea la soare (în cancerul buzelor).

6. Expunerea la nichel și pădurarii au risc crescut pentru cancerul nazal și al sinusurilor maxilare.

7. Deficiența de fier asociată cu sindromul Plummer-Vinson reprezintă factor de risc pentru cancerul hipofaringelui și esofagului proximal.

8. Igiena orală deficitară și inflamația cronică a mucoasei (lichen plan).

9. Mestecatul "betelului" în unele regiuni din India.

10. Virusul Epstein – Barr este factor de risc în cancerul nazofaringian. Există o asociere de lungă durată între virusul Epstein-Barr (EBV) și NPC.

11. Sexul A fost raportată o creștere a incidenței de carcinom cu celule scuamoase a limbii orale la femeile caucaziene nefumatoare care nu pare a fi declansat de o infecție cu HPV anterioară, în timp ce incidența altor tipuri de cancer la cavitatea bucală este în scădere.

12. Rasa. Afro-americani au o incidență mai mare decât alte grupuri etnice.

13. Varsta. Momentul obișnuit de stabilire a diagnosticului este după vârsta de 40 de ani, cu excepția cancerelor glandelor salivare și cancerelor nazofaringiene (NPC), care pot să apară la grupe de vârstă mai tânără.

## **Tipuri histologice**

Pentru a facilita comunicarea, ganglionii limfatici sunt organizați pe niveluri. Nivelul I include zonele submentale și submandibulare; nivelurile II până la IV includ ganglionii limfatici ai venei jugulare interne; nivelul V include triunghiul posterior muschiului sternocleidomastoidian.

În plus, nivelul ganglionilor limfatici implicat este predictiv pentru sediul primar. De exemplu, buza, cavitatea bucală, tumorile pielii faciale diseminează de obicei la nivelurile I și II inițial; cancerul de laringe și faringe au o predilecție pentru diseminare la nivelurile II și III.

Nu există limfatice capilare în epiteliu. Tumoarea trebuie să pătrundă în lamina proprie înainte să poată apare invazia limfatică. Se poate prezice bogăția rețelei capilare într-un loc dat al capului și gâtului prin incidența relativă a metastazelor ganglionare la prezentare. Nazofaringele și sinusul piriform au cele mai abundente rețele limfatice capilare. Sinusurile paranazale, urechea medie și corzile vocale au puține sau deloc capilare limfatice.

Majoritatea neoplasmelor maligne ale capului și gâtului provin din epitelii de suprafață și sunt carcinoame cu celule scuamoase (SCC) sau una dintre variantele sale, inclusiv limfoepiteliom, carcinom cu celule fusiforme, carcinom verucos și carcinom nediferențiat.

Limfoamele și o mare varietate de alte neoplasme maligne și benigne alcătuiesc cazurile rămase.

Limfoepiteliomul este un SCC cu stromă limfoidă și apare în nazofaringe, fosa amigdaliană și baza limbii; poate apărea și în glandele salivare. În varianta cu celule fuziforme, există o componentă cu celule

fuziforme care seamănă cu sarcomul amestecat cu SCC. În general, este gestionat ca și alte SCC-uri de grad înalt.

Carcinomul verucos este un carcinom cu celule scuamoase(SCC) de grad scăzut care se găsește cel mai adesea în cavitatea bucală, în special pe gingia și mucoasa bucală. Are de obicei un model de creștere indolent și este adesea asociat cu utilizarea cronică a tutunului de fumat sau de mestecat.

Carcinomul neuroendocrin cu celule mici apare rar la nivelul capului și gâtului. Limfoamele tractului aerodigestiv superior prezintă aproape întotdeauna un model histologic difuz non-Hodgkin.

## **I. Cavitatea bucală și orofaringele**

**Cavitatea bucala include: mucoasa bucala, planseul bucal, limba anterioara, creasta alveolara, trigonul retromolar, palatul dur.**

**Orofaringele include: baza limbii, amigdalelele, peretele faringeal posterior/palatul moale**

1. Carcinomul scuamocelular 90%

a. –bine diferențiat cu > 75% keratinizare

b. – moderat keratinizat cu 25-75% keratinizare

c.- slab diferențiat cu < 25% keratinizare

2. Variante de carcinom scuamocelular

a. Carcinom verucos

b. Carcinom cu celule scuamoase sarcomatoid

c. Limfoepiteliom

3. Carcinom adenoid chistic

4. Limfom non hodgkin

5. Melanom amelanocitar

## **II. Nazofaringele**

1. Carcinomul scuamocelular 90%

a. Tipul I: Carcinom scuamocelular cu keratinizare

b. Tipul II: Carcinom scuamocelular fără keratinizare

c. Tipul III: Carcinom nediferențiat (limfoepiteliom) infiltrație mare cu limfocite

2. Limfom malign

3. Adenocarcinom al glandelor salivare minore

4. Plasmocitom

5. Sarcom

6. Melanom malign

## **III. Laringele și hipofaringele**

1. Carcinom scuamocelular (95%)

a. Carcinom in situ

b. Carcinom verucos

c. Carcinom anaplazic

d. Carcinom limfoepitelial

2. Sarcom 1%

3. Tumorile glandelor salivare minore(1%)

a. adenocarcinom

b. carcinom adenoid chistic

c. carcinom mucoepidermoid

4. Tumori metastatice: rinichi, tiroidă, sân, plămân, prostată, tract GI

## **IV. Cavitatea nazală și sinusurile paranazale**

1. Carcinomul cu celule scuamoase 80%

2. Estezioblastomul (neuroblastomul olfactiv)

3. Melanomul malign
4. Carcinomul nediferențiat
5. Carcinomul neuroendocrin
6. Limfom non hodgkin

#### **V. Glandele salivare**

75% din tumori iau naștere în glanda parotidă, 10% în glanda submandibulară, 1% în glanda sublinguală

1. Carcinomul mucoepidermoid 12-32%
2. Carcinom cu celule acinare 11-17%
3. Carcinom adenoid chistic 11-41%
4. Tumoră malignă mixtă 10-14%
5. Adenocarcinom 2-16%
6. Carcinom cu celule scuamoase 8-9%
7. Carcinom nediferențiat 8-9%

### **Semne și simptome:**

*I. Cavitatea bucală:* inițial durere, sângerare bucală; în fazele avansate durere prin invazie osoasă, anomalii ale nervilor cranieni, trismus, adenopatii palpabile, scădere ponderală, infiltrația tegumentelor.

*II. Orofaringele, hipofaringele, regiunea supraglotică*

Inițial disfonie sau otalgie; în fazele avansate, dispnee, odinofagie, ganglioni limfatici palpabili, scădere ponderală.

*III. Laringele:*

Inițial disfonie, ulterior dispnee, penetrația cartilajului.

*IV. Nazofaringele:*

Scăderea auzului, acufene, epistaxis, obstrucție nazală, adenopatie.

*V. Glandele salivare:* masă tumorală, nedureroasă, fixată, rar adenopatie.

**Al II-lea cancer primar** apare la o rată anuală de 4%. Riscul pe viață de a dezvolta un nou cancer este de 20-40%. Majoritatea tumorilor apar în zonele expuse la tutun: esofag, plămân, tractul aerodigestiv superior.

### **Istorie naturala**

Există o secvență în progresia bolii de la displazie la carcinom in situ și la carcinom invaziv.

- a) Leucoplazie este o hiperkerotoză asociată cu hiperplazia epiteliului subiacent. Mai puțin de 5% progresează spre malignitate.
- b) Eritroplazia se asociază cu displazia epiteliului subiacent. Carcinomul este găsit la 40% din cazuri.
- c) Displazia poate fi ușoară, moderată sau severă. 24% din pacienții cu displazie severă dezvoltă cancer invaziv.
- d) Carcinomul in situ. 75% din carcinoamele scuamoase invazive se asociază cu carcinomul in situ.

#### ***Mod de diseminare***

##### **1. Leziunea primară**

Carcinomul scuamos (SCCs) apare de obicei ca o leziune de suprafață. Leziunile de suprafață foarte precoce pot prezenta doar eritem și o mucoasă ușor ridicată.

Diseminarea este dictată de anatomia locală și astfel variază în funcție de fiecare sediu. Invazia musculară este comună, iar tumora se poate răspândi de-a lungul planurilor musculare sau fasciale pe o distanță surprinzător de mare de la leziunea palpabilă sau vizibilă. Tumora poate atinge devreme periostul sau pericondru, dar invazia osului sau cartilajului este de obicei un eveniment tardiv. Oasele și cartilajele, de obicei, acționează ca o barieră în calea diseminării tumorii; tumora care se confruntă cu aceste structuri va fi adesea deviata și diseminează de-a lungul unei căi de rezistență mai mici. Extensia tumorii în spațiul

parafaringian permite diseminarea superioara sau inferioara de la baza craniului la regiunea inferioara a gâtului.

Diseminarea în interiorul lumenului glandelor sublinguale, submandibulare si parotidiene este mai puțin frecventă. Ductul nazolacrimonar, cu toate acestea, este adesea invadat în carcinoamele nazale si ale sinusului etmoid.

Invazia perineurală (PNI) se observă în carcinoamele scuamoase(SCC) precum si tumorile glandelor salivare, în special carcinoamele chistic-adenoidice. Atunci când este avansată, PNI poate produce simptome neurologice si este asociată cu o rată mai slabă a controlului local. Tumorile diseminează de-a lungul unui nerv la baza craniului si a sistemului nervos central (SNC) sau periferic.

Invazia vasculară(IV) este asociată cu un risc crescut pentru metastaze regionale si la distanță.

### 2.Diseminarea limfatică

Diferențierea tumorii, dimensiunea leziunii primare, prezența invaziei spațiului vascular si densitatea capilarelor limfatică prezintă riscul de metastaze ganglionare limfatică. Leziunile recurente au un risc crescut. Histologia, de asemenea, are un impact asupra probabilității de diseminare limfatică. Tumorile glandelor salivare minore cu grading scăzut si sarcoamele au un risc mai mic de metastazare ganglionară limfatică decât carcinoamele scuamoase(SCC) care apar în sedii similare la nivelul mucoaselor.

Un pacient se poate prezenta cu SCC într-un nodul limfatic cervical si în ciuda unei ample explorări paraclinice, locul de origine poate rămâne nedeterminat la aproximativ 25-50% dintre pacienți. În cazul în care numai gâtul este tratat, o leziune primară poate să apară mai târziu, dar, uneori, nu este găsită. Incidența relativă a ganglionilor limfatici clinic pozitivi la internare este determinată de sediul primar si stadiul tumorii.

Leziunile bine lateralizate se extind la ganglionii cervicali, ipsilaterali. Leziunile pe sau în apropierea liniei mediane, baza limbii si leziunile nazofaringiene (chiar si atunci când sunt laterale), pot disemina pe ambele părți ale gâtului, deși riscul este mai mare în partea ocupată de cea mai mare parte a tumorii. Pacienții cu ganglioni cervicali ipsilaterali pozitivi clinic sunt la risc crescut pentru boala contralaterală, mai ales în cazul în care ganglionii sunt mari sau multipli; obstrucția căilor limfatică prin chirurgie sau radioterapie (RT) suntează fluxul limfatic la regiunea cervicală opusă.

Atunci când metastazele ganglionare apar într-un sediu neobisnuit, trebuie căutată atent tumora primară secundară. Probabilitatea adenopatiei retrofaringiene este legată de prezența ganglionilor limfatici clinic invadati si sediul primar si este deosebit de ridicată pentru carcinomul nazofaringian(NPC).

### 3.Diseminarea la distanță

Riscul de metastaze la distanță este legat mai mult de stadiul invaziei ganglionare N si localizarea ganglionilor implicați în regiunea cervicală inferioară, mai degrabă decât stadiul Tumorii.

Riscul este mai mic de 10% pentru boala N0 sau N1 si se ridică la aproximativ 30% pentru boala N3, precum si ganglioni N1 sau N2 cu boala sub nivelul incizurii tiroidiene. Metastaze la distanță se găsesc cel mai adesea în plămâni.

**Screening-ul** pentru cancerul primar în sfera ORL nu se recomandă.

**Al 2-lea cancer primar** la pacienții cu cancer în sfera ORL are o rată anuală de 4%. Modalități de screening includ laringoscopie, esofagoscopie, bronhoscopie.

**Chemoprevenția** reprezintă utilizarea de agenți farmacologici pentru a reversa o condiție premalignă sau pentru a inhiba evenimentele din procesul multistadial al carcinogenezei.

Datorită expunerii la efectele carcinogene ale consumului în exces de tutun și alcool, pacienții cu cancer în sfera ORL dezvoltă al doilea cancer la o rată anuală de 4%.

Retinoizii (analogi sintetici ai vitaminei A) afectează creșterea epitelială și diferențierea prin legarea de receptorii nucleari retinoizi. S-a demonstrat că retinoizii (izotretinoin-ul acidul 13 cisretinoic) determină reversia clinică și histologică a leziunilor de leucoplazie displazică. Nu s-a stabilit încă doza optimă și durata tratamentului.

**Diagnosticul** este confirmat de examenul histopatologic.

**Biopsia:**

1. *Aspirația prin ac fin* este o modalitate diagnostică utilă la pacienții cu adenopatii cervicale sau tumori ale glandelor salivare. Acuratețea diagnostică în tumorile glandelor salivare atinge 75%. Rezultatele fals negative apar la 7% din cazuri. Un rezultat negativ nu exclude malignitatea.

2. *Biopsia tumorală*

Cancerul nazofaringian poate fi diagnosticat prin biopsie transnazală sau transorală sub anestezie locală.

Diagnosticul în cancerul cavității bucale și orofaringelui se face prin biopsie tumorală.

În tumorile glandelor salivare diagnosticul se stabilește prin excizia chirurgicală completă; diagnosticul se mai poate stabili și prin aspirație cu ac fin.

În tumorile laringelui și hipofaringelui se recomandă laringoscopie directă cu biopsie tumorală. Specimenul de biopsie trebuie să includă și submucoasă. În tumorile cavității nazale și sinusurilor paranazale biopsia tumorală se face prin narine cu anestezie locală. Puncția sinusului maxilar cu lavaj pentru examenul citologic este o altă metodă de diagnostic.

**Explorările preterapeutice de stadializare și diagnostic**

-Istoric și examen fizic complet (H & P) incluzând un examen ORL complet (nervi cranieni, ureche, nas, ochi, cavitatea bucală, planșeu bucal, limbă, văl palatin, adenopatii laterocervicale înalte),

Se recomandă consiliere privind încetarea fumatului dacă este indicată. Toți pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, iar foștii fumători trebuie sfătuiți să rămână abștinenti de la fumat.

-laringoscopie indirectă (nazofaringe, hipofaringe, laringe), în funcție de indicația clinică

-laringoscopie directă, esofagoscopie, bronhoscopie, în funcție de indicația clinică

-teste hepatice, renale, hemoleucogramă completă,

-Biopsie tumorii primare sau FNA a ganglionilor cervicali

-imagistica toracică dacă este indicat din punct de vedere clinic

-evaluare dentară

-CT și / sau RMN a tumorii primare și a regiunii gâtului

-se consideră PET-CT pentru stadiile III-IV sau boala N2-3, pentru depistarea metastazelor la distanță (plamani, ficat, os)

-examinare endoscopică sub anestezie dacă este cazul

-studiile preanestezice dacă se indică din punct de vedere clinic

-evaluarea dentară incluzând imagistica mandibulară dacă este clinic indicată

-evaluare/terapie a nutriției, vorbirii, înghitirii și audiograma dacă este clinic indicată

-teste funcționale pulmonare pentru candidații la chirurgia conservatoare

-testare HPV și EBV/DNA (nazofaringe)

– consultări multidisciplinare dacă sunt indicate

-examinare oftalmologică sau endocrină dacă este clinic indicată.

**Stadializarea TNM pentru cancerul sferei ORL**

**Stadializare TNM Buze, cavitate bucală (ed. a 8-a, 2017)**

**Tumora primară (t)**

**Tx** – tumora primară nu poate fi evaluată

**Tis** – carcinom in situ

**T1** – tumoră ≤ 2 cm în diametrul cel mai mare cu adâncimea de invazie (DOI)\* ≤ 5 mm

**T2** – Tumoră ≤ 2 cm, cu DOI > 5 mm și ≤ 10 mm sau tumoră > 2 cm și ≤ 4 cm, cu DOI\* ≤ 10 mm

**T3** – Tumoră > 2 cm și ≤ 4 cm, cu DOI\* > 10 mm sau tumoră > 4 cm, cu DOI\* ≤ 10 mm

**T4** -boala locală avansată moderat sau foarte avansată

**T4a** Boală locală moderat avansată

Tumora >4 cm, cu DOI\* >10 mm sau tumora invadează numai structurile adiacente (de exemplu, prin osul cortical al mandibulei sau maxilarului, sau implică sinusurile maxilare sau pielea feței)

Notă: Eroziunea superficială a alveolei osoase/dintelui (singur) de către o tumora primara gingivala nu este suficient să clasifici o tumoare ca T4.

**T4b** Boală locală foarte avansată

Tumora invadează spațiul masticator, plăcile pterigoide, sau baza craniului și/sau înglobează artera carotida internă

\*DOI este adâncimea invaziei și nu grosimea tumorii.

**N –ganglionii limfatici**

**Nx** – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

**N0**– nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

**N1** – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional, ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare, ENE-

**N2**

**N2a** – metastază într-un singur ganglion limfatic regional > 3 cm dar < 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

**N2b**– metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali multipli, nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

**N2c**– metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

**N3**

**N3a** - metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

**N3b** - metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE+

**ENE**-extensie extraganglionara

**Metastaze la distanță (M)**

**Mx** – metastazele la distanță nu pot fi evaluate

**M0** – nu există metastaze la distanță

**M1** – metastaze la distanță

**Grad histologic**

**GX**- gradul nu poate fi evaluat

**G1**- bine diferentiat

**G2** – moderat diferentiat

**G3**- Slab diferentiat

**G4** – nediferentiat

**Stadializare TNM Buze, cavitate bucală(ed. a 8-a, 2017)**

Stadiu	T	N	M
<b>Stadiu I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadiu II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadiu III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadiu IVA</b>	T4a	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T1	N2	M0

	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
<b>Stadiu IVB</b>	T1-4	N3	M0
	T4b	N1-3	M0
<b>Stadiu IVC</b>	orice T	orice N	M1

### Stadializare TNM Faringe

**Faringele include nazofaringele, orofaringele și hipofaringele**

#### Sistemul de stadializare TNM pentru nazofaringe (ed. a 8-a, 2017)

(Următoarele tipuri de cancer nu sunt incluse: melanomul mucoasei, limfomul, sarcomul țesuturilor moi, osului și cartilajului.)

#### **Tumora primara (T)**

TX Tumora primară nu poate fi evaluată

T0 Nicio tumoare identificată, dar există implicarea ganglionilor cervicali EBV pozitiv

Tis Este carcinom in situ

T1 Tumora limitată la nazofaringe sau extensie la orofaringe și/sau cavitatea nazală fără afectare parafaringiană

T2 Tumoră cu extensie către spațiul parafaringian și/sau țesutul moale adiacent afectare (pterigoidian medial, pterigoidian lateral, mușchi prevertebrali)

T3 Tumora cu infiltrarea structurilor osoase la baza craniului, vertebrei cervicale, structuri pterigoide și/sau sinusuri paranasale

T4 Tumora cu extensie intracraniană, implicarea nervilor cranieni, hipofaringe, orbita, glanda parotidă și/sau infiltrație extinsă de țesut moale dincolo de suprafața laterală a mușchiului pterigoidian lateral

#### **Ganglioni limfatici regionali (N)**

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0 Fără metastaze ganglionare regionale

N1 Metastaze unilaterale în ganglionii limfatici cervicali și/sau metastaze unilaterale sau bilaterale în ganglionii limfatici retrofaringieni, 6 cm sau mai mic în cel mai mare dimensiunea, deasupra marginii caudale a cartilajului cricoid

N2 Metastaze bilaterale în ganglionii limfatici cervicali, cu dimensiunea de 6 cm sau mai mici, deasupra marginii caudale a cartilajului cricoid

N3 Metastază unilaterală sau bilaterală în ganglionii limfatici cervicali, cu dimensiunea mai mare de 6 cm și/sau extensie sub marginea caudală a cartilajului cricoid

#### **Metastaze la distanță (M)**

M0 Fără metastaze la distanță

M1 Metastaze la distanță

Grad histologic (G)

Un sistem de notare nu este utilizat pentru NPC-uri.

**Stadiul anatomic/grupurile de prognostic Nazofaringe(ed. a 8-a, 2017)**

Stadiu	T(tumora)	N(nodul=ganglion)	M(metastaza)
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	To, T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Stadiu III	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadiu IVA	T4	N0, N1, N2	M0
	Orice T	N3	M0
Stadiu IVB	Orice T	Orice N	M21

**Sistemul de stadializare TNM pentru orofaringe (p16-) și hipofaringe (ed. a 8-a, 2017)**

(Nu sunt incluse: cancere orofaringiene P16- pozitive (p16+) și cancer nazofaringian)

**Orofaringe**

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

Tis- carcinom in situ

T1- tumoră ≤ 2 cm în diametrul cel mai mare

T2 – tumoră > 2 cm dar < 4 cm în diametrul cel mai mare

T3 – tumoră > 4 cm în diametrul cel mai mare

T4 – tumora moderat avansata local sau boala foarte avansata local

T4 a-boala locala avansata moderat

Tumora invadează laringele, muschiul extrinsec al limbii, pterigoidul medial, palatului dur sau mandibula

T4b- Boala locală foarte mult avansată

Tumora invadează muschiul pterigoid medial, plăcile pterigoide, nazofaringele lateral, sau baza craniului sau inglobeaza artera carotidă

**Hipofaringe**

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

Tis- carcinom in situ

T1- tumora este limitată la un subsediu al hipofaringelui si/sau ≤ 2 cm în diametrul cel mai mare

T2 – tumora implică mai mult de un subsediu al hipofaringelui sau un sediu adiacent, sau măsoară > 2 cm dar < 4 cm în diametrul cel mai mare, fără fixarea hemilaringelui.

T3 – tumora măsoară > 4 cm în diametrul cel mai mare cu fixarea hemilaringelui sau extensia la esofag

T4 – boala locala avansata moderat sau foarte avansata local

T4a – – boala locala avansata moderat

Tumora invadează cartilajul tiroid /cricoid, osul hioid, glanda tiroida sau tesutul moale din compartimentul central

T4b- Boala locală foarte mult avansată

Tumora invadeaza fascia prevertebrala, inglobeaza artera carotidă, sau implica structurile mediastinale

**N-Ganglionii limfatici****Orofaringe(p16-) si hipofaringe(cN)**

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N2

- N2a – metastază într-un singur ganglion limfatic regional ipsilateral ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare și ENE+ sau un singur ganglion limfatic regional ipsilateral > 3 cm dar < 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

- N2b- metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali multipli, nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

- N2c- metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

N3

N3 a– metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

N3b- metastaze într-un singur nod ipsilateral mai mare de 3 cm în dimensiunea cea mai mare și ENE(+); sau ganglioni multipli ipsilaterali, contralaterali sau bilaterali, oricare cu ENE(+)  
sau un singur ganglion contralateral de orice dimensiune și ENE(+)

### **Metastaze la distanță (M)**

M0 Fără metastaze la distanță

M1 Metastaze la distanță

### **Grad histologic (G)**

Gradul GX nu poate fi evaluat

G1 Bine diferențiat

G2 Moderat diferențiat

G3 slab diferențiat

G4 Nediferențiat

### **Grupuri prognostice de stadiu Orofaringe(p16-) și hipofaringe(cN)**

Stadiu	T(tumora)	N(nodul=ganglion)	M(metastaza)
Stadiu 0	Tis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	T2	N0	M0
Stadiu III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadiu IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1,N2	M0
Stadiu IVB	T4b	Orice N	M0
	Orice T	N3	M0
Stadiu IV C	Orice T	Orice N	M1

### **Sistemul de stadializare TNM pentru cancerul orofaringian mediat de HPV (p16+) (ed. a 8-a, 2017)**

(Nu includ: cancere P16-negative (p16-) ale orofaringelui)

#### **Tumora primara (T)**

T0 Nicio tumora primara identificata

T1 Tumoră de 2 cm sau mai mică în cea mai mare dimensiune

T2 Tumoră mai mare de 2 cm, dar nu mai mare de 4 cm în dimensiunea cea mai mare

T3 Tumoră mai mare de 4 cm în cea mai mare dimensiune sau extensie la suprafața linguală a epiglotei

T4 Boală locală moderat avansată

Tumora invadează laringele, mușchiul extrinsec al limbii, pterigoidul medial, palatul dur sau mandibula sau dincolo

Extensia mucoasei la suprafața linguală a epiglotei din tumorile primare ale bazei limbii și valeculei nu constituie invazia laringelui.

Ganglioni limfatici regionali (N)

**N clinic (cN)**

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0 Fără metastaze ganglionare regionale

N1 Unul sau mai mulți ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul mai mare de 6 cm

N2 Ganglioni limfatici contralaterali sau bilaterali, nici unul mai mare de 6 cm

N3 Ganglioni limfatici mai mari de 6 cm

**N patologic (pN)**

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

pN0 Fără metastaze ganglionare regionale

pN1 Metastaze în 4 sau mai puțini ganglioni limfatici

pN2 Metastaze în mai mult de 4 ganglioni limfatici

**Metastaze la distanță (M)**

M0 Fără metastaze la distanță

M1 Metastaze la distanță

**Grad histologic (G)**

Nu există un sistem de clasificare pentru tumorile orofaringiene mediate de HPV

**Grupuri prognostice de stadiu Clinic Orofaringe(p16+)**

Stadiu	T(tumora)	N(nodul=ganglion)	M(metastaza)
Stadiu I	T0,T1,T2	N0, N1	M0
Stadiu II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N0,N1, N2	M0
Stadiu III	T0, T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N0,N1,N2,N3	M0
Stadiu IV	orice T	orice N	M1

**Grupuri prognostice de stadiu Patologic Orofaringe(p16+)**

Stadiu	T(tumora)	N(nodul=ganglion)	M(metastaza)
Stadiu I	T0,T1,T2	N0, N1	M0
Stadiu II	T0, T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0,N1	M0
Stadiu III	T3,T4	N2	M0
Stadiu IV	orice T	orice N	M1

**Stadializare TNM Laringe**

**Sistemul de stadializare TNM al Comitetului mixt american pentru cancer (AJCC) pentru laringe (ed. a 8-a, 2017)**

(Tumorile nonepiteliale, cum ar fi cele ale țesutului limfoid, ale țesuturilor moi, ale oaselor și cartilajului și melanomul mucoasei buzelor și cavității bucale nu sunt incluse)

**Laringele supraglotic**

T1 – tumora este limitată la un subsediu al supraglotei cu mobilitatea normală a corzilor vocale

T2 – tumora invadează mucoasa a mai mult de un subsediu adiacent al supraglotei sau glotei sau regiunea exterioara supraglotei (de exp: baza limbii, valecula, peretele medial al sinusului piriform) fără fixarea laringelui

T3 – tumora este limitată la laringe cu fixarea corzii vocale și/sau invadează unul din următoarele: aria postcricoidă, țesuturile preepiglote, spatiul paraglotic și/sau cortexul intern al cartilajului tiroid.

T4 a-boala locala moderat avansata

Tumora se extinde prin cartilajul tiroid și/sau se extinde în țesuturile moi in afara laringelui (traheea, tesuturile moi ale gatului incluzand musculatura externa profunda a limbii, tiroida, esofagul.

T4 b-boala locala foarte mult avansata

Tumora invadeaza spatiul prevertebral, inglobeaza artera carotida sau invadeaza structurile mediastinale

#### **Laringele glotic**

T1 – tumora este limitată la coardă (corzile) vocală (vocale) (poate implica comisura anterioară sau posterioară) cu mobilitatea normală

- T1a – tumora este limitată la o coarda vocală
- T1b – tumora implică ambele corzi vocale

T2 – tumora se extinde la supraglota și/sau subglotă și/sau cu afectarea mobilitatii corzilor vocale

T3 – tumora este limitată la laringe cu fixarea corzii vocale si/sau invazia spatiului paraglotic si/sau cortexul interior al cartilajului tiroid

T4 a-boala locala moderat avansata

Tumora se extinde prin cartilajul tiroid și/sau se extinde în țesuturile moi in afara laringelui(traheea, tesuturile moi ale gatului incluzand musculatura externa profunda a limbii, tiroida, esofagul.

T4 b-boala locala foarte mult avansata

Tumora invadeaza spatiul prevertebral, inglobeaza artera carotida sau invadeaza structurile mediastinale

#### **Laringe subglotic**

T1 – tumora este limitată la subglotă

T2 – tumora se extinde la coardă/corzile vocale cu mobilitate normală sau afectată

T3 – tumora este limitată la laringe cu fixarea corzii vocale

T4 a-boala locala moderat avansata

Tumora invadeaza cartilajul tiroid sau cricoid si/sau se extinde în țesuturile moi in afara laringelui (traheea, tesuturile moi ale gatului incluzand musculatura externa profunda a limbii, tiroida, esofagul).

T4 b-boala locala foarte mult avansata

Tumora invadeaza spatiul prevertebral, inglobeaza artera carotida sau invadeaza structurile mediastinale

#### **N-Ganglionii limfatici**

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N2

· N2a – metastază într-un singur ganglion limfatic regional ipsilateral ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare si ENE+ sau un singur ganglion limfatic regional ipsilateral > 3 cm dar < 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

· N2b- metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali multipli, nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

· N2c- metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N3

N3 a– metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N3b- metastaze într-un singur nod ipsilateral mai mare de 3 cm în dimensiunea cea mai mare și

ENE(+); sau ganglioni multipli ipsilaterali, contralaterali sau bilaterali, oricare cu ENE(+)

sau un singur ganglion contralateral de orice dimensiune și ENE(+)

**Metastaze la distanță (M)**

M0 Fără metastaze la distanță

M1 Metastaze la distanță

**Grad histologic (G)**

Gradul GX nu poate fi evaluat

G1 Bine diferențiat

G2 Moderat diferențiat

G3 slab diferențiat

**Sistemul de stadializare TNM pentru laringe (ed. a 8-a, 2017)**

(Tumorile nonepiteliale, cum ar fi cele ale țesutului limfoid, țesuturilor moi, oaselor și cartilajului nu sunt incluse)

Stadiu	T(tumora)	N(nodul=ganglion)	M(metastaza)
Stadiu 0	Tis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	T2	N0	M0
Stadiu III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadiu IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stadiu IVB	orice T	N3	M0
Stadiu IV C	Orice T	Orice N	M1

**Sistemul de stadializare TNM pentru cavitatea nazală și sinusurile paranazale (ed. a 8-a, 2017)****Sinusul maxilar**

T1- tumora este limitată la mucoasa sinusului maxilar fără eroziune sau distrucția osului

T2 – tumora determină eroziunea sau distrucția osului, care include extensia în palatul dur și/sau meatul nazal mijlociu cu excepția peretelui posterior al sinusului maxilar, placii pterigoide

T3 – tumora invadează una din următoarele: osul peretelui posterior al sinusului maxilar, țesuturile subcutanate, tegumentul obrazului, planșeul sau peretele medial al orbitei, fosa pterigoidă, sinusurile etmoide.

T4a-boala locala avansata moderat

Tumora invadează conținutul orbital anterior, tegumentul obrazului, placa cribriformă, fosa infratemporală, placile pterigoide, sfenoidul, sinusurile frontale

T4b-boala locala foarte mult avansata

Tumora invadează oricare dintre următoarele: apexul orbital, dura cerebrală, fosa craniană mijlocie, nervii cranieni alții decât diviziunea nervului trigemen maxilar (V2), nazofaringele sau clivusul

**Cavitatea nazala si sinusul etmoid**

T1- tumora este limitată la un subsediu cu sau fără eroziune osoasă

T2 – tumora se extinde la 2 subsedii sau implica o regiune adiacentă cu complexul nazoetmoidal, cu sau fara invazie osoasa

T3 – tumora se extinde la peretele medial sau podeaua orbitei, sinusul maxilar, palatul dur sau placa cribriformă

T4 a– Boala locala moderat avansată

Tumora invadează oricare dintre următoarele: conținutul orbital anterior, pielea nasului sau obrazului, extensie minimă la fosa craniană anterioară, plăcile pterigoide, sfenoid sau sinusurile frontale

T4b- Boala locala foarte mult avansată

Tumora invadează oricare dintre următoarele: apexul orbital, dura cerebrala, fosa craniană mijlocie, nervii cranieni alții decât (V), nazofaringele sau clivusul

### **N –ganglionii limfatici**

#### **N-Ganglionii limfatici**

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

N2

- N2a – metastază într-un singur ganglion limfatic regional ipsilateral > 3 cm dar < 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

- N2b- metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali multipli, nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

- N2c- metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

N3

N3 a– metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare și ENE-

N3b- metastaze într-un singur nod ipsilateral mai mare de 3 cm în dimensiunea cea mai mare și

ENE(+); sau ganglioni multipli ipsilaterali, controlaterali sau bilaterali, oricare cu ENE(+)

sau un singur ganglion contralateral de orice dimensiune și ENE(+)

#### **Metastaze la distanță (M)**

Mx – metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0 – nu există metastaze la distanță

M1 – metastaze la distanță

#### **Grad histologic**

GX – gradul nu poate fi evaluat

G1 – bine diferentiat

G2 – moderat diferentiat

G3 – Slab diferentiat

G4 – nediferentiat

### **Sistemul de stadializare TNM pentru cavitatea nazală și sinusurile paranazale (ed. a 8-a, 2017)**

<b>Stadiu</b>	<b>T(tumora)</b>	<b>N(nodul=ganglion)</b>	<b>M(metastaza)</b>
Stadiu 0	Tis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	T2	N0	M0
Stadiu III	T3	N0, N1	M0
	T1,T2	N1	M0
Stadiu IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stadiu IVB	orice T	N3	M0
	T4b	Orice N	M0
Stadiu IV C	Orice T	Orice N	M1

## **Stadializare TNM Glandele salivare majore- parotida, submandibula, sublinguala(ed. a 8-a, 2017)**

### **Tumora primara**

Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

T0- nu există semne de tumoră primară

Tis- carcinom in situ

T1 – tumora ≤ 2 cm în diametrul cel mai mare fără extensia extraparenchimotoasă

T2 – tumora > 2 cm dar < 4 cm în diametrul cel mai mare fără extensia extraparenchimotoasă

T3 – tumora > 4 cm si/sau tumora cu extensie extraparenchimotoasă

T4a-boala locala avansata moderat

Tumora invadeaza tegumentul, mandibula, canalul auditiv si/sau nervul facial

T4b-boala locala foarte mult avansata

Tumora invadează baza craniului si/sau placile pterigoide si/sau inglobeaza artera carotida

### **N-Ganglionii limfatici**

Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0- nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – metastaze într-un singur ganglion limfatic regional ≤ 3 cm în diametrul cel mai mare si ENE-  
N2

· N2a – metastază într-un singur ganglion limfatic regional ipsilateral > 3 cm dar < 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

· N2b- metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali multipli, nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

· N2c- metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali nici unul > 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N3

N3 a– metastaze într-un ganglion mai mare de 6 cm în diametrul cel mai mare si ENE-

N3b- metastaze într-un singur nod ipsilateral mai mare de 3 cm în dimensiunea cea mai mare și ENE(+); sau ganglioni multipli ipsilaterali, contralaterali sau bilaterali, oricare cu ENE(+)  
sau un singur ganglion contralateral de orice dimensiune și ENE(+)

### **Metastaze la distanță (M)**

M0 Fără metastaze la distanță

M1 Metastaze la distanță

### **Grad histologic**

GX- gradul nu poate fi evaluat

G1- bine diferentiat

G2 – moderat diferentiat

G3- Slab diferentiat

G4 – nediferentiat

## **Stadializare TNM Glandele salivare majore- parotida, submandibula, sublinguala(ed. a 8-a, 2017)**

<b>Stadiu</b>	<b>T(tumora)</b>	<b>N(nodul=ganglion)</b>	<b>M(metastaza)</b>
Stadiu 0	TTis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	T2	N0	M0
Stadiu III	T3	N0, N1	M0
	T0,T1T2,T3	N1	M0
Stadiu IVA	T0,T1,T2,T3	N2	M0

	T4a	N0,N1,N2	M0
Stadiu IVB	orice T	N3	M0
	T4b	Orice N	M0
Stadiu IV C	Orice T	Orice N	M1

## TRATAMENT

### **Indicație terapeutică**

### **I.Carcinomul cu celule scuamoase al cavității bucale, orofaringe, hipofaringe, laringe și sinusurile paranazale**

#### **Stadiile T1, T2 N0, M0**

Se recomandă tratament chirurgical sau chimioradioterapie. Pacienții tratați chirurgical după examenul histopatologic pot prezenta următorii factori de risc pentru recidiva locală și la distanță:

- margini chirurgicale pozitive sau apropiate la < 5 mm
- ganglioni multipli pozitivi (N2, N3)
- boală ganglionară extracapsulară
- invazie perineurală, limfatică sau vasculară
- pT3, pT4
- interval mai mare de 6 săptămâni între tratamentul chirurgical și radioterapie

În funcție de prezența sau absența markerilor histologici se grupează în 3 categorii de risc:

- a) risc scăzut de recidivă locală și la distanță: nu are nici unul din acești factori de risc
- b) risc intermediar: extensia extracapsulară ganglionară plus unul din ceilalți factori de risc
- c) risc crescut: extensia extracapsulară ganglionară plus doi factori de risc

*La pacienții cu risc intermediar și crescut se administrează chimioradioterapie postoperatorie sau radioterapie.*

#### **Stadiile T1-4, N1-N3 M0**

##### **1 a) Boală nerezecabilă, status bun de performanță**

Se recomandă radiochimioterapie concomitentă. Radioterapie fracționată standard în doză totală de 70 Gy asociat cu Cisplatin 75-100mg/m<sup>2</sup> în zilele 1,22,43

##### **b) Boală nerezecabilă, status prost de performanță, boli asociate**

Tratamentul recomandat este radioterapia.

**2 Boală rezecabilă** cu sedii laringe glotic, supraglotic și sinusul piriform. Opțiunea terapeutică este terapia combinată, radiochimioterapie pentru a prezerva laringele.

##### **a) Status bun de performanță, fără boli asociate**

Se recomandă chimioterapie PF:

*Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>ziua 1 asociat cu*

*5 FUR 1000mg/m<sup>2</sup>i.v. perfuzie continuă 120 ore la 21 de zile, 3 cure urmate de radioterapie.*

Dacă boala progresează sub tratament citostatic se indică tratament chirurgical și radioterapie postoperatorie.

##### **b) Status prost de performanță**

Se recomandă tratament chirurgical urmat de radioterapie

##### **3 Boală rezecabilă cu orice localizare cu excepția laringelui glotic și supraglotic și a sinusului piriform.**

Se indică tratament chirurgical urmat de radioterapie postoperatorie.

##### **4 Boală recidivantă**

**a)** La pacienții tratați anterior numai prin radioterapie recidiva se tratează prin rezecție chirurgicală

**b)** La pacienții inițial tratați chirurgical recidiva se tratează prin reintervenție chirurgicală sau radioterapie

##### **5 Pacienții cu boală persistentă sau metastatică**

a) *Status bun de performanță*. Se recomandă polichimioterapie tip PF dacă nu au fost tratați anterior  
b) *Status prost de performanță*. Se recomandă mono-chimioterapie sau terapie de susținere

## **II. Cancerul nazofaringelui**

**a. T1, N0-M0.** Tratamentul recomandat este radioterapia locoregionala

**b. T1, N1-3 sau T2-4, orice N**

1. Opțiunea terapeutică este chimioradioterapia concomitentă. Radioterapie fracționată standard în doze de 70 Gy asociată cu Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> zilele 1,22,43. După terminarea radioterapiei se recomandă 3 cure tip PF cu:

*Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/zi ziua 1 asociat cu*

*5 FUR 1g/m<sup>2</sup>/zi i.v. perfuzie continuă zilele 1-4, la 21 de zile.*

2. Chimioradioterapie concomitentă fara chimioterapie adjuvantă

3. Chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie

**c. Orice T, orice N, M1**

1. Se recomandă chimioradioterapie pe bază de Cisplatin sau

2. Chimioradioterapie concomitentă

## **III. Tumorile glandelor salivare**

a) *Boala rezecabilă*. Se recomandă tratament chirurgical urmat de radioterapie postoperatorie.

b) *Boala nerezecabilă*. Se indică radioterapie. Chimioterapia se asociază în caz de adenocarcinom, carcinom mucoepidermoid, carcinom adeno-chistic.

c) *Recidive și boală metastatică* Se recomandă chimioterapie.

*Cancerul sferei ORL (II)*

## **Principiile tratamentului pentru carcinomul scuamos al sferei ORL**

### **Principii generale pentru selectarea tratamentului**

Chirurgia și RT sunt singurele tratamente curative pentru carcinoamele capului și gâtului. Deși chimioterapia singură nu este sete curativă, îmbunătățește efectele RT și, prin urmare, este utilizată în mod obișnuit ca parte a tratamentului ca modalități combinate la pacienții cu boală în stadiul III sau IV.

Avantajele intervenției chirurgicale în comparație cu RT, presupunând rate similare de vindecare, pot include următoarele: (1) o cantitate limitată de țesut este expusă tratamentului; (2) timpul de tratament este mai scurt; (3) riscul de toxicitate imediată și tardivă RT este evitat; și (4) RT este rezervată pentru SPT (tumori primare secundare) pentru cap și gât, care poate să nu fie adecvat pentru intervenție chirurgicală.

Avantajele RT pot include (1) riscul unei complicații postoperatorii majore este evitat, (2) nu se elimină țesuturi astfel încât probabilitatea unui defect funcțional sau cosmetic poate fi redusă, (3) RT electivă a gâtului poate fi inclusă cu morbiditate relativ scăzută și (4) salvarea chirurgicală a unui eșec RT este mai probabil decât salvarea RT a unui eșec chirurgical.

### **Chirurgie robotică transorală**

În ultimii ani, chirurgia robotică transorală (TORS) a fost popularizată. Această tehnologie folosește brațe robotizate mobilizate de la distanță de către chirurg. Depășește dificultățile în expunerea tumorilor, în special a cancerului orofaringian (OPC), permițând un mai bun acces și nu este nevoie să se sectioneze mandibula. Rezultatele funcționale ale TORS sunt excelente în tumorile relativ mici, cu rate de supraviețuire similare ca RT sau chimioRT combinată (CRT). Rezultatele funcționale, în special disfagia, pot fi afectate negativ dacă pacienții necesită RT postoperatorie sau chimioradioterapie combinată (CRT).

Salvarea unui eșec chirurgical poate fi încercată prin intervenții chirurgicale repetate, RT sau ambele, dacă este posibil. Recidivele chirurgicale de obicei se dezvoltă la marginile de rezecție, în sau în apropierea liniei de sutură. Este dificil să se distinga cicatrizarea operatorie normală de boala recurentă, iar diagnosticul de

recidivă este adesea întârziat. Răspunsul tumoral la RT sub aceste circumstanțe sunt sărace. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală, RT sau ambele pot salva recidivele mucoase mici și unele recidive ganglionare ale gâtului. Pentru recidivele mai voluminoase tratate cu RT, chimioterapia concomitentă este adesea încorporată.

## **MODALITĂȚI TERAPEUTICE**

Înainte de începerea tratamentului definitiv se are în vedere:

- a) *evaluarea igienei bucale*, a danturii cu evidențierea cariilor și leziunilor periapicale. Aceste afecțiuni (inclusiv extracția dentară) se tratează cu 2 săptămâni înainte de începerea radioterapiei.
- b) *aprecierea stării de nutriție*; la pacienții malnutriți se recomandă suport nutrițional pe o perioadă de 2 săptămâni anterior începerii tratamentului.
- c) *evitarea tendinței* de a nu oferi pacientului tratamentul optim datorită vârstei înaintate (pacienții peste 80 de ani).

### *Evaluarea rezecabilității*

Implicarea tumorală a următoarelor sedii este asociată cu un prognostic sau funcție proastă sau cu cancer T4b (inoperabil bazat pe capacitatea tehnică de a obține margini libere de tumora).

Nici unul dintre aceste sedii implicate nu sunt contraindicații absolute la rezecție la pacienții selectați, în care este posibilă îndepărtarea totală a cancerului:

- implicarea mușchilor pterigoizi, mai ales atunci când este asociată cu trismus sever sau implicarea fosei pterigopalatine cu neuropatie craniană;
- prelungirea macroscopică a tumorii la baza craniului (de exemplu, eroziunea plăcilor pterigoide sau a osului sfenoid, lărgirea foramen ovale);
- extensia directă la nazofaringele superior sau extensia profundă în tuba Eustache și la pereții laterali nazofaringieni;
- Invazia (inglobarea) arterei carotide comune sau interne. Invazia (inglobarea) este de obicei evaluată prin metode radiografice și este definită ca o tumoare care înconjoară artera carotidă cu 270 de grade sau mai mult;
- extensia directă a tumorii cu implicarea tegumentului extern;
- extensia directă la structurile mediastinale, fascia prevertebrala sau vertebrele cervicale;
- prezența metastazelor subdermale(subcutanate).

## **TRATAMENT CHIRURGICAL**

### **Rezecția tumorii primare**

Rezecția tumorilor avansate ale cavității orale, orofaringelui, hipofaringelui, laringelui sau sinusurilor paranazale va varia în extensie în funcție de structurile implicate. Tumora primară ar trebui să fie considerată chirurgical curabilă prin rezecția adecvată utilizând criteriile acceptate pentru excizie adecvată, în funcție de regiune implicată.

Rezecția în bloc a tumorii primare ar trebui să fie încercată ori de câte ori este posibil.

Disecția ganglionară în continuitate este necesară când există extensie directă a tumorii primare în regiunea cervicală.

Rezecția chirurgicală trebuie să fie planificată, pe baza extinderii tumorii primare, determinată prin examen clinic și interpretarea atentă a imaginilor radiografice adecvate.

Pentru cancerul cavității bucale, pe măsura ce crește dimensiunea leziunii, riscul de metastaze regionale și nevoia de disecție cervicală ganglionară elective devin mai mari.

Invazia perineurală ar trebui să fie suspectată atunci când tumorile sunt adiacente nervilor senzitivi sau motori. Scopul este rezecția totală a cancerului. Când invazia macroscopică este prezentă, iar nervul poate fi rezecat fără o morbiditate semnificativă, nervul ar trebui să fie disecat atât proximal cât și distal și ar trebui să fie rezecat pentru a obține clearance-ul bolii. Examinarea histopatologică la ghiata a marginilor

nervului proximal si distal se poate dovedi utila pentru a facilita clearance-ul tumorii. Rezecția parțială sau segmentara a mandibulei poate fi necesară pentru a cuprinde cancerul cu margini adecvate libere de tumora.

Rezecția adecvata poate necesita resectie partiala, orizontala sau sagitala a mandibulei pentru tumorile care implică sau sunt aderente la periostul mandibular. Rezecția segmentală sau rezecția marginală ar trebui să fie luate în considerare în tumorile care implică macroscopic periostul mandibular (determinat prin fixarea tumorii la mandibulă) sau prezintă semne de invazie tumorală directă a osului la momentul operației sau prin imagistica preoperatorie (CT / RMN) . Gradul de rezecție mandibulară va depinde de gradul de implicare verificat clinic și în sala de operație.

Invazia spațiului medular este o indicație pentru rezecție segmentara. Examinarea secțiunii congelate de măduvă disponibilă poate fi luată în considerare pentru a ghida rezecția.

Pentru tumorile laringelui, decizia de a efectua fie laringectomie sau chirurgie laringiană conservatorie (rezecția transorală, hemilaringectomie, laringectomie supraglottică) va fi decisă de către chirurg, dar ar trebui să adere la principiile extirparii tumorale complete cu scop curativ și conservarea funcției.

#### *Marginile tumorale*

Un obiectiv general al chirurgiei oncologice este rezecția completă a tumorii cu verificarea histologică a marginilor tumorale libere. Evaluarea marginilor poate fi în timp real, pe secțiuni înghețate sau prin evaluarea țesuturilor fixate în formol. Marginile tumorale libere sunt o strategie chirurgicală esențială pentru diminuarea riscului de recurență a tumorii locale. Pe de altă parte, marginile pozitive cresc riscul de recidivă locală și reprezintă o indicație pentru tratament adjuvant postoperator. Studiile patologice clinice au demonstrat importanța marginilor apropiate sau pozitive, cât și relația lor cu recurența tumorii locale. În cazul în care sunt raportate margini pozitive chirurgicale, re-rezecția chirurgicală și/sau tratamentul adjuvant trebuie luate în considerare la pacienți selectați.

Obținerea de margini largi adecvate poate necesita rezecția unei structuri adiacente în cavitatea bucală sau laringofaringe, cum ar fi baza limbii și/sau a limbii anterioare, mandibula, laringe sau porțiuni ale esofagului cervical.

Rezecția adecvată este definită ca margini de rezecție clare, cu suficient țesut liber față de tumora macroscopică (adesea 1.5-2 cm de mucoasa normală vizibilă și palpabilă). Cu toate acestea, pentru cancerul glottic, o margine de 1 până la 2 mm este considerată adecvată. În general, examinarea secțiunii înghețate a marginilor de obicei, va fi realizată intraoperator, atunci când linia de rezecție are un clearance incert din cauza marginilor tumorale indistincte sau se suspectează boala reziduală (de exemplu, țesuturi moi, cartilaj, artera carotidă, neregularități ale mucoasei). În microchirurgia cu laser transorală, margini de 1,5-2,0 mm pot fi obținute cu scopul rezecției complete a tumorii cu păstrarea maximă a țesutului normal. Cu această abordare, caracterul adecvat al rezecției poate fi nesigur și este evaluat sub mare magnificare și confirmat intraoperator pe secțiuni congelate.

Aceste margini ar fi considerate "apropiate" și pot fi inadecvate pentru anumite sedii, cum ar fi limba orală.

Marginile pot fi evaluate pe specimenul rezecat sau alternativ, din patul chirurgical cu orientarea corectă. O margine clară este definită ca distanța de la frontul tumorii invazive, care este de 5 mm sau mai mult de la marginea rezecată. O margine apropiată este definită ca distanța de la partea frontală a tumorii invazive la marginea rezecată care este mai mică de 5 mm.

O margine pozitivă este definită ca fiind carcinom in situ sau carcinom invaziv la marginea de rezecție. Tumora primară ar trebui să fie evaluată histologic pentru adâncimea invaziei și pentru distanța de la porțiunea invazivă a tumorii la marginea de rezecție, incluzând marginile periferice și profunde. Disecția cervicală ganglionară trebuie să fie orientată sau secționată pentru a identifica nivelurile ganglionilor limfatici cuprinse în disecție.

### Managementul chirurgical al nervilor cranieni VII, X (inclusiv nervul laringian recurent), XI și XII.

Tratamentul operator al nervului facial și a altor nervi cranieni majori în timpul rezecției ganglionare primare sau regionale, este influențat de funcția clinică preoperatorie a nervului.

În cazul în care nervul funcționează, ar trebui să se facă eforturi pentru a păstra structura și funcția nervului (trunchiul principal și / sau ramurile principale).

Iradierea postoperatorie adjuvantă sau radiochimioterapia este, în general prescrisă, atunci când se suspectează o tumoră reziduală macroscopică sau microscopică.

Invazia nervului directă de către o tumoră și / sau paralizia preoperatorie a nervului poate justifica rezecția segmentară (uneori grefarea nervului) la latitudinea chirurgului, în cazul în care marginile tumorale sunt asigurate pe tot parcursul restului procedurii.

### Managementul ganglionilor cervicali

Managementul chirurgical al limfaticelor regionale este dictat de gradul tumorii la stadializarea tumorii inițiale. În general, pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală pentru rezecția tumorii primare vor suferi disecția părții ipsilaterale a gâtului, care are cel mai mare risc pentru metastaze.

Sediile tumorale care au frecvent drenajul limfatic bilateral (de exemplu baza limbii, palatul, laringe supraglotic, spațiu profund pre-epiglottic) ar trebui să aibă ambele părți ale gâtului disecate. Pentru acei pacienți cu tumori pe sau se apropie de linia mediană, ambele părți ale gâtului sunt la risc pentru metastaze și disecția gâtului bilateral ar trebui să fie efectuată. Disecția gâtului nu poate fi recomandată în cazul în care este planificată iradierea postoperatorie. Pacienții cu leziuni avansate care implică limba anterioară, planșeul gurii sau buzele care se apropie sau traversează linia mediană ar trebui să se supună disecției submandibulare contralaterale necesare pentru realizarea rezecției tumorii adecvate.

Disecția ganglionară electivă trebuie să se bazeze pe riscul metastazelor oculte în bazinul ganglionar corespunzător. Pentru carcinomul cu celule scuamoase al cavității bucale, profunzimea invaziei este în prezent cel mai bun predictor al bolii metastatice oculte și ar trebui să fie folosită pentru a ghida procesul de luare a deciziilor. Pentru tumorile cu o profunzime mai mare de 4 mm, disecția electivă ar trebui să fie luată în considerare puternic dacă RT nu este deja planificată. Pentru o profunzime mai mică de 2 mm, disecția electivă este indicată doar în situații foarte selective. Pentru o adâncime de 2-4 mm, judecata clinică (cu privire la fiabilitatea urmăririi, suspiciune clinică, precum și alți factori) trebuie să fie utilizată pentru a determina caracterul adecvat al disecției electivă. Disecția electivă este în general, selectivă, păstrând toate structurile majore, cu excepția cazului în care constatările operative impun contrariul.

Tipul de disecție ganglionară (global sau selectiv) este definită în funcție de stadiul clinic preoperator, este lasată la latitudinea chirurgului și se bazează pe stadializarea preoperatorie inițială:

N0 – evidare ganglionară selectivă

– Cavitatea orală cel puțin nivelurile I-III

– Oropharinge cel puțin nivelurile II-IV

– Hipofaringe cel puțin nivelurile II-IV și nivelul VI, când este adecvat

– Laringele cel puțin nivelurile II-IV și VI, când este adecvat

N1-N2a-c -disecție selectivă sau totală a gâtului

N3 –disecția ganglionară totală

Disecție cervicală ganglionară a nivelului VI sunt efectuate pentru anumite sedii primare (cum ar fi laringele și hipofaringele) necesare pentru a rezeca tumora primară și orice ganglioni cervicali evidenti clinic. Disecția electivă depinde de sediul și extensia tumorii primare. Cancerul laringian subglotic este sediul în care disecția electivă a nivelului VI este adesea considerat adecvat.

### Biopsia ganglionului Santinelă(BGS)

Biopsia GS este o alternativă la evidarea ganglionară electivă pentru identificarea metastazelor cervicale oculte la pacienții cu carcinom precoce (T1 sau T2) al cavității orale în care expertiza pentru această procedură este disponibilă. Avantajele sale includ reducerea morbidității și un rezultat cosmetic îmbunătățit. Ratele de detecție a ganglionilor santinelă de peste 95%, au fost raportate pe scară largă.

Pacienții cu boala metastatică în ganglionii sentinelă trebuie să fie supuși unei disecții ganglionare complete cervicale în timp ce pacienții care nu au metastaze trebuie să fie urmăriți. Ratele de succes pentru identificarea nodulului sentinelă precum și acuratenia detectării metastazelor limfatice oculte depind de expertiza tehnică și experiența. Prin urmare, este necesară prudență atunci când se oferă ca alternativă la evidarea electivă. Acest lucru este valabil mai ales în cazurile de cancer la planșul gurii, unde precizia biopsiei ganglionului sentinela a fost dovedită a fi mai mică decât în alte locații, cum ar fi limba. De asemenea, cazurile de cancer cu anumite locații, cum ar fi gingia superioară și palatul dur pot să nu se preteze bine din punct de vedere tehnic pentru această procedură.

**Opțiunile chirurgicale** în tratamentul leziunii primare includ excizia chirurgicală, electrocauterizarea sau rezecția prin laser. Disecția cu electrocauterul este tehnica preferată datorită pierderii minime de sânge. Scopul principal al tratamentului chirurgical este rezecția tumorii cu margini negative și în al doilea rând reconstrucția pentru obținerea unui rezultat cosmetic acceptabil și menținerea funcției.

Tratamentul chirurgical constituie tratamentul de bază pentru tumorile cavității bucale.

Tratamentul chirurgical în cancerul laringelui include rezecția endoscopică, tratamentul chirurgical conservator și laringectomia totală.

Tratamentul chirurgical conservator în cancerul laringelui stadiu inițial este o alternativă la tratamentul standard care este radioterapia.

Tratamentul chirurgical mai este indicat în cancerul laringian și faringian cu boală persistentă sau reziduală după radioterapie.

#### **Tratamentul chirurgical al bolii ganglionare N0**

La pacienții cu tumori ale capului și gâtului fără adenopatii laterocervicale palpabile se întâlnește boală metastatică ocultă în 20-30%. Pentru acest motiv se recomandă disecție ganglionară selectivă ce include numai 3-4 nivele ganglionare. Are avantajul prezervării mușchiului sternocleidomastoidian, a venei jugulare și a nervului spinal accesoriu.

#### **Tratamentul chirurgical al bolii ganglionare N+**

Se recomandă disecție ganglionară radicală care presupune excizia ganglionilor limfatici de la nivelul I, II, III, IV, V a mușchiului sternocleidomastoidian, a venei jugulare interne și a nervului spinal accesoriu

a) *la pacienții cu N1 se recomandă radioterapie postoperatorie.*

b) *la pacienții cu N2, N3 se recomandă chimioradioterapie postoperatorie.*

Postoperator după tratamentul chirurgical al tumorii primare și al disecției ganglionare cervicale, examenul histopatologic poate evidenția **caracteristici histologice adverse (negative):**

- extensie ganglionară extracapsulară,
- margini pozitive,
- p T3, p T4 ,
- boala ganglionară N2 (invazie ganglionară) sau N3,
- invazia perineurală,
- embolie vasculară
- la toți acești pacienți se recomandă chimioradioterapie concomitentă (extensie ganglionară extracapsulară, margini pozitive) sau radioterapie pentru restul factorilor de risc.

#### **Managementul postoperator al bolii cu risc ridicat**

Mulți factori influențează supraviețuirea și controlul locoregional al tumorii la pacienții cu cancer sferic ORL. Rolul terapiei sistemice/RT în managementul postoperator al pacientului cu factori de risc cu prognostic advers a fost clarificată de două studii multicentrice randomizate separate pentru pacienții cu cancer cu risc crescut ale cavității bucale, orofaringelui, laringelui sau hipofaringelui. O analiză combinată a datelor din cele două studii a fost făcută.

Studiul intergrup din SUA (RTOG 9501) a repartizat aleatoriu pacienți cu doi sau mai mulți ganglioni implicați, margini pozitive sau diseminare ganglionară extracapsulară să primească RT postoperatorie standard sau aceiași RT plus cisplatină (100 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni pentru trei doze). Au fost

publicate rezultatele pe termen lung din studiul RTOG 9501. Studiul European (EORTC 22931) a fost conceput folosind aceeași chimioterapie și dozare similară de RT, dar au inclus ca factori de risc ridicat și prezența bolii perineurale sau perivasculare și implicarea ganglionilor la nivelurile IV și V de la un cancer bucal sau orofaringian. Studiul RTOG a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a controlului locoregional și DFS, dar nu a OS, în timp ce studiul EORTC a constatat că este semnificativa îmbunătățirea supraviețuirii și a celorlalți parametri.

Într-un studiu randomizat de fază III de la o singură instituție din India, cisplatină 30 mg/m<sup>2</sup> săptămânal a fost comparat cu cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni, administrate concomitent cu RT, la 300 de pacienți cu SCCN local avansat (93% în cadru adjuvant). Controlul locoregional la doi ani a fost superior la pacienții randomizați să primească cisplatină o dată la 3 săptămâni (73,1%), comparativ cu pacienții randomizați să primească cisplatină săptămânal (58,5%). În orice caz, pacienții randomizați să primească cisplatină o dată la 3 săptămâni au dezvoltat toxicități acute mai severe, comparativ cu pacienții randomizați să primească cisplatină săptămânal (84,6% vs. 71,6%). Evenimente adverse acute care au fost mai probabil să fie raportate la pacienții care au primit cisplatină o dată la 3 săptămâni au fost hiponatremie, leucopenie, neutropenie și limfocitopenie.

A fost, de asemenea, utilizat un program de utilizare a cisplatinei în doză de 50 mg intravenos pe săptămână într-un studiu randomizat și s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea în situație adjuvantă. Pentru a defini mai bine riscul, a fost efectuată o analiză combinată a factorilor de prognostic și a rezultatelor din studiile RTOG 9501 și EORTC 22931. Această analiză a arătat că pacienții din ambele studii cu extensie extraganglionară a tumorii și/sau margini de rezecție pozitive au beneficiat de adăugarea de cisplatină la RT postoperatorie. Pentru cei cu mai mulți ganglioni regionali implicați fără extensie extraganglionară, nu a existat avantaj de supraviețuire. Cu toate acestea, este important de remarcat faptul că analiza combinată a fost considerată exploratorie de către autori. Aceste publicații constituie baza recomandărilor NCCN privind tratamentul adjuvant.

În instituțiile membre NCCN, majoritatea pacienților cu extensie extraganglionară cu sau fără margini chirurgicale pozitive primesc chimioradioterapie adjuvantă după intervenția chirurgicală. Prezența altor factori de risc adversi — ganglioni pozitivi multipli (fără extensie extraganglionară), invazie perineurală, invazie vasculară, invazie limfatică, tumora primară pT3 sau pT4 și cancerul primar ale cavității bucale sau orofaringiene cu ganglioni nivel IV sau V pozitivi — sunt în general indicații stabilite pentru RT postoperatorie.

Deoarece pacienții cu aceste alte caracteristici adverse au fost incluși și în studiul EORTC 22931 care a arătat un avantaj de supraviețuire pentru pacienții primind cisplatină concomitent cu RT postoperatorie comparativ cu RT singură, panelul NCCN a adăugat o recomandare de a lua în considerare chimioradioterapia pentru aceste caracteristici. Starea de performanță (PS) și rezerva fiziologică trebuie luate în considerare înaintea recomandării postoperatorii de chimioradioterapie concomitentă la pacienții cu patologie de mare risc.

În studiul randomizat de fază II RTOG-0234, la pacienții cu SCCN stadiul III și IV s-au comparat două regimuri: 1) chimioradioterapie adjuvantă cu cetuximab și docetaxel; și 2) chimioradioterapie adjuvantă cu cetuximab și cisplatină săptămânală (N = 238). După o urmărire mediană de 4,4 ani, pacienții randomizați să primească docetaxel au redus rata de eșec a DFS cu 31% și o reducere a mortalității cu 44%. Studiul randomizat de fază II/III RTOG 1216 continuă să investigheze docetaxel/cetuximab cu RT postoperatorie, comparativ cu cisplatină sau docetaxel cu RT postoperator (NCT01810913). Pentru pacienții cu caracteristici adverse cu risc ridicat după intervenția chirurgicală (de exemplu, extensie extraganglionară și/sau margini pozitive) care nu sunt eligibili pentru terapia cu platină, terapia cu docetaxel/cetuximab este o opțiune de categoria 2B pentru terapia sistemică postoperatorie/RT.

## **Chirurgie pentru boala recidivată/refractară**

Pacienți cu carcinom avansat (orice T, N2–3) care sunt supuși tratamentului nechirurgical, cum ar fi chimioterapia concomitentă și RT, necesită urmarire foarte stransa atât pentru evaluarea recidivei locale, cât și pentru evaluarea recidivei ipsilaterale sau contralaterală a gâtului. *Pentru pacienții care nu au un răspuns clinic complet la terapie sistemică/RT, se recomanda chirurgie plus disecția gâtului.* Cu toate acestea, toti membrii panelului au subliniat că poate fi dificil de detectat recurenta locala sau regionala din cauza modificărilor tisulare legate de radiații și acest lucru poate duce la un diagnostic întârziat de boală persistentă sau recurentă.

Membrii panelului au subliniat, de asemenea, riscul crescut de complicații atunci când se încearcă intervenția chirurgicală la pacienții cu boală recidivata/refractară. Unii din acești pacienți pot necesita transfer de țesut microvascular liber la reconstrucția defectului chirurgical la sediul tumorii primare. Pacienții supuși disecției gâtului pot dezvolta complicații legate de vindecarea intarziata a rani, necroza pielii sau expunerea carotidei. Laringectomia poate fi indicata pentru a obține margini chirurgicale clare sau pentru a preveni aspirația (de exemplu, la pacienții cu cancer orofaringian avansat). După laringectomie pentru boala recidivata/refractara, pacientii pot avea o incidenta mai mare a fistulei faringocutanată, stenoza faringiană și stomală și alte complicații ale plăgii. Lambourile pot fi avantajoase (fie un lambou liber pentru reconstrucția defectului laringofaringian sau un lambou miocutanat pentru a sprijini linia de sutură dacă faringele poate fi închis de la început).

## **MODALITĂȚI COMBINATE DE TRATAMENT**

### **Chirurgie plus radioterapie**

Secvența terapiei este determinată mai întâi de ratele de supraviețuire și recurență local-regională, urmate de maximizarea funcției și minimizarea toxicității. RT poate fi administrată preoperator sau postoperator. O analiza a datelor disponibile sugerează că nu există nicio diferență convingătoare în ratele de supraviețuire comparând cele două secvențe; controlul local-regional poate fi îmbunătățit prin tratament postoperator. Terapia cu modalități combinate poate fi evitată pentru leziunile cu o rată mare de vindecare (70% sau mai mare) prin oricare dintre intervenții, chirurgicala sau RT singure; cu toate acestea, cea mai bună șansă de vindecare este prima șansă. Ratele de succes ale tratamentului de salvare sunt scăzute. În majoritatea cazurilor, supratraterea este de preferat în locul subtratamentului. Avantajele RT postoperatorii comparativ cu RT preoperatorie include mai puțină morbiditate operatorie, precizie crescută a marginilor chirurgicale, cunoașterea extensiei tumorii pentru planificarea RT și utilizarea în siguranță a unei doze mai mari de RT. Dezavantajele RT postoperatorie include volum mai mare de tratament necesar pentru acoperirea disecțiilor chirurgicale, o întârziere a începerii RT cu posibilă Progresie a bolii și doza mai mare necesară pentru a realiza aceleași rate de control local-regional.

### **Radioterapia preoperatorie**

RT preoperatorie ar trebui luată în considerare pentru următoarele situații: (1) ganglioni cervicali fixați, (2) întârziere așteptată a inițierii RT postoperatorie cu > 8 săptămâni, (3) utilizarea tracțiunii gastrice pentru reconstrucție, (4) biopsie deschisă a unui ganglion pozitiv al gâtului și (5) sarcoame ale țesuturilor moi.

### **Radioterapia postoperatorie**

RT postoperatorie este luată în considerare atunci când riscul de recidivă deasupra claviculelor depășește 20%. Procedura operatorie ar trebui să fie într-o etapă și de o asemenea amploare încât RT să fie începută nu mai târziu de 6 până la 8 săptămâni după intervenție chirurgicală. Operația ar trebui întreprinsă numai dacă se crede că este foarte probabil ca toate bolile grave să fie îndepărtate iar marginile vor fi negative. Deși niciun studiu randomizat definitiv nu a abordat eficacitatea RT postoperatorie în tratamentul cancerului ORL, date excelente care au legătură cu această problemă sunt disponibile de la Colegiul Medical din Virginia. Două grupuri de chirurși au operat pacienți cu cancer ORL: chirurși oncologi generali care au folosit numai intervenția chirurgicală și au rezervat RT pentru tratamentul boli recurente și otolaringologii sau chirurșii ORL, care au trimis în mod obișnuit pacienții cu boală local avansată pentru

RT postoperatorie. Din 441 de pacienți, 125 au fost tratați chirurgical între 1982 și 1988 și au avut ECE și/sau margini pozitive, 71 au fost tratați numai cu intervenție chirurgicală și 54 au primit postoperator RT. Ratele de control local la 3 ani după operație singura în comparație cu intervenția chirurgicală și RT au fost pentru ENE, 31% și 66%; margini pozitive, 41% și 49%; și ENE și margini pozitive, 0% și 68%. A analiza multivariată a controlului local a arătat că utilizarea RT postoperatorii, ENE macroscopică și starea marginilor au avut o semnificație independentă. Ratele de supraviețuire specifice cauzei la 3 ani au fost 41% pentru intervenție chirurgicală singura și 72% pentru intervenție chirurgicală și RT postoperatorie. O analiză multivariată a supraviețuirii specifice cauzei a arătat că RT postoperatorie și numărul de ganglioni cu ECE au influențat în mod semnificativ acest punct final.

Indicațiile pentru RT postoperatorie include:

- marginii apropiate (<5 mm) sau pozitive,
- extensie extraganglionară(ENE), N2a sau ganglion cervical mai mare,
- invazia țesuturilor moi ale gâtului,
- invazie limfo-vasculară, invazie perineurală(PNI),
- tumoră T3 sau T4 și
- >5 mm de invazie subglotică.

Există, de asemenea, date care arată că pacienții cu margini inițial pozitive convertite în margini negative au un risc semnificativ mai mare de recidivă local-regională după chirurgie. În prezent, autorii recomandă 60 Gy în 6 săptămâni până la 66 Gy în 6,5 săptămâni pentru pacienții cu margini negative și mai puțin de trei indicații pentru RT.

Pentru pacienții cu margini apropiate (<5 mm) sau pozitive, noi recomand 70 Gy în 7 săptămâni sau 74,4 Gy la 1,2 Gy de două ori pe zi. Chimioterapia concomitentă cu cisplatină ar trebui să fie luată în considerare pentru pacienții cu marje pozitive și/sau ECE.59

## **RADIOTERAPIA**

Managementul cancerului primar va fi luat în considerare separat pentru fiecare sediu anatomic. Pacienții care au o stare nutrițională proastă poate necesita un tub nasogastric (NG) sau gastrostomie percutanată (PEG), înainte de inițierea RT, în special în cazul în care se administrează concomitent cu chimioterapie. Opiniile variază privind rolul plasării profilactice a tubului NG sau gstrostomei PEG la pacienții fără disfagie inițială semnificativă sau pierdere în greutate; o strategie reactivă este preferată de mulți și poate facilita recuperarea deglutiției.

RT pentru cancerul ORL este din ce în ce mai complexă. Disponibilitatea și precizia tehnică a tehnicilor precum RT cu intensitate modulată (IMRT) sau terapia cu protoni cu intensitate modulată (IMPT) au crescut fiecare în mod semnificativ.

### **Doze de radiații**

Când se tratează definitiv folosind fracționarea convențională, tumora primară și ganglionii limfatici implicați (adică, locurile cu risc ridicat) necesită, în general, o doză totală de 66 Gy (2,0–2,2 Gy/fracție) până la 70 Gy (2,0 Gy/fracție). Pentru zonele considerate foarte sensibile la radiații, cum ar fi structurile neuronale, unii clinicieni consideră că fracționarea ar trebui să fie ușor modificată (de exemplu, <2,0 Gy/fracție pentru cel puțin o parte din tratament) pentru a minimiza toxicitatea; în aceste cazuri, se pot adăuga fracții suplimentare în funcție de circumstanțele clinice pentru a crește doza fizică totală. De exemplu, un program hiperfracționat permite ca boala macroscopică să primească o doză de până la 81,6 Gy (la 1,2 Gy/fracție); hiperfracționarea a fost folosită pentru situații în care tumora se lipește cu structurile cerebrale sau optice.

### **Fracționarea în RT în monoterapie**

Când radiațiile sunt administrate cu intenție de tratament definitiv, dozele prescrise pentru boala macroscopică sunt standard, de obicei în intervalul de 70 Gy (aproximativ 2 Gy/fracție/zi) pentru următoarele sedii: buză, cavitatea bucală, nazofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe glotic, laringe supraglotic, primar ocult, tumori ale glandelor salivare și MM. O a doua doză (aproximativ 60 Gy, dar variază) poate fi utilizată pentru a acoperi volumele considerate cu cel mai mare risc de răspândire microscopică, în timp ce o doză mai mică (deseori aproximativ 50 Gy, dar variază) este utilizată pentru volumele cu risc scăzut de răspândire microscopică.

Protocolul EORTC (22851) a comparat fracționarea accelerată (1,6 Gy de 3 ori pe zi, sau 72 Gy timp de 5 săptămâni) cu fracționarea convențională (1,8–2,0 Gy o dată pe zi, sau 70 Gy timp de 7–8 săptămâni) în diferite tipuri de cancer H&N intermediare până la avansate. (excluzând cancerurile de hipofaringe).

Pacienții din brațul de fracționare accelerată au avut un control locoregional semnificativ mai bun la 5 ani. Supraviețuirea specifică bolii (DSS) a arătat o tendință în favoarea brațului de fracționare accelerată.

Cu toate acestea, toxicitatea acută și tardivă a crescut odată cu accelerarea, ridicând semne de întrebare cu privire la avantajele nete ale fracționării accelerate.

#### **Fracționarea în chimioradierea concomitentă**

Cele mai multe studii publicate au folosit fracționarea convențională (2,0 Gy/fracție până la o doză totală de 70 Gy în 7 săptămâni) cu cisplatină în doză mare în monoterapie (administrată la fiecare 3 săptămâni la 100 mg/m<sup>2</sup>).

Chimioradierea concomitentă crește toxicitatea acută în comparație cu iradierea în monoterapie, deși o creștere a toxicității tardive dincolo de cea cauzată doar de RT este mai puțin clar stabilită.

#### **Tehnici de radiații**

##### **IMRT**

Folosind planificarea bazată pe computer și livrarea radiațiilor, intensitatea fasciculului de radiații poate fi modulată pentru a scădea dozele către structurile normale, cu un compromis minim al dozelor pentru țintele cancerului. În ultimii 15 ani, IMRT a înlocuit tehnicile mai vechi în tratamentul majorității malignităților H&N. IMRT este o formă foarte avansată de CRT care permite o țintire mai precisă a cancerului în timp ce reduce doza la țesuturile normale.

IMRT este acum utilizat pe scară largă în cancerurile sferei ORL și este tehnica predominantă folosită. OS poate fi similară între pacienții tratați cu IMRT și cei care primesc 3D RT convențional, dar ambele sunt superioare tehnicilor 2D mai vechi.

IMRT a fost asociat cu o supraviețuire îmbunătățită în analiza multivariată, în special în tumorile T3–T4. Cu toate acestea, s-a dovedit clar că IMRT reduce toxicitățile pe termen lung. Xerostomia este un efect secundar comun pe termen lung al RT, care poate fi ameliorat prin utilizarea IMRT, terapie medicamentoasă (de exemplu, pilocarpină, cevimelină), substituenți salivari și alte abordări noi (de exemplu, relocarea chirurgicală a glandei submandibulare). Important, xerostomia a scăzut datorită trecerii de la tehnici mai vechi de radioterapie 2D și 3D la IMRT. Numeroase studii de faze II și III arată că IMRT scade toxicitatea tardivă (xerostomia) fără a compromite controlul tumorii pentru nazofaringe, orofaringe, sinonazal și alte sedii.

Toxicitatea acută este crescută cu fracționarea modificată; toxicitatea tardivă este comparabilă cu fracționarea convențională

Radioterapia cu modularea intensității (IMRT), produce o distribuție mai CONFORMALĂ a dozei și reduce doza la țesuturile normale.

Dezavantajele IMRT sunt că este mai consumatoare de timp pentru a planifica și trata pacientul, distribuția dozelor este adesea mai puțin omogenă, astfel încât "puncte fierbinți" pot crește riscul complicațiilor tardive, riscul unei reduceri marginale a dozelor poate fi crescut și este mai costisitoare. Prin urmare, trebuie să fie identificat un motiv clar pentru utilizarea IMRT versus RT conventională. Indicația uzuală pentru IMRT este pentru a reduce doza la glanda parotidă contralaterală și astfel să limiteze xerostomia pe termen lung.

O altă indicație este de a reduce doza la SNC la pacienții cu cancer nazofaringian(NPC).

### **Brahiterapie**

Brahiterapia este o modalitate unică conformă care este considerată eficientă și sigură atunci când este furnizată de o echipă experimentată de practicieni.

Brahiterapia este acum necesară mai rar din cauza controlului local îmbunătățit și a toxicității mai scăzute obținute cu IMRT cu sau fără terapie sistemică. Cu toate acestea, brahiterapia are încă un rol important în cancerele de buză și cavitatea bucală.

### **Terapia cu fascicul de protoni( Proton Beam Therapy)**

În prezent, terapia cu protoni este terapia cu particule aflată sub investigație clinică activă în Statele Unite. Terapia cu protoni a fost utilizată în tratamentul tumorilor de la baza craniului, cancerelor orofaringiene, tumorilor maligne sinonazale, carcinoamelor adenoid chistice și MM.

Terapia cu protoni a fost de obicei folosită pentru a trata pacienții cu cele mai dificile configurații de boală, pentru care alte opțiuni de RT nu au fost considerate sigure sau de niciun beneficiu.

### **Terapia cu radiații corporale stereotactice(SBRT)**

Stereotactic body RT (SBRT) este o tehnică avansată de RT cu fascicul extern (EBRT) care furnizează doze mari de radiații ablative într-un număr limitat de fracții. Avantajele SBRT includ timp de tratament mai scurt, rate promițătoare de control local și toxicitate mai mare, dar acceptabilă, în funcție de locația specifică tratată. În prezent, există dovezi insuficiente pentru a recomanda SBRT pentru tratamentul cancerelor sferei ORL.

## **1. Radioterapie curativa plus chimioterapie concomitentă**

IMRT s-a dovedit a fi utilă în reducerea toxicității pe termen lung în cancerele orofaringian, sinusuri paranazale și cancerele nazofaringiene prin reducerea dozei la glandele salivare, lobii temporali, structurile auditive (inclusiv cohlee) și structurile optice. Aplicarea IMRT la alte sedii(de exemplu, cavitatea bucală, laringe, hipofaringe, glandele salivare) evoluează și poate fi utilizată la discreția medicilor curanți. Radioterapia în scop curativ se utilizează ca modalitate terapeutică unică în tumorile capului gâtului. Doza folosită este de 65-70 Gy în 6-8 săptămâni. Se asociază chimioterapie pe baza de cisplatin, 3 cicluri.

*Radiochimioterapie concomitentă cu radioterapie fracționată standard în doză totală de 70 Gy/6 săptămâni asociată cu Cisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 22, 43.* Cele mai multe studii publicate au folosit fracționarea convențională (2,0 Gy/fracție până la o doză totală de 70 Gy în 7 săptămâni) cu cisplatină în doză mare în monoterapie (administrată la fiecare 3 săptămâni la 100 mg/m<sup>2</sup>).

Chimioradierea concomitentă crește toxicitatea acută în comparație cu iradierea în monoterapie, deși o creștere a toxicității tardive dincolo de cea cauzată doar de RT este mai puțin clar stabilită.

## **2. Radioterapia postoperatorie se indică la:**

- pacienții cu tumori T3, T4,
- margini de rezecție < 5 mm sau invadate,
- extensia ganglionară extracapsulară,
- boală ganglionară N2 sau N3,
- invazia neurală, limfatică sau vasculară.

Efectele secundare acute ale radioterapiei sunt: mucozita, epidermita, diminuarea sensibilității gustative, xerostomie, uscăciunea mucoasei conjunctivale, epilare.

Iradierea postoperatorie este recomandată pe baza stadiului, histologiei și a constatărilor chirurgicale-patologice. În general, RT postoperatorie este recomandată pentru factorii de risc selectați, inclusiv stadiul T avansat, profunzimea sau amploarea invaziei, ganglionii pozitivi multipli sau invazia perineurală/limfovaculară. Dozele mari de RT postoperatorie în monoterapie (de exemplu, 66 Gy) și/sau terapie sistemică/RT sunt recomandate pentru caracteristicile cu risc ridicat de extensie extraganglionară și/sau margini pozitive. În special pentru aceste caracteristici cu risc ridicat, intervalul de timp maxim

preferat între rezecția chirurgicală și începerea RT postoperatorii este de 6 săptămâni sau mai puțin. Programele postoperatorii de fracționare cu radiații tind să fie similare (60–66 Gy la 2 Gy/fracție), indiferent dacă terapia sistemică este sau nu administrată concomitent cu RT postoperatorie. Hipofracționarea poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu sunt buni candidați pentru un curs prelungit de câteva săptămâni de RT din cauza comorbidităților.

### **3. Radioterapia Paliativă**

– Radioterapia paliativă trebuie să fie luată în considerare în cancerul avansat atunci când tratamentul cu intenție curativă nu este adecvat.

– Nu există un consens general pentru regimurile de RT paliativă adecvate în cancerul capului și gâtului. Pentru cei care sunt fie medical nepotriviti pentru RT standard sau au boala metastatică diseminată, RT paliativă ar trebui să fie luată în considerare pentru ameliorarea sau prevenirea simptomelor locale regionale dacă toxicitățile RT sunt acceptabile. Regimurile de RT ar trebui să fie adaptate în mod individual. Toxicitatea severă post RT trebuie evitată atunci când tratamentul este paliativ. Regimurile de RT recomandate includ:

-50 Gy în 20 de fracțiuni;

-37,5 Gy în 15 fracțiuni (dacă este bine tolerată, se ia în considerare adăugarea de 5 fracții până la 50 Gy);

-30 Gy în 10 fracțiuni;

-30 Gy în 5 fracțiuni: se livrează 2 fracțiuni/săptămână, cu  $\geq 3$  zile, între cele 2 tratamente;

-44,4 Gy în 12 fracțiuni, în 3 cicluri (pentru fiecare ciclu, se dau 2 fracțiuni la șase ore distanță, timp de 2 zile la rând, iar tratamentele trebuie să excludă maduva spinării după al doilea ciclu).

-În timp ce este încurajată utilizarea de cure mai scurte de tratament, toleranța dozei la maduva spinării și structurile neuronale trebuie să fie evaluate atent.

-evaluarea atentă a performanțelor pacientului, toleranța tratamentului, răspunsul tumoral și/sau orice progresie sistemică. Alte măsuri paliative/ingrijire de susținere includ analgezice, sprijin nutrițional, terapie direcționată sau chimioterapia de salvare, în cazul în care sunt indicate.

## **CHIMIOTERAPIA**

**Monochimioterapia** Drogurile citostatice cele mai utilizate sunt: 5-Fluorouracilul, Cisplatinul, Carboplatinul, Taxolul, Docetaxelul, Vinorelbine, Gemcitabina, Metotrexatul.

Monochimioterapia se utilizează ca terapie paliativă în tratamentul recidivelor carcinomului scuamos al capului și gâtului și a bolii metastatice. La pacienții cu status prost de performanță se recomandă monochimioterapie.

### **Chimioterapia bolii recurente și metastatice**

Pacienții cu cancer al capului și gâtului recurent sau metastatic, au o supraviețuire medie de 6 – 9 luni, și rata de supraviețuire la 1 an de 20% – 40% când sunt tratați cu chimioterapie.

Deși pacienții selectați pot obține prelungiri semnificative în supraviețuire, îmbunătățiri ale supraviețuirii medii sunt mici în cel mai bun caz. Morton și colab. au raportat o îmbunătățire de 2 luni în supraviețuirea mediană după tratament cu cisplatină, cu sau fără bleomicină, comparativ cu nici un tratament. Durata răspunsurilor este măsurată în mod obișnuit în săptămâni până la luni, nu ani; supraviețuirea peste 2 ani este rară și vindecările sunt anecdotice. Astfel, intenția primară a chimioterapiei, în acest context este de a obține regresia tumorii cu speranța că beneficiu paliativ potențial și îmbunătățirea modestă posibilă a supraviețuirii vor depăși efectele secundare ale tratamentului.

O serie de medicamente au fost demonstrate în studii clinice ca au activitate în cancerul capului și gâtului. Cele mai frecvent utilizate includ metotrexat, cisplatină, carboplatină, 5-fluorouracil, paclitaxel, docetaxel și, cu rate de răspuns majore de la 15% la 42%.

O stare performanță proastă este asociată atât cu rate de răspuns mai mici și cu un mai mare potențial de toxicitate.

Cantitatea mai mare de tratament anterior, de asemenea, afectează în mod negativ ratele de răspuns.

Metotrexatul este un medicament standard, istoric utilizat în boala recurentă sau metastatică. Dozarea standard tipică este de 40 mg/m<sup>2</sup> intravenos săptămânal, cu o atenuare a dozei sau creșterea (până la 60 mg/m<sup>2</sup>), mucozita fiind un motiv frecvent pentru ajustarea dozei. Profilul favorabil al efectelor secundare și comoditatea administrării metotrexatului îl face adecvat pentru a fi utilizat în această populație de pacienți, în care comorbiditatea medicală este comună, ca și vârstă mai avansată. În studii clinice randomizate, doze mai mari cresc ratele de răspuns și toxicitatea fără o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii globale.

Cisplatina este un drog de bază în managementul modern al cancerului capului și gâtului. Cisplatina este dozată în mod obișnuit la 75 până la 100 mg / m<sup>2</sup> intravenos la fiecare 3 până la 4 săptămâni. Potențialul pentru toxicitate renală (creșterea creatininei, anomalii electrolitice), otice (pierderea auzului de mare frecvență, tinitus), neurologice (neuropatie periferică) și gastrointestinale (greață și vărsături) sunt prezente, dar aceste riscuri sunt ușor de gestionat dacă pacienții sunt verificați în mod corespunzător pentru terapie, monitorizați îndeaproape și măsuri de îngrijire de ultimă oră sunt aplicate. Creșterea dozei de cisplatină nu a stabilit că ar îmbunătăți rezultatele. Un studiu randomizat a comparat 60 mg/m<sup>2</sup> cu 120 mg / m<sup>2</sup> de cisplatină și nu a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a răspunsului sau supraviețuirii.

Carboplatin este cel mai studiat și cel mai frecvent utilizat analog de platina în cancerul capului și gâtului. Deși, în general, mai puțin toxic și mai ușor de administrat decât cisplatinul, este mai supresiv medular și poate fi ceva mai puțin activ. Acest ultim aspect este mai mult o preocupare în cazul tratamentului definitiv în care vindecarea este un obiectiv central în comparație cu situația paliativă, atunci când pacienții caută adesea un tratament alternativ mai puțin toxic.

Cu toate acestea, ca o clasă au o activitate semnificativă în cancerul capului și gâtului (SCC), speranțe de îmbunătățire semnificativă clinic în supraviețuire în situație paliativă prin introducerea acestor agenți nu au fost încă obținute. Nici paclitaxelul și nici docetaxelul nu au demonstrat în studii să fie net superioare la metotrexat în ceea ce privește supraviețuirea.

Paclitaxel dozat la 250 mg/m<sup>2</sup> intravenos, timp de 24 de ore, cu factor de creștere într-un studiu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), a obținut un răspuns major în 12 din 30 de pacienți (40%), incluzând patru răspunsuri complete; gradul 3 sau mai mare de neutropenie a apărut la 91% dintre pacienți și au existat două decese.

Scheme mai puțin greoaie pentru administrare și mai puțin toxice sunt frecvent utilizate în practică (de exemplu, taxol 135-225 mg/m<sup>2</sup> intravenos timp de 3 ore, la fiecare 3 săptămâni; 80 până la 100 mg/m<sup>2</sup> săptămânal), cu toate că eficiența relativă ale acestora nu au fost bine evaluate.

Alte toxicități în afară de mielosupresie includ neuropatie senzorială, alopecie, reacții alergice, și aritmie, deși monitorizarea cardiacă nu este necesară.

Docetaxelul apare mai puțin neuropatic decât paclitaxel, dar toxicitatea de retenție a fluidelor și hematologică poate fi mai problematică. Doza tipică este de 60 până la 100 mg/m<sup>2</sup> intravenos timp de 1 oră. Studiile inițiale au evaluat eficacitatea dozei de 100 mg/m<sup>2</sup>, cu rate de răspuns major variind de la 21% la 42%; un status excelent de performanță este necesară pentru această doză mai mare. Dozele mai mici pot oferi eficacitate similară și o mai bună toleranță.

Ca și în cazul paclitaxelului, schemele săptămânale sunt aplicate în practică, dar eficacitatea relativă a schemei săptămânale comparativ cu o schemă la fiecare 3 săptămâni nu este bine studiată.

Deși studiile inițiale au evaluat schema cu 5-fluorouracil în bolus, o schemă cu 5-FUR în perfuzie de 1000 mg / m<sup>2</sup> pe zi, timp de 96-120 ore apare mai eficientă în cancerul capului și gâtului.

Perfuzia cu 5-fluorouracil este asociată cu mai multă mucozită și diaree decât schema în bolus, astfel infuzia mai scurtă (adică, 96 de ore) se aplică în mod obișnuit la pacienții care sunt pretratați și au primit anterior radioterapie.

EGFR este puternic exprimat în majoritatea cancerelor capului și gâtului(SCC), iar gradul de exprimare este invers asociat cu prognosticul.

Ca atare, a existat un interes deosebit în drogurile care tinesc receptorul în sine sau etapele din aval. Cetuximab, un anticorp himeric imunoglobulină G, care leagă receptorul, a fost aprobat de US Food and Drug Administration pentru utilizare la pacienții cu boală refractară la terapia pe bază de platina. Ratele de răspuns în această situație refractară sunt similare (10% până la 13%), dacă cetuximabul este utilizat singur sau în combinație cu terapia bazată pe platina; supraviețuirea mediana a rămas dezamăgitoare, variind de la 5.2-6.1 luni.

**Polichimioterapia** se recomandă în tratamentul bolii recidivante, persistente sau bolii metastatice. Polichimioterapia se recomandă la pacienții cu status bun de performanță. La pacienții cu status prost de performanță se preferă monochimioterapia. Polichimioterapia a produs o rată de răspuns semnificativ crescută față de monochimioterapie.

Polichimioterapia este eficientă la pacienții care au un status de performanță foarte bun, au încărcătură tumorală minimă și nu au mai primit tratament chimioterapic pentru boală recidivantă.

Având în vedere istoricul dezamăgitor pentru terapia cu un singur agent în situație paliativă, combinațiile de medicamente au fost pe larg evaluate. La începutul anilor 1980, investigatorii de la Wayne State, bazându-se pe potențialul de sinergie între *cisplatină* și *5-fluorouracil*, au raportat o rată de răspuns mai mare de 70%, cu o rată de răspuns complet de 27%, folosind un regim cu cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> intravenos și 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> pe zi, în perfuzie continuă timp de 96 de ore, la fiecare 3 săptămâni, la pacienții cu boala recurentă sau diseminată. Alți investigatori au confirmat activitatea semnificativă a regimului, deși cu o rată de răspuns majoră și completă ceva mai mică, în medie (50% și 16%, respectiv), stabilind că regimul standard cu care sunt comparate noile terapii este Cisplatin plus 5FU.

Terapia combinată pare cea mai potrivită pentru pacienții cu o stare de performanță bună, care au simptome semnificative (de exemplu, durere), pentru care rata de răspuns mai mare anticipată se va traduce într-o paliativă mai bună.

Activitatea paclitaxel și docetaxel în cancerul capului și gâtului a favorizat dezvoltarea și evaluarea combinațiilor de taxani și cisplatină.

*Docetaxelul* cu *cisplatină* este asociat cu o rată de răspuns mai mare de 40% – 53%, cu rate de răspuns complet de 6% până la 18%.

O *schema săptămânală de paclitaxel (80 mg /m<sup>2</sup>) și carboplatin (AUC 2)* a părut mai eficientă decât schema la 3 săptămâni (paclitaxel 175-200 mg / m<sup>2</sup> intravenos timp de 3 ore, urmata de carboplatin AUC 6) în două studii separate de fază II.

ECOG a comparat cisplatină 100mg/m<sup>2</sup> și 5-fluorouracil cu paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenos în decurs de 3 ore și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>. Ratele de răspuns obiectiv major (27%, față de 26%) și supraviețuirea mediana mediana (8,7 l comparativ cu 8,1 luni) nu au fost diferite între brațele terapeutice. Calitatea vieții raportată a fost mai bună pe brațul cu paclitaxel în primele 16 săptămâni de tratament.

Există un mare interes în combinația chimioterapiei standard, cu terapia țintită. Un studiu ECOG a comparat cisplatină cu cisplatină și cetuximab ca tratament de primă linie la 123 de pacienți. Brațul care a inclus cetuximab a avut un răspuns semnificativ mai mare (10%, față de 26%), dar nici o diferență semnificativă nu a fost găsită în supraviețuirea fără progresia bolii (2.7 versus 4,2 luni) sau în supraviețuirea globală (8,0 față de 9,2 la luni), cu toate că tendințele au favorizat brațul combinației.

## **TERAPIA SISTEMICĂ PENTRU CARCINOMUL CU CELULE SCUAMOASE LOCAL AVANSAT A CAPULUI ȘI A GÂTULUI**

### **Terapie sistemică primară cu RT concomitentă**

Studiile randomizate și meta-analizele au arătat o îmbunătățire semnificativă a OS, DFS și a controlului locoregional atunci când o terapie sistemică și iradierea (RT) concomitent sau, mai rar, secvențial a fost

comparata cu iradierea(RT) singura pentru boala avansată local. Sunt disponibile date limitate care compara eficacitatea diferitelor regimuri de chimioradioterapie.

*Cisplatin in doza mare plus RT este cea mai studiată terapie sistemică/RT și utilizează de obicei fracționarea convențională sau RT in doza de 2,0 Gy per fracție până la 70 Gy, administrate timp de 7 săptămâni, concomitent cu cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> administrat la fiecare 3 săptămâni până la trei doze.*

*Din cauza toxicității mai scăzute percepute, a fost studiat cisplatinul în doză mică o dată pe săptămână.*

*Un studiu randomizat de fază III a comparat cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> administrat o dată pe săptămână cu doze mari de cisplatină, ambele administrate cu RT la pacienți cu carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului(SCCHN) local avansat. Obiectivul principal a fost controlul locoregional. Majoritatea pacienților (93%) au primit tratamentul în situație adjuvantă. Rata de control locoregional la 2 ani a fost de 58,5% în brațul cu cisplatin săptămânal și 73,1% în brațul cu doză mare de cisplatină. Toxicitățile acute de gradul 3 sau mai mare au fost mai puțin frecvente în brațul săptămânal comparativ cu brațul cu doză mare de cisplatin (71,6% vs. 84,6%).*

*Pe baza acestor date, Cisplatin in doza mare cu RT este cea regimul preferat de terapie sistemică/RT pentru SCCHN local avansat. Cu toate acestea, dacă clinicianul are o preocupare specifică pacientului cu privire la toxicitatea dozei mari de cisplatină, pot fi folosite regimul săptămânal cu doze mici de cisplatin (la 40 mg/m<sup>2</sup>/săptămână), sau alte regimuri mai bine tolerate, desi categoriile de dovezi pentru aceste regimuri sunt mai mici decât pentru doze mari de cisplatină. În lipsa studiilor de comparație prospective nu este clar dacă cisplatin săptămânal este fie mai puțin toxic, fie la fel de eficient ca doza mare cisplatină.*

*Supraexprimarea receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR) este comună în SCCHN și este asociată cu rezultate slabe de supraviețuire. Bonner și colab au repartizat aleatoriu 424 de pacienți cu stadiul III-IV de carcinoame cu celule scuamoase ale hipofaringelui, orofaringelui și laringelui să primească RT definitivă cu sau fără cetuximab. Controlul locoregional și OS mediană (49 vs. 29,3 luni) s-au îmbunătățit semnificativ la pacienții tratați cu RT și cetuximab comparativ cu RT în monoterapie. OS la 5 ani a fost de 45,6% la pacienții tratați cu RT și cetuximab și 36,4% la pacienții cărora li s-a administrat numai RT. Studiul randomizat de fază III RTOG 0522 a arătat că adăugarea de Cetuximab la cisplatin și RT nu a îmbunătățit semnificativ OS, comparativ cu cisplatin și RT, la pacienții cu SCCHN în stadiul III sau IV și, important, a fost mai toxic.*

*Cetuximab combinat cu chimioiradiere nu este recomandat ca tratament pentru SCCHN. În trei studii randomizate de fază III, cetuximab și RT au fost comparate cu cisplatin și RT ca strategie de tratament de deintensificare pentru cancer orofaringian HPV-pozitiv local avansat, dar cetuximab și RT s-au dovedit fi inferior cisplatinei (din punct de vedere al OS) și nu a fost mai bine tolerat.*

*Aceste trei studii de fază III au demonstrat că cetuximab și RT au fost inferior cisplatinei și RT la pacienții cu cancer orofaringian HPV-pozitiv.*

*Când se recomandă terapia sistemică/RT concomitentă pentru tratamentul cancerului de orofaringe p16-pozitiv locoregional avansat, se afirmă că doza mare de cisplatin este preferată ca agent sistemic, deși cisplatinul săptămânal este, de asemenea, o opțiune.*

### **Chimioterapie de inducție**

*Pentru pacienții selectați cu cancer hipofaringian și laringian (cu extindere mai mică de T4a, pentru care laringectomia totală este indicată), chimioterapie de inducție - utilizată ca parte a strategiei de conservare a laringelui - este listată ca denumire de categoria 2A. Toxicitate reziduală de la chimioterapia de inducție poate complica livrarea ulterioară a RT definitive sau terapiei sistemice/RT. Cele mai multe studii randomizate care compară chimioterapia de inducție urmată de RT și/sau intervenție chirurgicală până la tratament locoregional singur nu a arătat o îmbunătățire a SO odată cu încorporarea chimioterapiei de inducție. Totuși, în unele studii, o rată mai mică de metastaze la distanță au fost observate cu chimioterapia de inducție. De asemenea, a fost observată o corelație între răspunsul la chimioterapia de inducție și controlul durabil al bolii cu RT ulterior. Astfel, a fost dezvoltată ipoteza că chimioterapia de inducție ar putea facilita conservarea organului, evitarea intervențiilor chirurgicale morbide și*

*îmbunătățirea calității vieții pacienților, deși SO nu a fost îmbunătățită.* Deoarece laringectomia totală este printre procedurile cele mai de temut de către pacienți, conservarea laringelui a fost în centrul atenției studiilor inițiale de chimioterapie de inducție. Două studii randomizate în cancerul de hipofaringe avansat — a stabilit rolul inducției cu cisplatin/5-FU urmată de RT definitivă la pacienții care au răspuns, ca un tratament alternativ la laringectomia totală și RT postoperatorie, oferind conservarea potențială a laringelui fără compromisuri în SO.

*Cu toate acestea, chiar și în aceasta situație, rolul chimioterapiei de inducție a scăzut cu timpul.* Studiile randomizate și meta-analizele aferente au indicat ca terapia sistemică/RT concomitentă (cu cisplatin fiind agentul cel mai bine studiat) au oferit control superior al tumorii locoregionale și OS în comparație cu RT în monoterapie și o durată mai scurtă a terapiei în comparație cu terapia de inducție urmată de radiații. *Meta-analizele au raportat că terapia sistemică/RT concomitentă a fost mai eficientă decât o strategie de chimioterapie de inducție.* În cadrul conservării laringelui, studiul intergrup 91-11 a comparat RT singura, cisplatin/RT concomitent și inducția cu cisplatin/5-FU urmat de RT; toate brațele au oferit intervenție chirurgicală pentru boală recidivantă/refractară. *Brațul cisplatin/RT concomitent a avut cea mai mare rată de conservare a laringelui. Urmărirea pe termen lung a studiului 91-11 a confirmat că terapia sistemică /RT concomitentă a îmbunătățit rata de conservare a laringelui și că chimioterapia de inducție nu a fost superioară RT singure. Cu toate acestea, OS nu a diferit între cele trei brațe de tratament.*

Cu toate acestea, interesul pentru rolul chimioterapiei de inducție persistă pentru mai multe motive. În primul rând, progresele în chirurgie, RT și terapia sistemică/RT concomitentă au adus îmbunătățiri în controlul locoregional; astfel, rolul metastazelor la distanță ca sursă a eșecului tratamentului a crescut iar chimioterapia de inducție a permis administrarea mai multor medicamente pentru acest scop.

*Un regim triplet mai eficient de chimioterapie de inducție* a fost identificat în comparație cu standardul cisplatină/5-FU utilizat în studiile de inducție din anii 1980 și 1990 și analizate în meta-analizele aferente. Trei studii de fază III a comparat *cisplatin plus 5-FU de inducție cu sau fără adăugarea unui taxan* (docetaxel sau paclitaxel) urmat de același tratament locoregional în ambele grupuri. Rezultatele au arătat rezultate îmbunătățite semnificativ (rata de răspuns, DFS sau OS, în funcție de studiu) pentru pacienții din grupul de inducție cu trei medicamente comparativ cu cei care au primit două medicamente (cisplatin plus 5-FU).

Un studiu randomizat de fază III în situația de conservare a laringelui în mod similar, *a arătat un rezultat superior al conservării laringelui la inducția cu docetaxel/cisplatin/5-FU (TPF) comparat cu cisplatin/5-FU.* O meta-analiză care include cinci studii randomizate controlate (RCT) (N = 1772) a arătat că regimul de chimioterapie de inducție TPF, în comparație cu cisplatin plus 5-FU, a fost asociat cu risc redus de deces și reduceri mai mari ale progresiei, insuficienței locoregionale și eșecului la distanță. Nu este clar dacă adăugarea chimioterapiei de inducție la chimioiradierea concomitentă rezultă într-un avantaj clar în SO. Ambele studii DeCIDE și PARADIGM nu au arătat în mod convingător un avantaj de supraviețuire cu încorporarea chimioterapiei de inducție.

La pacienți cu SCCHN în stadiul III sau IV, un studiu randomizat de fază II a comparat TPF de inducție urmat de cisplatină/5-FU concomitent cu RT față de cisplatină/5-FU concomitent cu RT singura. *O rata de răspuns radiologic complet mai mare a fost raportată cu încorporarea chimioterapiei de inducție.* Rezultatele unui studiu de urmărire mai amplu sugerează un avantaj de supraviețuire.

Există o lipsă de consens cu privire la cea mai potrivită terapie sistemică/RT care urmează să fie administrat după chimioterapie de inducție.

Membrii grupului sunt de acord că *carboplatina săptămânală este un agent rezonabil de utilizat cu RT concomitent.* Studiul randomizat de fază II TREMLIN nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în rata de conservare a laringelui la 3 luni la pacienții cu cancer local avansat de laringe sau hipofaringe care au primit fie *cisplatină (95%) sau cetuximab (93%) cu RT concomitent după inducția cu TPF.* Rezultatele pe termen lung ale acestui studiu nu a arătat diferențe semnificative între brațele studiului pentru SO la 5 ani, rata controlului local (LCR) la 5 ani și SV la 5 ani fără disfuncție laringo-esofagiană.

*Panelul NCCN recomandă ca cetuximab cu RT concomitent după chimioterapia de inducție poate fi, de asemenea, utilizată, dar numai în mod circumstanțe selectate, cum ar fi la pacienții care nu sunt eligibili pentru cisplatină.*

*Cisplatin săptămânal cu RT după chimioterapia de inducție este o opțiune de categorie 2B, bazată pe extrapolare. Totuși, din cauza preocupărilor de toxicitate, cisplatin în doză mare (100 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 21 de zile × 3 doze) nu este recomandat cu RT după chimioterapie de inducție pe bază de cisplatin.*

*În afara unui studiu clinic, terapie sistemică/RT concomitentă— Cisplatin în doză mare este preferat - este considerat standardul de aur de mulți membrii ai panelului NCCN.*

*Când se utilizează chimioterapia de inducție, datele arată că adăugarea unui taxan la cisplatin/5-FU (dintre care TPF este cel mai amplu studiat) este mult mai eficient decât cisplatin/5-FU. Prin urmare, atunci când este utilizată chimioterapia de inducție pentru SCCHN, docetaxel cu cisplatin/5-FU este o recomandare de categoria 1 preferată. Paclitaxel, cisplatin și 5-FU sunt, de asemenea, o opțiune pentru chimioterapie de inducție.*

### **Cancere foarte avansate ale capului și gâtului**

Algoritmul pentru cancerul sferei ORL foarte avansat include:

- 1) cancer nou diagnosticat local avansat T4b (M0);
- 2) cancer nou diagnosticat nerezecabil boală ganglionară regională, de obicei N3;
- 3) boala metastatică la prezentare (M1); sau
- 4) boală recurentă sau persistentă.

Scopul tratamentului este de obicei vindecarea pacienților cu cancer nou diagnosticat dar boala locoregionala nerezecabilă. Pentru boala recurentă, scopul este vindecarea dacă intervenția chirurgicală sau radiația rămâne fezabilă, sau paliția dacă pacientul a primit anterior RT și boala nu este rezecabilă. Pentru pacienții cu boala metastatică evidentă, scopul este ameliorarea sau prelungirea vieții.

#### **Tratament**

Tratamentul pacienților cu cancer sferei ORL recurent, nerezecabil locoregional, persistent sau metastatic sunt dictate de PS și intenția tratamentului (adică, paliativ vs. curativ). Pacienții cu PS bun pot tolera o gamă largă de opțiuni de tratament, în timp ce pacienții cu PS redus nu pot.

#### **Boală avansată locoregional nou diagnosticată**

La pacienții cu PS de 0 sau 1, tratamentul recomandat în boala nou diagnosticată, foarte avansată este terapia sistemică/RT concomitent, cu cisplatină în doze mari (100mg/m<sup>2</sup>) de ca o recomandare preferată de categoria 1. De asemenea, date din studii de faza III din Europa sprijină utilizarea carboplatin/5-FU cu RT concomitent. Acest tratament este de asemenea luat în considerare ca o opțiune preferată de categoria 1. Terapia sistemică de inducție pe bază de cisplatină a fost studiată, urmata de RT în monoterapie sau de chimioiradiere cu platină sau cetuximab săptămânal. Cu toate acestea, o îmbunătățire a SO cu încorporarea chimioterapiei de inducție, comparativ cu procedura “state of the art” terapie sistemică/RT concomitentă de ultimă generație, nu a fost stabilită în studii randomizate. Cetuximab cu RT concomitent este o opțiune de categoria 2B bazată pe datele din studii de faza II și faza III, dar este în mod distinct inferioară cisplatină cu RT concomitent, în special la pacienții cu boala HPV pozitiv.

Alte opțiuni de chimioiradiere care sunt categoria 2B, include carboplatină/paclitaxel și cisplatină săptămânală 40 mg/m<sup>2</sup>. Opțiuni de chimioiradiere categoria 2B pe care panelul NCCN le considera utile numai în anumite circumstanțe sunt 5-FU/hidroxiuree, cisplatină cu 5-FU infuzabil și cisplatină/paclitaxel.

## Boala metastatică

Pentru pacienții cu boală metastatică (M1) la prezentarea inițială, măsurile adjuvante paliativ includ RT, intervenții chirurgicale, analgezice și alte terapii pentru a controla manifestările bolii diseminate (de exemplu, durere, hipercalcemie, malnutriție). Tratamentul locoregional (de exemplu, intervenție chirurgicală, RT sau terapii ablativă) poate fi utilizat pentru boala oligometastatică.

Din punct de vedere istoric, terapia sistemică cu un singur agent și terapia sistemică combinația au fost utilizate ambele. Ratele de răspuns la terapiile cu un singur agent variază de la 15% la 35%. Studii randomizate care evaluează un regim pe bază de cisplatină (cisplatină/5-FU) versus terapia cu un singur agent cu cisplatină, 5-FU, sau metotrexatul au prezentat rate de răspuns semnificativ mai mari, dar nu a existat diferență în OS și cu toxicitate mai mare pentru regimul combinat. Răspunsul complet este asociat cu o durată mai lungă a supraviețuirii și, deși rar, a fost raportat mai des cu regimuri combinate. Un trial randomizat de fază III (EXTREME) ce a inclus 442 pacienții a constatat că cetuximab plus cisplatină/5-FU sau carboplatină/5-FU au obținut rata de răspuns îmbunătățită (36% față de 20%) și supraviețuirea mediană îmbunătățită comparativ cu dubletul standard de chimioterapie platină/5-FU.

Un studiu randomizat de fază III nu a constatat diferență semnificativă în supraviețuire când se compară cisplatină/5-FU și cisplatin/paclitaxel.

Studiile care evaluează inhibitorii punctelor de control imun au demonstrat eficacitatea la pacienții cu SCCHN recurent sau metastatic. *Pembrolizumab*, un anticorp anti-PD-1, a fost evaluat ca o opțiune de primă linie pentru SCCHN recurent sau metastatic în studiul KEYNOTE-048 (N = 882). Pacienți au fost randomizați pentru a primi pembrolizumab, pembrolizumab cu platină și 5-FU, sau regimul EXTREME (cetuximab plus platină/5-FU). În populația totală, un beneficiu pe SO a fost observat în brațul pembrolizumab/platină/5-FU, comparativ cu brațul EXTREME (OS mediană 13 vs. 10,7 luni). PFS, totuși, nu diferă semnificativ între aceste două brațe de studiu. La pacienții cu scorul combinat pozitiv PD-L1 (CPS)  $\geq 20$  sau  $\geq 1$ , OS mediana a fost mai bună la pacienții care au primit pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu cei care au primit regimul EXTREME (mediana 14,9 vs. 10,7 luni). Durata medie a răspunsului a fost mai mare la pacienții tratați cu pembrolizumab în monoterapie sau pembrolizumab cu chimioterapie, comparativ cu pacienții tratați cu regimul EXTREME. Trebuie remarcat faptul că toxicitatea de gradul 3-5 a fost observată la 85% dintre pacienții cărora li se administrează pembrolizumab/platină/5-FU și la 55% din pacienții aflați în monoterapie cu pembrolizumab.

Se consideră imunoterapia ca fiind opțiunea de terapie sistemică de primă linie preferată pentru toți pacienții cu recidive, nerezecabile sau boală metastatică care nu are opțiune chirurgicală sau radioterapeutică.

Specific, *pembrolizumab/platină/5-FU* este o opțiune de categoria 1 bazată pe rezultatele KEYNOTE-048, iar acest regim combinat poate fi adecvat în special la pacienții cu PS de 0 sau 1 și fie o încărcătură tumorală mare fie o criză clinică în curs de apariție. De asemenea, se consideră *monoterapia cu pembrolizumab* o opțiune preferată de primă linie pentru pacienți cu CPS  $\geq 1$  (categoria 1 dacă CPS  $\geq 20$ ).

Alte regimuri combinate recomandate de panel pentru tratamentul SCCHN metastatic includ:

- 1) cisplatină sau carboplatină, plus 5-FU cu cetuximab (categoria 1);
- 2) cisplatină sau carboplatină, plus un taxan;
- 3) cisplatină cu cetuximab;
- 4) cisplatină cu 5-FU; sau
- 5) cetuximab cu o platină și un taxan.

## Inhibitori ai punctelor de control

Imunoterapie cu anticorpi monoclonali la punctele de control imunitar care provoacă evaziune imună, proteina 1 a morții celulare programate (PD-1) și antigenul 4 al limfocitelor T citotoxice (CTLA-4), au demonstrat rezultate îmbunătățite într-o varietate de tumori, în special melanomul și cancerul pulmonar. Demonstrarea eficacității anticorpilor anti-PD-1 în cancerul ORL metastatic, cum ar fi răspunsul la

pembrolizumab după eșecul chimioterapiei într-un studiu mare non-randomizat și superioritatea nivolumabului față de terapia standard, atestă utilitatea clinică a acestor agenți în cancerul ORL, fiind amândoi aprobați de U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru cancerul ORL refractar.

Pentru nivolumab, aprobarea s-a bazat pe un studiu randomizat (numit CheckMate 141) pe 361 de pacienți cu cancer ORL refractar la platină, recurent sau metastatic, comparând nivolumab 2 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni cu chimioterapia la alegerea medicului la doza standard. Pacienții tratați cu nivolumab au avut o supraviețuire mediana globală superioară (7,5 luni față de 5,1 luni); rata de supraviețuire la un an a fost de 36% cu nivolumab față de 16,6% pe brațul de control. Efectele adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament au fost mai puțin frecvente pe brațul cu nivolumab: 13,1% față de 35,1%. Rezultatele raportate la pacient au fost superioare la brațul cu nivolumab.

Pentru pembrolizumab, aprobarea s-a bazat pe demonstrarea unei rate de răspuns obiectiv durabil într-un studiu multicentric. În Keynote 12, 174 de pacienți cu cancer scuamos ORL recurent sau metastatic care erau refractari la platină au primit pembrolizumab intravenos 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau doza fixă de 200 mg la fiecare 3 săptămâni cu un răspuns obiectiv de 16%; acest răspuns a durat mai mult de 6 luni la 82%. Cele mai frecvente ( $\geq 20\%$ ) reacții adverse au fost oboseală, scăderea poftei de mâncare și dispnee. Un alt studiu nerandomizat, KEYNOTE 055, a tratat pacienți cu cancer ORL refractar la cetuximab și cisplatină folosind o doză plată de 200 mg de pembrolizumab și activitate similară a fost văzută. A existat un studiu multicentric, randomizat ulterior, menit să evalueze mai bine eficacitatea pembrolizumabului comparativ față de terapia standard. KEYNOTE 40 a comparat pembrolizumab 200 mg doza plată cu chimioterapie la alegerea medicului (docetaxel, cetuximab sau metotrexat) la 595 de pacienți cu cancer ORL recurent metastatic cu boală refractară la platină. Supraviețuirea mediană a favorizat brațul pembrolizumab (8,4 față de 7,1 luni). În medie, toxicitatea de gradul 3 până la 5 a fost mai puțin frecventă la brațul cu imunoterapie (13,4% față de 36,6%).

Doza recomandată și schema de pembrolizumab pentru această indicație este de 200 mg administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute la fiecare 3 săptămâni.

Extrapolând din Guigay și colab un taxan poate fi luat în considerare, atunci când este utilizat în asociere cu *pembrolizumab și platină*, dar *pembrolizumab/platină/paclitaxel este o opțiune de categorie 2B* bazată pe un consens mai mic al grupului și mai puține dovezi decât pentru utilizarea docetaxel în această combinație.

*Pembrolizumab combinat cu cetuximab este, de asemenea, o opțiune de categoria 2B* pentru boala recurentă sau metastatică bazată pe rezultatele dintr-un studiu mic de fază II nerandomizat (N = 33), care au prezentat un ORR de 45% și o OS mediana de 18 luni.

Evenimentele adverse legate de tratament care au dus la întreruperea tratamentului au avut loc la 15% dintre pacienți. Agenții individuali recomandați includ cisplatină, carboplatină, paclitaxel, docetaxel, 5-FU, metotrexat, capecitabină și cetuximab.

### **Boală recurentă sau persistentă la nivel locoregional**

O evaluare multidisciplinară este critică în definirea terapiei adecvate pentru pacienți cu recidivă sau persistentă a bolii locale și/sau regionale fără metastaze la distanță. Un subgrup din acești pacienți poate fi abordat cu terapie locală cu intenție curativă, iar opțiunile terapeutice depind de mai mulți factori: tipul de terapie anterioară (chirurgie vs. radiații), intervalul dintre terapia anterioară și recidivă, dorința de conservare funcțională și statusul de performanță (PS) al pacientului.

În general, intervenția chirurgicală este recomandată pentru boala locoregională recidivantă sau persistentă rezecabilă, în absența bolii metastatice la distanță; terapia adjuvantă depinde de factorii de risc patologic. Pacienții cu boală locoregională recurentă sau persistentă rezecabilă care nu au fost tratați anterior cu RT pot fi, de asemenea, tratați cu terapie sistemică/RT concomitentă [cisplatină doza mare este preferată (categoria 1)]. Terapie sistemică combinată urmată de RT sau terapia sistemică/RT (categoria

2B) poate fi luată în considerare pentru citoreducție sau controlul simptomelor, urmat de terapie locală, cum ar fi intervenția chirurgicală, dacă este indicată clinic.

Printre pacienții cu recidivă nerezecabilă sau persistență într-un câmp anterior neiradiat, RT cu terapie sistemică concomitentă este recomandată, cu durata RT și alegerea agentului sistemic dependent de PS. Nu există date randomizate care să definească o combinație de terapie sistemică/RT preferată în această situație, deși studiile inițiale au explorat carboplatina, inhibitorii PD-1 și cetuximab. În situații în care factorii care tin de pacienți sau factorii tumorali împiedică un tratament cu intenție curativă iradiant sau chirurgical, abordarea tratamentului este același cu cel pentru pacienții cu boală metastatică; cu toate acestea, în absența bolii metastatice la distanță și/sau în absența simptomelor, reiradierea cu terapie sistemică este din ce în ce mai fezabilă. Tratamentul locoregional, cum ar fi iradierea paliativă, poate fi considerată în prezența metastazelor la distanță cu insuficiență locoregională pentru a atenua simptomele legate de încărcatura tumorală.

#### **SCHEME DE TERAPIA SISTEMICA PENTRU CANCERELE NONNAZOFARINGIENE**

**(Buza, cavitatea bucală, orofaringe, hipofaringe, laringe glotic, laringe supraglotic, sinus etmoid, sinus maxilar, primar ocult)**

Alegerea terapiei sistemice trebuie individualizată în funcție de caracteristicile pacientului (de exemplu, PS, obiectivele terapiei). Profilul genomic determinat prin secvențierea de generație ulterioară (NGS) poate fi luată în considerare pentru a ghida opțiunile de tratament ale pacientului.

Abordarea preferată de chimioradioterapie pentru pacienții apti cu boală avansată local rămâne cisplatină și radioterapia concomitentă.

Chimioterapia de inducție pe bază de cisplatină poate fi utilizată, urmată de tratament locoregional pe bază de radiații (adică ChimioRT secvențial).

Cu toate acestea, o îmbunătățire a supraviețuirii globale odată cu încorporarea chimioterapiei de inducție în comparație cu trecerea directă la ChimioRT concomitentă (preferabil cisplatină, categoria 1) nu a fost stabilită în studii randomizate.

Chimioterapia de inducție pe bază de cisplatină, urmată de chimioradioterapie cu cisplatină în doze mari, la fiecare 3 săptămâni, este asociată cu toxicitate.

După chimioterapia de inducție, pot fi utilizate mai multe opțiuni pentru porțiunea de terapie bazată pe radiații, inclusiv radioterapia în monoterapie, în special pentru pacienții cu răspuns complet după chimioterapia de inducție.

#### Terapie sistemică + RT concomitentă

##### **Regimuri preferate**

##### **High-dose cisplatin (categoria 1)**

Zilele 1, 22, și 43: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV + radiotherapie concomitentă 2Gy/zi până la o doză totală de 70Gy.

##### **Carboplatin/infusional 5-FU (categoria 1)**

Zilele 1–4: 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/zi sub formă de perfuzie IV continuă timp de 4 zile +

Carboplatină 70 mg/m<sup>2</sup>/zi în bolus IV.

Se repetă la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri (administrat concomitent cu radioterapia).

##### **Alte regimuri recomandate**

##### **• Weekly cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>)**

Ziua 1-28: Cisplatin 40mg/mg<sup>2</sup> IV în 30 minute săptămânal; plus

Zilele 1–38: Radioterapie (5 fracțiuni/săptămână): 1.8Gy/fracțiune (până la doză totală de 50.4Gy)

Zilele 22–38: suplimentare radioterapie: 1.5Gy/zi (pana la 19.5Gy) in plus fata de doza regulata). Dozele booster trebuie sa fie date la cel putin 6-ore dupa doza regulara(doza totala tumorală de 69.9Gy)

• **Carboplatin/paclitaxel (categoria 2B)**

Ziua 1: Paclitaxel 40–45mg/m<sup>2</sup>/saptamanal si

Carboplatin 100mg/m<sup>2</sup>/saptamana; anterior de radioterapie: 70.2Gy la 1.8Gy/fractiune/zi x 5 zile/saptamana

**Utile in anumite circumstante**

• **5-FU/hydroxyuree (categoria 2B)**

Hydroxyurea 1,000mg oral la 12 ore (11 doze/ciclu) +

5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/day, IV infuzie continua, plus radiotherapy: 70Gy, eliberata in in 35 fractiuni; I fractiune /zi Luni-Vineri.

Radiochimioterapie concomitenta odata la 2 saptamani pentru o durata a tratamentului de 13 saptamani

• **Cetuximab (categoria 2B)**

Ziua 1: Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> doză de încărcare timp de 2 ore, cu 1 săptămână înainte de radioterapie, plus

Ziua 7: Începeți radioterapia asociat cu 7 perfuzii săptămânale de cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>.

• **Cisplatin/infusional 5-FU (categoria 2B)**

Ziua 1: Cisplatină 60mg/m<sup>2</sup> timp de 15 minute; la care se adauga

Zilele 1–5: 5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/zi prin perfuzie continuă timp de 5 zile; la care se adauga

Zilele 1-5: Radioterapie: 2Gy/zi, repeta la două săptămâni timp de 7 cicluri.

• **Cisplatin/paclitaxel (categoria 2B)**

Ziua 1: Paclitaxel 30 mg/m<sup>2</sup> IV (în fiecare luni), plus

Ziua 2: Cisplatină 20 mg/m<sup>2</sup> IV (în fiecare marți). Repetați ciclul în fiecare săptămână timp de 7 cicluri, plus radioterapie: 70Gy, eliberat în 35 de fracțiuni; 1 fracțiune livrată zilnic de luni până vineri.

*Anumite cancere ale sinusului etmoido-maxilar(cu celule mici, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC cu caracteristici neuroendocrine):*

- Carboplatin/etoposide ± RT concomitent
- Cisplatin/etoposide ± RT concomitent
- Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (urmat de RT) (categoria 2B)

Terapia sistematica secventiala de inductie

**Regimuri preferate**

• **Docetaxel/cisplatin/5-FU(categoria 1)**

(categoria 1 daca este aleasa inductia)

Ziua 1: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV +

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> IV,

Zilele 1–5: 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie IV continuă timp de 5 zile.

Repetati la fiecare 3 săptămâni timp de până la 4 cicluri.

**Alte regimuri recomandate**

• **Paclitaxel/cisplatin/infusional 5-FU**

Ziua 1: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> timp de 3 ore

Ziua 2: Cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup>; la care se adauga  
Zilele 2–6: 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie IV continuă timp de 5 zile.  
Repețiți la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri.

### Terapie sistemică/RT după terapia de inducție, Chimioterapia combinată boala Recurentă/Persistentă

#### Regimuri preferate

- Weekly carboplatin + RT concomitent
- Weekly cisplatin (categoria 2B) + RT concomitent

Carboplatin AUC1,5-2 IV săptămânal plus  
Radioterapie: 70Gy, eliberată în 35 fracțiuni; 1 fracțiune /zi Luni-Vineri.

Cisplatin 40mg/mg<sup>2</sup> IV în 30 minute săptămânal; plus  
Radioterapie: 70Gy, eliberată în 35 fracțiuni; 1 fracțiune /zi Luni-Vineri.

#### **Utile în anumite circumstanțe**

- Weekly cetuximab + RT concomitentă

Ziua 1: Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> doză de încărcare timp de 2 ore, cu 1 săptămână înainte de radioterapie, plus

Ziua 7: Începeți radioterapia asociat cu 7 perfuzii săptămânale de cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>.

### Terapie Sistemică Postoperatorie/RT

#### Regimuri preferate

- Cisplatin (categoria 1 pentru cancere non-orofaringeale high risk)  
Zilele 1, 22, și 43: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV + radiotherapie concomitent 2Gy/zi până la o doză totală de 70Gy.

#### Utile în anumite circumstanțe

- Docetaxel/cetuximab (categoria 2B)

(dacă cisplatin este ineligibil și margini pozitive și/sau extensie extraganglionară)

Ziua 1: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 1 oră.

Repețiți la fiecare 3 săptămâni.

Ziua 1: Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore (doză inițială), urmată de 250 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 1 oră o dată pe săptămâni

### **RECURENT, NEREZECABIL SAU METASTATIC (FĂRĂ OPERAȚIE SAU OPȚIUNE RT) NONNAZOFARINGIAN**

#### Regimuri Preferate

##### **Prima Linie**

- ***Pembrolizumab/cisplatin sau carboplatin/5-FU (categoria 1)***

INDICAȚIE:

Recurent, nerezecabil sau metastatic: non-nazofaringian

Ciclu la 21 de zile pentru maximum 6 cicluri

**Cisplatină** 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Este necesară hidratarea cu electroliți suplimentari înainte și după administrarea de Cisplatin.

**Fluorouracil** 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore zilnic în zilele 1 – 4

Fluorouracilul se administrează sub formă de perfuzie continuă timp de mai multe zile în cadrul acestui regim.

Concomitent cu

**Pembrolizumab** 200 mg IV timp de 30 de minute în ziua 1

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă sau până la 24 de luni de terapie.

• **Pembrolizumab monoterapie (pentru tumori care exprima PD-L1 cu CPS  $\geq$ 1) (categoria 1 dacă CPS  $\geq$  20)**

**Pembrolizumab** 200 mg IV timp de 30 de minute în ziua 1

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă sau până la 24 de luni de terapie.

Linie Ulterioara(daca nu a fost folosit anterior)

-**Nivolumab** (dacă boala a progresat pe sau după terapia cu platina)(categoria 1)

Ziua 1: Nivolumab 3 mg/kg IV.

Repetă ciclul la fiecare 2 săptămâni.

-**Pembrolizumab**

INDICAȚIE:

Recurent, nerezecabil sau metastatic: non-nazofaringian - prima linie - PD-L1 pozitiv

Metastatic, recurent sau nerezecabil: non-nazofaringian - a doua linie (post-platină)

**Pembrolizumab** (dacă boala a progresat pe sau după terapia cu platina)(categoria 1)

Ziua 1: Pembrolizumab 200 mg IV

Repetă ciclul la fiecare 3 săptămâni.

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă sau până la 24 de luni de terapie.

-**Afatinib**

Ziua 1: Afatinib 40 mg pe cale orală zilnic până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Alte regimuri recomandate( 1-a si linia ulterioara)

**Regimuri combinate**

- Cetuximab/cisplatin sau carboplatin/5-FU (categoria 1)
- Cisplatin/cetuximab
- Cisplatin sau carboplatin/docetaxel sau paclitaxel
- Cisplatin/5-FU
- Cisplatin sau carboplatin/docetaxel/cetuximab
- Cisplatin sau carboplatin/paclitaxel/cetuximab
- Pembrolizumab/cisplatin sau carboplatin/docetaxel
- Pembrolizumab/cisplatin sau carboplatin/paclitaxel (categoria 2B)

**Cetuximab/cisplatin sau carboplatin/5-FU (categoria 1)**

*Cisplatină* 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1

*Fluorouracil* 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore zilnic în zilele 1 – 4 sau în zilele 1 – 5

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Concomitent cu

**Cetuximab**

Doza de încărcare de 400 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1 a săptămânii 1 urmată de

250 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1 săptămânal începând cu săptămâna 2

Ciclu săptămânal până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

**Cisplatin/cetuximab**

*Cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1*

*Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1 doza de incarcare si apoi*

*Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute pe săptămână*

Ciclu la 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**Carboplatin/docetaxel/cetuximab**

*Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1*

*Carboplatin AUC 5 IV peste 30 de minute în ziua 1*

*Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1 a ciclului 1, doza de incarcare urmată de*

*Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute pe săptămână*

Ciclu la 21 de zile pentru 4 cicluri urmată de

*Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute la 2 săptămâni*

Pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**Cisplatin/docetaxel/cetuximab**

*Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1*

*Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> IV in 2 ore în ziua 1*

*Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1 a ciclului 1, doza de incarcare urmată de*

*Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute pe săptămână*

Ciclu la 21 de zile pentru 4 cicluri urmată de

*Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute la 2 săptămâni*

Pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**Cisplatin /5 FUR**

*Cisplatină 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1*

*Fluorouracil 800 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore zilnic în zilele 1 – 4 sau în zilele 1 – 5*

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

**Pembrolizumab/cisplatin or carboplati)/ docetaxel****Pembrolizumab/cisplatin or carboplatin/paclitaxel (categoria 2B)**Agenti singuri

- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel
- Docetaxel
- 5-FU
- Methotrexate
- Cetuximab
- Capecitabine
- Afatinib (numai in linia ulterioara, daca boala progreseaza pe sau dupa platina) (categoria 2B)

Utila in anumite circumstante

**(I-a linie si linia ulterioara)**

**-Cetuximab/pembrolizumab** (categoria 2B)

-Pentru anumite cancere de sinus etmoid/maxilar(cu celule mici, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC cu caracteristici neuroendocrine):

**Cisplatin/etoposide sau carboplatin/etoposide**

**Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine** (categoria 2B)

**-Pembrolizumab** (pentru tumori MSI-H )

## CANCER DE NAZOFARINGE(CNP)

Pacienții cu un sediu primar necunoscut după un examen adecvat dar care adăpostesc carcinom cu celule scuamoase ganglionare cervicale care este EBV pozitiv poate fi tratat în același mod ca și NPC avansat locoregional.

Pacienții cu tumori nazofaringiene T1, N0, M0 trebuie tratați numai cu RT definitivă, inclusiv RT electivă la nivelul gâtului.

Deoarece boala T2, N0 este mai puțin probabil să progreseze spre metastaze la distanță comparativ cu boala T2, N1, ar putea fi utilizată numai RT definitivă; terapie sistemică concomitentă poate fi indicat în prezența unor caracteristici cu risc ridicat, cum ar fi tumora voluminoasă sau număr mare de copii ale ADN-ului EBV seric.

Chimioterapia urmată de terapie sistemică/RT este preferată pentru boala avansata locoregional (adică, T3–4, N1 sau orice boală T, N2–3). Pentru pacienții care nu au primit chimioterapie de inducție, chimioterapie adjuvantă se recomandă după tratament cu terapie sistemică/RT concomitentă.

Utilizarea capecitabinei ca tratament adjuvant după inducție și chimioiradierea concomitentă este susținută de un studiu clinic mare randomizat.

Terapia sistemică/RT concocomitentă, in general nu este suficienta pentru tratamentul acestor pacienți, dar este recomandata pacienților cu boală T1–2, N1, precum și pacienților cu boala T3, N0, care au fost excluși din studiile randomizate de evaluare a beneficiilor chimioterapiei adjuvante și de inducție.

Chimioterapia de Inducție sau chimioterapia adjuvantă poate fi luată în considerare pentru acești pacienți în prezența caracteristicilor cu risc ridicat.

Când se utilizează chimioterapia de inducție, *gemcitabină/cisplatin și TPF modificat* sunt opțiunile preferate pentru pacienții cu NPC asociat EBV. Sunt incluse și alte scheme de chimioterapie de inducție/secvențială. Utilizarea chimioterapiei de inducției pentru pacienții cu NPC non-asociat EBV este nedefinită, deoarece toate studiile pentru inducție în NPC au fost în populațiile de pacienți cu NPC asociat de EBV.

Când se folosește chimioterapie de inducție pentru NPC care nu sunt asociate EBV, poate fi rezonabil de utilizat regimuri stabilite în alte sedii de SCCHN care nu sunt asociate EBV, cum ar fi TPF, mai degrabă decât gemcitabină și cisplatină, care nu au fost studiate în acest context.

Se recomandă *terapie sistemică/RT concomitentă (cisplatină) cu fie chimioterapie de inducție, fie adjuvantă pentru NPC avansat locoregional, favorizând inducția față de adjuvanta în scenariile clinice discutate mai sus.*

Cisplatină concomitentă cu RT este recomandată tuturor pacienților care nu au o contraindicație pentru medicament, deoarece marea majoritate a studiile randomizate susțin utilizarea cisplatinei în acest context.

*Dacă se utilizează chimioterapia adjuvantă, opțiunea preferată rămâne cisplatină/5-FU. Utilizarea capecitabinei metronomice ca opțiune de chimioterapie adjuvantă pentru tratamentul bolii în stadiul III–IVa (excluzând T3–4, N0 și T3, N1) este susținută de un studiu randomizat de fază III (N = 406) care a arătat supraviețuire fara esec mai mult de 3-ani la pacienții care au primit capecitabina metronomic, comparativ cu pacienții care au fost observați (85,3% față de 75,5% respectiv); ar trebui notat că majoritatea acestor pacienți au primit chimioterapie de inducție înainte de chimioradierea.*

*Înlocuirea cisplatinei cu carboplatină în regimurile de inducție, concomitente și adjuvante, deși au fost studiate într-o oarecare măsură, ar trebui limitată la pacienții neeligibili pentru cisplatină.*

### **Boala metastatică**

Pentru pacienții cu boală oligometastatică, *terapie potențial curativă* (adică, *RT monoterapie sau operație*) este indicată dacă pacientul este apt (ECOG 0-1) și este adesea utilizată în urma efectelor antitumorale cu chimioterapia sistemică.

Într-un studiu multicentric randomizat de fază III, pacienții (N = 126) cu cancer nazofaringian metastatic de novo care a obținut o CR sau PR după tratamentul inițial cu cisplatină/5-FU și cu PS bun au fost randomizați pentru a primi sau a nu primi imediat IMRT consolidativă locoregional îndreptată către boala primară și ganglionara macroscopică la doze totale de 70 Gy. Brațul IMRT a fost asociat cu o îmbunătățire a OS și PFS comparativ cu chimioterapia în monoterapie.

*Gemcitabină plus cisplatină (GC)* este combinația sistemică preferată pentru terapia de primă linie pentru pacienții cu NPC metastatic pe baza dovezilor de nivel 1 care demonstrează un avantaj de supraviețuire peste PF. Aceste date au fost recent modificate pentru a include adăugarea de anticorpi anti-proteina 1 a mortii celulare programate (PD-1).

Alte regimuri combinate pentru acești pacienți includ *cisplatină sau carboplatină plus un taxan; cisplatin/5-FU; gemcitabin/carboplatin; sau carboplatin/cetuximab.*

Rezultate dintr-o comparație a cinci diferite regimuri pe bază de cisplatină pentru NPC au arătat că toate au avut activitate anticanceroasă substanțială.

Anticorpii anti-PD-1, *camrelizumab și toripalimab administrați în combinația cu GC* au fost evaluate în două studii de fază III randomizate separate din China. Analizele intermediare ale acestor două studii au arătat PFS mai lung pentru brațele experimentale pentru ambele, camrelizumab (11,7 vs. 8,0 luni) și toripalimab (9,7 vs. 6,9 luni), comparativ cu brațele care conțin GC și placebo.

Cei doi agenți testați în aceste studii nu sunt în prezent disponibili în Statele Unite ale Americii, dar GC poate fi utilizat în mod rezonabil cu un anticorp anti PD-1 (de exemplu, pembrolizumab, nivolumab) pe baza extrapolării.

*Anticorpii anti-PD-1 pembrolizumab și nivolumab* au fost evaluați independent pentru NPC recurent sau metastatic tratat anterior în studii nerandomizate.

*Pembrolizumab* la pacienții cu *NPC PD-L1 pozitiv recurent sau metastatic* a fost evaluat în studiul KEYNOTE-028 (N = 27). Toți pacienții, cu excepția a doi pacienți, au primit terapie sistemică anterior pentru boala recurentă sau metastatică. Rata de răspuns obiectiv (doar răspuns parțial, deoarece niciun pacient nu a avut răspuns complet) a fost de 26%, cu o durată medie a răspunsului de 17,1 luni. Rata OS la 6 și 12 luni a fost de 85% și 63%, respectiv, cu rate PFS de 39%, respectiv 34%.

Aproximativ 30% dintre pacienți au prezentat un eveniment adverse de grad 3-5 legat de medicamente. *Panelul NCCN recomandă pembrolizumab pacienților cu NPC PD-L1 pozitiv recurent sau metastatic pozitiv, tratat anterior dar aceasta este o opțiune de categoria 2B bazată pe consensul panelului.*

*Pembrolizumab este de asemenea, o opțiune pentru pacienții cu NPC cu încarcatura mutațională tumorală mare (TMB-H;  $\geq 10$  mut/Mb), tratat anterior, pe baza rezultatelor din studiul de fază II KEYNOTE-158, deși nu au existat pacienți cu cancer nazofaringian în acest studiu.*

*Nivolumab* ca tratament pentru NPC recurent sau metastatic a fost evaluat în două studii de fază I/II. *Nivolumab este o opțiune de tratament de categoria 2B pentru pacienți cu NPC nekeratinizant, recurent sau metastatic tratate anterior, bazat pe rezultatele acestor studii.*

### **Radioterapia**

Doze de radiații de aproximativ 70 Gy date în fracțiuni standard de aproximativ 2,0 Gy/fracție sunt recomandate pentru controlul macroscopic al tumorii primare și ganglioni limfatici implicați; un program alternativ specific consta din 2,12 Gy/fracție zilnic (luni-vineri) pentru 33 de fracții pentru toate zonele de boală macroscopică, până la o doză totală de aproximativ 70 Gy.

Boala subclinică cu risc scăzut sau mediu, cum ar fi cea a gâtului inferior, poate fi tratată separat la o doză de 44-50 Gy cu 2,0 Gy/fracție sau poate fi tratat concomitent în cadrul aceluiași plan ca și pentru boala macroscopică, dar în doze de 54–63 Gy la 1,6–1,8 Gy/fracție.

Pentru zonele considerate a fi la risc intermediar, doze ușor mai mari, cum ar fi 59,4–63 Gy în fracții de 1,8–2,0 Gy/fracție pot fi administrate în diferite regiuni ale bazei craniului și gâtului.

Aceleași scheme sunt utilizate pentru pacienții cu boala metastatică de novo care obține răspuns la terapia de inducție inițială și apoi devin eligibile pentru iradierea consolidativă a tumorii primare și ganglionare macroscopice.

Reiradierea NPC recurent locoregional ar trebui efectuată cu atenție la planul de radiații livrat anterior și efectuat când nu este posibilă extirparea chirurgicală completă. Din cauza locației anatomice a NPC în apropierea structurilor optice, a creierului, trunchiului cerebral și măduvei spinării, pot exista riscuri mari în cazul reiradierei de leziuni ale structurilor neuronale critice. Recomandări privind reiradierea CNP descriu o varietate de abordări tehnice incluzând IMRT, SBRT și brahiterapie. În general, un curs fracționat de IMRT în combinație cu chimioterapia concomitentă este abordarea cel mai frecvent utilizată atunci când intenția este curativă.

### **SCHEME DE TERAPIA SISTEMICA IN CANCERUL DE NAZOFARINGE**

Alegerea terapiei sistemice trebuie individualizată în funcție de caracteristicile pacientului (de exemplu, PS, obiectivele terapiei).

#### **INDUCTIE/TERAPIE SISTEMICA SECVENTIALA**

##### **Regimuri preferate**

**Gemcitabine/Cisplatin** (categoria 1 pentru boala EBV asociată, categoria 2A pentru boala non asociată cu EBV)

Gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 30 de minute în zilele 1 și 8 urmată de

Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Ciclu la 21 de zile pentru 3 cicluri urmat de Chimioiradiere

**Docetaxel/Cisplatin/Fluorouracil** (categoria 1 pentru boala EBV asociată, categoria 2A pentru boala non asociată cu EBV)

Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1

Cisplatină 60 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore zilnic în zilele 1 – 5

Ciclu la 21 de zile pentru 3 cicluri urmat de chimioiradiere

##### Alte regimuri recomandate

### **Cisplatin/Fluorouracil**

Cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Fluorouracil 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore în zilele 1 – 5

Ciclu la 21 de zile pentru 3 cicluri urmat de chimioiradiere

SAU

Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore zilnic în zilele 1 – 5

Ciclu 21 de zile pentru 2 cicluri urmat de chimioiradiere

### **Docetaxel/Cisplatin (categoria 2B)**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1

urmat de

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Ciclu la 21 de zile pentru 2 cicluri urmată de chimioradiere.

Dupa inductie, agentii utilizati concomitent cu RT includ cisplatin sau carboplatin saptamanal

### **Terapie sistemică/RT concomitent urmat de Cisplatin/5FU**

*Regim preferat*

#### **Cisplatin + Radioterapie + Cisplatin +5 FUR**

*Ciclurile 1-3*

Zilele 1, 22, si 43: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV + radioterapie concomitent 2Gy/zi pana la o doza totala de 70Gy. Urmata de:

*Ciclurile 4-6*

Zilele 1: Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 1 oră plus

Zilele 1-4: 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> perfuzie IV continuă zilnic.

Repetati ciclul la fiecare 4 săptămâni pentru 3 cicluri.

*Alte regimuri recomandate*

#### **Cisplatin + Radioterapie + Carboplatin +5 FUR**

*Ciclurile 1-3*

Zilele 1, 22, si 43: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV + radiotherapie concomitent 2Gy/zi pana la o doza totala de 70Gy. Urmata de:

*Ciclurile 4-6*

Ziua 1: Carboplatin AUC 5 mg·min/mL IV timp de 1 oră

Zilele 1-4: 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie IV continuă timp de 24 de ore

Repetati ciclul la fiecare 3 săptămâni pentru 3 cicluri.

#### **Cisplatină + radioterapie fără chimioterapie adjuvantă (Categoria 2B)**

*Cisplatină 40 mg/m<sup>2</sup> săptămânal* timp de până la 7 săptămâni, concomitent cu

*Radioterapie* la o doză de 2,0 până la 2,27 Gy pe fracțiuni cu 5 fracțiuni zilnice pe săptămână timp de 6 până la 7 săptămâni până la o doză totală de 66 Gy sau mai mare pentru tumora primară și 60 până la 66Gy în zona cervicala implicată.

#### **Cisplatină + radioterapie urmat de Capecitabina (pentru T4, N1-3, orice T N2-3)**

##### **Cisplatin + Radioterapie + Capecitabina**

*Ciclurile 1-3*

Zilele 1, 22, si 43: Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> IV + radiotherapie concomitent 2Gy/zi pana la o doza totala de 70Gy. Urmata de:

Capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> X 2/zi X 14 zile cu 7 zile pauza, timp de 3 cicluri

Util in anumite circumstante(daca cisplatin este ineligibil sau intolerant, se poate folosi carboplatin)

**Carboplatină + radioterapie + carboplatină + 5-FU** (Categorie 2B)

Ciclurile 1–3

Ziua 1: *Carboplatin AUC 6mg·min/mL* IV timp de 1 oră; plus

Radioterapie: 2Gy/fracție cu 5 fracțiuni zilnice/săptămână (la o doză totală de 66–70 Gy).

Repetăți ciclul la fiecare 3 săptămâni pentru 3 cicluri; urmată de

Ciclurile 4–6

Ziua 1: *Carboplatin AUC 5 mg·min/mL* IV timp de 1 oră

Zilele 1-4: *5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/zi perfuzie IV continuă timp de 24 de ore*

Repetăți ciclul la fiecare 3 săptămâni pentru 2 cicluri.

Reiradiere + Terapie sistemică concomitentă

Regimuri pe bază de platină (de exemplu, **cisplatină sau carboplatină numai dacă cisplatină nu este eligibilă/intolerantă**).

## **TERAPIE SISTEMICA PENTRU CANCERELE NAZOFARINGIENE**

### **RECURENT, NEREZECABIL SAU METASTATIC (FĂRĂ OPERATIE SAU OPTIUNE RT)**

#### **Regimuri preferate**

##### Prima linie

- Cisplatină/gemcitabină (categoria 1)

#### **Alte regimuri recomandate**

##### Prima linie

- Terapie combinată

Cisplatin/5-FU

Cisplatină sau carboplatină/docetaxel sau paclitaxel

Carboplatin/cetuximab

Gemcitabină/carboplatină

Cisplatină/gemcitabină + inhibitor PD-1 (de exemplu, pembrolizumab sau nivolumab)

#### **Linia ulterioară**

- Imunoterapie

*Nivolumab* dacă este anterior tratată, boala recurentă sau metastatică nekeratinizantă (categoria 2B)

*Pembrolizumab* dacă a fost anterior tratată, PD-L1 pozitiv, boala recurentă sau metastatică

(categoria 2B)

#### **Agenti in monoterapie**

Cisplatin

Carboplatin

Paclitaxel

Docetaxel

5-FU

Methotrexate

Gemcitabina

Capecitabine

#### **Util in anumite circumstante**

Linia ulterioară

Pembrolizumab (pentru tumorile TMB-H [ $\geq 10$  mut/Mb])

### **Regimuri preferate**

#### **Gemcitabine/Cisplatin**

Gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 30 de minute în zilele 1 și 8

Urmată de

Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

#### ***Alte regimuri recomandate***

#### **Cisplatin/Fluorouracil**

Cisplatină 100 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Fluorouracil 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV perfuzie continuă timp de 24 de ore în zilele 1 – 5

Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

#### **Cisplatină sau carboplatină/docetaxel sau paclitaxel**

##### **Docetaxel/Cisplatin**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 60 de minute în ziua 1

urmat de

Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1

Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

##### **Carboplatin /Paclitaxel**

Carboplatin AUC 5 IV

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV in 3 ore

Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

##### **Carboplatin/cetuximab**

*Carboplatin AUC 6 IV* peste 30 de minute în ziua 1

*Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV* timp de 2 ore în ziua 1 a ciclului 1, doza de incarcare

urmată de

*Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> IV* timp de 60 de minute pe săptămână

Ciclu la 21 de zile pentru 4 cicluri urmată de

*Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> IV* timp de 60 de minute la 2 săptămâni

Pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

##### **Gemcitabină/carboplatină**

Gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 30 de minute în zilele 1 și 8

*Carboplatin AUC 6 IV* peste 30 de minute în ziua 1

Ciclu la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

##### **Gemcitabine/Cisplatin /Pembrolizumab sau Nivolumab**

Pembrolizumab 200mg IV ziua 1, urmat de

Gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 30 de minute în zilele 1 și 8

Urmat de

Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1  
Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

### **Gemcitabine/Cisplatin / Nivolumab**

Nivolumab 3 mg/Kg<sup>2</sup>zi IV ziua 1, urmat de  
Gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 30 de minute în zilele 1 și 8  
Urmat de  
Cisplatină 80 mg/m<sup>2</sup> IV timp de 2 ore în ziua 1  
Ciclu la 21 de zile pentru 6 cicluri

### **Linia ulterioară**

*Linie Ulterioara (daca nu a fost folosit anterior)*

**Nivolumab** (daca boala a progresat pe sau dupa terapia cu platina)(categoria 1)

Ziua 1: Nivolumab 3 mg/kg IV.

Repetă ciclul la fiecare 2 săptămâni.

### **Pembrolizumab**

INDICAȚIE:

Recurent, nerezecabil sau metastatic: non-nazofaringian - prima linie - PD-L1 pozitiv

Metastatic, recurent sau nerezecabil: non-nazofaringian - a doua linie (post-platină)

**Pembrolizumab** (daca boala a progresat pe sau dupa terapia cu platina)(categoria 1)

Ziua 1: Pembrolizumab 200 mg IV

Repetă ciclul la fiecare 3 săptămâni.

Ciclu la 21 de zile până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă sau până la 24 de luni de terapie.

**Pembrolizumab** (pentru tumorile TMB-H [ $\geq 10$  mut/Mb]) la pacienții anterior tratați.

### **Agenti singuri**

Cisplatin

Carboplatin

Paclitaxel

Docetaxel

5-FU

Methotrexate

Capecitabine

Gemcitabina

1. *Metotrexatul* 40mg/m<sup>2</sup>/ săptămână, Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

2. *Cisplatinul* 80-100 mg/m<sup>2</sup>/zi în ziua 1, la 3-4 săptămâni. Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

3. *Carboplatinul* AUC 5-6 IV ziua 1 la 4 săptămâni, Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

4. *5 Fluorouracilul* 1g/m<sup>2</sup> /i.v. perfuzie continuă, zilele 1-5, repeta la 3 saptamani Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

-----  
5. Paclitaxelul (Taxolul) 175 mg/m<sup>2</sup> ziua 1 în perfuzie de 3 ore.

Se repetă la 21 zile. Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

.....  
6. Docetaxelul 60-100mg/m<sup>2</sup> la 3 săptămâni cu o rata de răspuns de 30%. Se recomandă doze de 60-75 mg/m<sup>2</sup>/zi care sunt mai bine suportate se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

.....  
7. Capecitabina 1250mg/m<sup>2</sup> X2/zi zilele 1-14, pauza 7 zile. Repeta în ziua 21 Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

.....  
8. Gemcitabina 1g/m<sup>2</sup> IV ziua 1 și 8. Repeta în ziua 21 Se administrează până când apare toxicitate sau progresia bolii

### CANCER ORL PRIMAR OCULT

Cancerul ORL primar ocult sau necunoscut este definit ca fiind carcinom metastatic într-un ganglion limfatic cervical fără un sediu primar identificabil după o investigație corespunzătoare. Aceasta este o entitate de boală neobișnuită, reprezentând aproximativ 5% dintre pacienții care se prezintă la centrele de referință. Cea mai frecventă histologie este carcinomul scuamos. Cu toate că pacienții cu cancere foarte mici ale amigdalelor și bazei limbii se prezintă frecvent cu ganglioni cervicali măriti și sunt inițial clasificați ca având o tumora primară necunoscută, majoritatea vor fi diagnosticați în cele din urmă prin biopsie dirijată și amigdalectomie. Apariția sediului primar după terapie și în timpul urmăririi este rară. Cancerul ORL cu un sediu primar necunoscut este o boala vindecabilă. După o evaluare și un tratament adecvat, majoritatea pacienților au morbiditate scăzută și control al bolii pe termen lung.

#### Evaluare preterapeutică

Majoritatea pacienților cu vârsta peste 40 de ani care prezintă o masă la nivelul gâtului se dovedesc a avea afectarea malignă a ganglionilor limfatici. În situațiile în care carcinomul metastatic se găsește în ganglionii limfatici cervicali, sediul primar este descoperit aproape întotdeauna în cursul unei examinări complete ORL și evaluări imagistice. FNA este procedura de diagnostic preferată atunci când se suspectează un ganglion limfatic cervical malign. FNA obținută din leziuni chistice și ganglionii limfatici necrozați pot fi nedidagnostici și, în aceste situații, se poate obține o biopsie cu ac tru cut. Biopsia deschisă nu trebuie efectuată cu excepția cazului în care pacientul este pregătit pentru managementul chirurgical definitiv al malignității, care poate implica o disecție a gâtului.

Pacienții cu un carcinom dovedit prin biopsie al unui ganglion limfatic cervical necesită un istoric amănunțit, cu accent pe expunerea la tutun, antecedente de cancer anterior, inclusiv malignități cutanate în stadiu incipient rezecate anterior și descendență etnică din regiunile cu NPC endemic. Un examen fizic care documentează nivelul ganglionilor limfatici cervicali poate informa asupra sediului primar potențial. Acești pacienți necesită imagistică dedicată sferei ORL. Aceasta poate fi realizată prin imagistica CT cu contrast. Un FDG PET/CT poate dezvălui un sediu primar care nu este vizibil pe CT cu contrast. Când o biopsie cu ac arată carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom, sau cancer epitelial anaplastic/nediferențiat fără un sediu primar, sunt necesare studii suplimentare. Testarea HPV și EBV cu risc ridicat sunt recomandate pentru histologia cu celule scuamoase sau histologie nediferențiată. Testarea HPV și EBV cu risc ridicat poate fi utilă în analiza și managementul cancerelor gâtului cu sediu primar necunoscut. Pacienții cu adenopatii cervicale asociate cu EBV sau HPV sunt stadializați conform clasificării pentru cancerul nazofaringian și cancerul orofaringian HPV-pozitiv, respectiv.

O examinare amănunțită a sediilor mucoase cu risc este o componentă importantă în evaluarea unui pacient cu sediu primar ocult, în special în scenariile în care imagistica CT sau PET nu dezvăluie locul primar. Pe parcursul acestei proceduri, se efectuează biopsii direcționate ale zonelor cu anomalii ale mucoasei

suspecte pentru sediu primar

Biopsii efectuate aleatoriu ale mucoasei cu aspect normal în sediile primare potențiale au un nivel scăzut de recoltare și rareori dezvăluie un cancer primar. Multe cancere primare sunt identificate după amigdalectomie. Cu toate acestea, beneficiul terapeutic al acestei proceduri chirurgicale este incert deoarece, atunci când pacienții au fost tratați fără amigdalectomie, doar câțiva dezvoltă o tumoare primară semnificativă clinic.

### **Tratament**

Disecția ganglionară cervicală este recomandată tuturor pacienților cu adenocarcinom cu tiroglobulina negativă și calcitonina negativă. Dacă adenocarcinomul metastatic se prezintă sus la nivelul gâtului, parotidectomia poate fi inclusă în disecția ganglionară cervicală. După disecția ganglionară cervicală, managementul depinde de constatările (adică, N1 fără extensie extranodală, N2 sau N3 fără extensie extraganglionară sau extensie extraganglionară).

Printre instituțiile membre NCCN, există o variație semnificativă în ceea ce privește managementul carcinomului cu celule scuamoase, carcinomului cu celule scuamoase slab diferențiate sau nekeratinizant, cancer anaplastic (nu tiroidian) cu situs primar necunoscut sau alte histologii mai puțin frecvente.

Membrii panelului cred că astfel de pacienți ar trebui gestionati cu o disecția gâtului.

Radioterapia (RT) este, de asemenea, o opțiune pentru pacienți *cu boală N1*, deoarece un studiu retrospectiv într-o singură instituție a arătat că IMRT la pacienții cu metastaze ganglionare cervicale de la un sediu primar necunoscut a fost asociat cu un control local și supraviețuire bune.

Dintre carcinoamele cu *celule scuamoase N2–3* cu sediu primar ocult care nu sunt gestionate chirurgical, recomandările sunt: terapie sistemică/RT concomitentă (categoria 2B) sau chimioterapie de inducție urmată de chimioiradiere sau RT (categoria 3). Disecția gâtului poate fi recomandată după tratamentul cu RT și/sau terapie sistemică, în funcție de răspunsul clinic. Deoarece sediu primarul ocult HPV-pozitiv este probabil localizat în amigdalele sau baza limbii, tintele de radiație pot fi limitate la aceste regiuni mucoase. Terapia postoperatorie în rândul pacienților cu carcinom primar ocult cu celule scuamoase se bazează pe cantitatea bolii ganglionare și prezența sau absența extensiei extraganglionare.

*Pentru boala N1 fără extensie extranodală*, se recomandă fie: 1) RT care cuprinde volumul țintă; sau 2) observare atentă cu examinări regulate H&N.

*RT postoperatorie* sau luarea în considerare a chimioiradierii concomitente (categoria 2B pentru chimioiradiere) este recomandată *pentru boala N2 sau boala N3 fără extensie extraganglionară*.

*Pentru extensia extraganglionară, chimioiradierea concomitentă* este o recomandare de categoria 1; RT monoterapie este o opțiune.

Tratamentul definitiv și postoperator al bolii EBV pozitive ar trebui să fie tratată similar cu cancerul nazofaringian.

## **PRINCIPII DE NUTRIȚIE: MANAGEMENTUL SI INGRIJIREA SUPORTIVA**

Cei mai multi pacienti cu cancer de cap si gat pierd in greutate, ca urmare a bolii lor, comportamentului lor si fenomenelor toxice legate de tratament. Managementul nutritional este foarte important in cancerul capului si gatului, pentru a imbunatatii rezultatele si pentru a minimiza complicatiile temporare sau permanente (pierdere în greutate severă) legate de tratament. Se recomandă ca evaluarea multidisciplinară a pacienților cu cancer al capului și gâtului să includă un dietetician și un terapeut specializat în vorbire și înghițire.

### Evaluarea și management

#### *Nutriție*

– Monitorizarea atentă a stării nutriționale este recomandată la pacienții care au: 1) o pierdere în greutate semnificativă (> 10% în greutate corporală); și/sau 2) dificultăți la înghițire, din cauza durerii sau invaziei

tumorale anterior tratamentului. Toti pacientii trebuie evaluati pentru riscurile nutritionale si ar trebui sa primeasca consiliere nutritionala de la un dietetician si/sau tratamentul indicat cu diverse interventii de nutritie, cum ar fi tuburi de alimentare (tub nasogastric [NG], tub prin gastrostoma endoscopica percutanata [PEG]i) sau suport de nutritie intravenos (dar numai in cazul in care suportul enteral nu este fezabil).

-Evaluarea functionala pre si post-tratament, incluzand starea de nutritie ar trebui realizata folosind instrumente de evaluare fie subiective fie obiective. Toți pacienții trebuie să primească consiliere dietetica odata cu initierea tratamentului, în special in cazul radioterapiei. Urmarirea regulata cu un dietetician ar trebui să continue cel puțin până când pacientul a obtinut o stare nutritionala stabila după tratament. Pentru unii pacienți cu probleme nutritionale cronice, această urmarire ar trebui să fie continua.

#### *Vorbire si inghitirea*

Initial se recomanda o evaluare formala a vorbirii si inghititului: 1) pentru pacienții cu disfunctii de vorbire si/sau inghitire sau 2) pentru pacienții al căror tratament este de natura să afecteze vorbirea și /sau inghitirea. Pacienții cu functie anormală în curs de desfășurare ar trebui să fie văzuti în mod regulat de către patologi specializati in vorbire. Disfagia si funcția de inghitire pot fi măsurate prin evaluări clinice de inghitire sau prin studii de inghitire videofluoroscopice. Evaluarea calitatii vietii pacientilor ar trebui să includă, de asemenea, evaluarea pentru orice modificari în vorbire si comunicare, modificări ale gustului, evaluarea pentru xerostomie, durere si trismus. Urmarirea cu un patolog in vorbire ar trebui să continue cel puțin până când pacientul a obtinut stare stabila după tratament. Pentru unii pacienți cu modificari cronice de vorbire si inghitire, această urmarire poate fi necesara pe o perioada indefinita.

#### Utilizarea de rute alternative pentru nutritie (GN și PEG Tub)

Nu se recomanda plasarea profilactica de tub prin gastrostoma endoscopica percutanata(PEG) sau tub nazogastric(GN) la pacientii cu status de performanta(PS) foarte bun si fără pierdere în greutate semnificativa pre-terapeutica, obstructie semnificativă a căilor respiratorii sau disfagie severă. Cu toate acestea, acești pacienți vor fi încurajati sa monitorizeze aportul caloric si sa evalueze modificările greutății corporale în timpul tratamentului. De asemenea, acestia pot avea nevoie de tub de alimentare temporară în timpul si/sau după tratament.

-Plasarea unui tub de alimentare trebuie să fie luata în considerare pentru pacienții cu:

– pierderea în greutate severă înainte de tratament, 5% pierdere ponderala în 1 lună sau 10% pierdere în greutate in ultimile 6 luni;

-deshidratarea continua sau disfagia, anorexie sau dureri care interfereaza cu capacitatea de a mânca / bea adecvat;

-comorbidități semnificative care pot fi agravate de toleranta slaba a deshidratarii, lipsa aportului caloric sau dificultate la inghitire a medicamentelor necesare;

-aspirație severă sau aspirație usoară la pacienții vârstnici sau la pacienții care au funcție cardiorespiratore compromisa sau

-pacientii pentru care tulburările de deglutiție pe termen lung sunt probabile, incluzand cele anticipate in cazul unor doze mari de radiatii la mucoasă si tesuturile conjunctive adiacente. Cu toate acestea, trebuie să se tină seama si de alti factori de risc pentru disfunctia de inghitire.

Pentru a menține funcția de inghitire în timpul și după tratament (radioterapie), pacienții care au plasat tub NG ar trebui să fie încurajati să se hraneasca oral, în cazul în care pot inghiți fără aspirație sau alte compromisuri. Alterari în funcția de inghitire pot să apară mult timp după tratament (mai ales după tratament pe bază de radiații) si trebuie să fie monitorizați pe toata durata de viață a pacientului.

#### **PRINCIPII DE EVALUARE DENTARA ȘI DE MANAGEMENT**

Radioterapia capului si gâtului cauzează xerostomie si disfunctia glandei salivare, care creste in mod dramatic riscul de carii dentare si sechelele sale, incluzand infecția dentoalveolara și osteoradionecroza. Tratamentul radiologic, de asemenea, afecteaza tesuturile dure dentare crescând sensibilitatea lor la demineralizare în prezenta xerostomiei, modificările microbiene după RT și modificările la o dieta mai

cariogena. IMRT si tehnicile de menajare a glandelor salivare sunt asociate cu recuperarea dependentă de doză a functiei salivare în timp si cu un risc redus de carii dentare pe termen lung, pentru unii pacienti. Cariile legate de radiații si alte modificări dentare ale tesuturilor dure pot apărea în primele 3 luni după RT.

#### Obiectivele evaluarii orală/dentara pre-RT

1. Educatia pacientilor, oral si în scris, cu privire la complicațiile orale si dentare ale RT si necesitatea respectării protoalelor de prevenire.

*-Efectul asupra glandelor salivare*

-strategii pentru uscaciunea gurii

-hidratare mai bună

-substitute salivare (de exemplu, solutii care contin calciu fosfat, geluri care conțin lizozim, lactoferină si peroxidază

-apă de gură fără alcool

-stimularea salivara:

-stimulenți gustativi (gumă de mestecat cu xilitol, pastile cu sorbitol/acid malic, pastile cu xilitol)

-agonisti colinergici- pilocarpina, cevimeline

*-Prevenirea cariilor dentare*

-consiliere dietetica

-topice cu fluor – continuu, pe termen lung după terapie

-Zilnic gel cu NaF 1,1% sau gel cu SNF2, perie sau în tăvi dentare personalizate sau

-Zilnic NaF 1,1% pastă de dinți

-aplicatie cu fluorura lac, de trei ori pe an

-clatire cu saliva artificiala cu fosfat de calciu

-evaluări dentare frecvente regulate pentru a detecta boli dentare

*-Efect asupra osului în zona iradiata*

-Necesitatea evaluarii dentare pre RT si de a determina nevoia de extractii dentare

-În caz afirmativ, ar trebui să fie efectuate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe RT

-prognoza pe termen lung a dintilor si a motivatiei pacientului trebuie sa fie luata in considerare

-necesitatea de a contacta echipa oncologica in caz de extractii viitoare sau interventii chirurgicale în zona iradiata

*Efect asupra muschilor masticatori- potential pentru trismus*

-Menține gama de mișcare

-razuirea limbii si întinderea blânda

-dispozitive personalizate pentru deschiderea gurii pentru reabilitarea trismusului și mobilizarea maxilarului

#### Planul de tratament

-Elimina sursele potientiale de infectie.

– Extractii dentare cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea RT

– tratarea cariilor dentare active si boli parodontale

-protectie de silicon pentru a minimiza retrodifuzia radiațiilor, în cazul în care pacienții au restaurări metalice

-prescrie topice cu fluor pentru utilizarea de zi cu zi. Durata de utilizare trebuie să fie determinată prin evaluarea periodică a riscului cariilor în timp

-vizita medicala pentru re-evaluare si consolidarea protocolului preventiv, pe parcursul ultimei saptamani de RT

-evaluarea candidozei orale si tratarea în mod adecvat cu medicamente antifungice

#### Obiectivele managementului dentar in timpul tratamentului cancerului:

1. tratarea xerostomiei

2. prevenirea trismusului muschilor masticatori
3. evaluarea pentru candidoza orala si tratamentul ei

#### Obiectivele Managementului dentar post-tratament:

1. Gestionarea xerostomiei
2. Prevenirea si minimizarea trismusului
3. Prevenirea si tratarea cariilor dentare
4. Prevenirea osteonecrozei post-radioterapie
5. Prevenirea si administrarea candidozei orale
6. Consultarea cu oncologul radiaterapeut este recomandata inainte de a lua in considerare implanturi sau extractie.

Intervalul vizitelor dentare se bazeaza pe risc, cel putin o data la 6 luni sau mai frecvent pentru cei cu xerostomie, sau pentru cei cu noi carii dupa radioterapie.

### **TRATAMENTUL ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZARE**

#### **I. Cavitatea bucală**

Cavitatea bucală include următoarele subsedii: mucoasa bucală, creasta alveolară superioară și inferioară, trigonul retromolar, podeaua gurii, palatul dur și două treimi anterioare ale limbii. Zona are o aprovizionare limfatică bogată și diseminarea ganglionară regională inițială către grupurile ganglionare de la nivelurile I - III. Implicarea ganglionară regională la prezentare este evidentă la aproximativ 30% dintre pacienți, dar riscul variază în funcție de subsediu. Riscul de metastaze ganglionare în aceste tipuri de cancer este legat de localizarea, dimensiunea și gradul tumorii primare. De exemplu, tumorile primare ale crestei alveolare și palatului dur implică rar metastaze ganglionare cervicale, în timp ce metastaza ocultă a gâtului este frecventă (50% –60%) la pacienții cu cancer ale limbii anterioare. Incidența metastazelor ganglionare este de 10-15%. Sistemul de stadializare AJCC TNM reflectă dimensiunea tumorii, extensia și boala ganglionară. În ediția a 8-a a Manualului de stadializare a cancerului AJCC, cancerul buzei externe (rosu buzelor) sunt acum clasificate ca carcinoame cutanate ale H&N, având în vedere similitudinea acestor tipuri de cancer cu cancer nonmelanom de piele.

#### **Tratament**

Recomandările de tratament se bazează pe stadiul clinic, starea medicală a pacientului, rezultatele funcționale și cosmetice anticipate și preferința pacientului. Chirurgia este recomandată pentru stadiul incipient și leziuni rezecabile cî cancerul local avansat în cavitatea bucală. Se recomandă iradiere adjuvantă pe baza stadiului bolii și a constatărilor patologice în urma intervenției chirurgicale.

Majoritatea membrilor panelului preferă terapia chirurgicală pentru tumorile rezecabile ale cavității bucale, chiar și pentru tumori mai avansate. Rezultatul funcțional după managementul chirurgical primar este adesea bun, datorită progreselor în reconstrucție folosind tehnici microvasculare. Cancerul foarte mic sau superficial este gestionat mai rapid cu o rezecție chirurgicală fără deformare funcțională rezultată sau un rezultat cosmetic nedorit. RT definitivă poate fi oferită la pacienți selectați care sunt inoperabili din punct de vedere medical sau refuză intervenția chirurgicală, sau pentru controlul local.

Pentru pacienții cu cancer de cavitate bucală în stadiu incipient, opțiunea inițial recomandată este rezecția (de preferat) tumorii primare. În general, mulți pacienții sunt supuși fie unei disecției a gâtului ipsilaterală, fie bilaterală, ghidată de profunzimea invaziei și de alți factori. Este discutabil dacă pacienții cu cancer de cavitate bucală în stadiu incipient cu ganglioni negativi ar trebui sau nu să primească disecție electivă a gâtului. Din punct de vedere istoric, disecția electivă a gâtului a fost limitată la cei cu boala T3 sau T4, deși această preferință precede includerea mucoasei buzelor în mod specific în cavitatea bucală.

*Opțiunile de tratament adjuvant postchirurgical* depind de prezenta sau absenta caracteristicilor adverse. Pentru pacienții cu cancer ale cavității bucale rezecate care au caracteristici patologice adverse de extensie extraganglionară cu sau fără margine pozitivă a mucoasei, este recomandat

tratamentul cu terapie sistemică postoperatorie/RT (categoria 1). Pentru pacienții cu margini pozitive sau apropiate, rezecția este de preferat dacă este fezabilă. Dacă nu, RT este o opțiune pentru acești pacienți și poate fi luată în considerare terapia sistemică/RT. Pentru pacienții cu alte caracteristici de risc, opțiunile includ RT sau de luat în considerare terapia sistemică/RT.

Chirurgia este de preferat pentru boala local avansat M0; pacienții cu boala T4a care refuză intervenția chirurgicală pot fi tratați cu terapie sistemică /RT concomitentă. Pentru pacienții cu cancer de cavitate bucală rezecată în stadiu avansat care au caracteristici patologice adverse de extensie extraganglionară cu sau fără margine pozitivă a mucoasei, tratamentul adjuvant postoperator este terapia sistemică/RT (categoria 1). Opțiunile de tratament adjuvant pentru margini pozitive sau apropiate sunt la fel, dar rezecția este o opțiune dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic, cu luarea în considerare a RT ulterioare. Pentru alte caracteristici de risc — cum ar fi tumora primară pT3 sau pT4, boala ganglionară pN2 sau pN3, boala ganglionară la nivelurile IV sau V, invazie perineurală, invazie vasculară sau invazie limfatică, se recomandă numai RT sau poate fi luată în considerare terapia sistemică/RT.

### **1) Tumorile buzei inferioare și superioare**

Tumorile buzei superioare metastazează în 50% din cazuri.

Stadiile clinice T1 T2 N0 sunt tratate prin rezecție chirurgicală (preferată) sau radioterapie definitivă la sediul primar (60-70 Gy în 6-7 săptămâni).

Stadiile clinice T3-T4a, N0 sau orice T, N1-3 se tratează prin tratament chirurgical (preferat) sau radioterapie postoperatorie sau chimioradioterapie.

Se recomandă disecția ganglionară radicală unilaterală în cazul ganglionilor limfatici palpabili (N1-3), și disecție ganglionară cervicală bilaterală în caz de N2c.

În cazul invaziei ganglionare N1-N3 dovedită microscopic se recomandă radioterapie postoperatorie sau chimioradioterapie. În cazul N0 nu se recomandă radioterapie ci urmarire.

În cazul N1 cu invazia unui singur ganglion fara caracteristici histologice adverse radioterapia este optionala.

În cazul invaziei ganglionare cu caracteristici de risc histologice adverse se recomandă chimioradioterapie.

*Caracteristici de risc adverse:* diseminarea ganglionară extraganglionară, margini pozitive, tumora primară pT3 sau pT4, boala ganglionară N2 sau N3, boala nodală în nivelurile IV sau V, invazie perineurală, embolie vasculară (invazia limfovasculară)

*Supraviețuirea* la 5 ani fără semne de boală este de 90% pentru tumorile buzei superioare cu N0 și 45% în cazul ganglionilor invadați. Pentru buza inferioară supraviețuirea la 5 ani fără semne de boală este de 50-60%.

### **2). Tumorile cavității bucale (limba anterioară, mucoasa bucală, trigonul retromolar, palatul dur, crestele alveolare și planșeului bucal)**

40% din pacienți au metastaze ganglionare.

*Pentru tumorile mici T1 și T2, N0* opțiunile terapeutice sunt tratamentul chirurgical sau rezecția tumorii primare ± biopsia ganglionului limfatic sentinela sau radioterapia definitivă. În cazul în care ganglionul sentinela este pozitiv se recomandă disecție ganglionară.

*Pentru tumorile T3, N0, T1-3, N1-3, T4a, orice N* se recomandă tratament chirurgical plus disecție ganglionară ipsilaterală sau bilaterală.

Se recomandă disecția ganglionară radicală bilaterală în caz de N2c.

În cazul absenței caracteristicilor de risc advers dovedite microscopic se recomandă radioterapie postoperatorie.

În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (margini pozitive) sau radioterapie. Chimioradioterapia postoperatorie se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină în doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

*Caracteristici de risc adverse:* diseminarea ganglionară extracapsulară, margini pozitive, tumora primara pT3 sau pT4, boala ganglionara N2 sau N3, boala nodala in nivelurile IV sau V, invazie perineurală, embolie vasculară (invazia limfovaculară)

*Supraviețuirea la 5 ani în cancerul limbii este de:*

80% pentru stadiul I,

60% pentru stadiul II,

15-35% pentru stadiile III și IV.

Pentru cancerul planșeului bucal *supraviețuirea la 5 ani este de:*

85% pentru std.I,

75% pentru std.II,

66% pentru std.III

30% pentru std.IV.

## II. **Orofaringele(baza limbii, amigdalele, peretele faringian posterior)**

Orofaringele include baza limbii, amigdalele, palatul moale și peretele faringian. Orofaringele este extrem de bogat în limfatice. În funcție de subsediul implicat, 15% până la 75% dintre pacienți prezintă implicarea ganglionilor limfatici. Cancerul orofaringian care este p16-positiv (adică, mediat de HPV) este o boală diferită de cancerul p16-negativ. Au fost publicate criteriile separate de stadializare pentru cancerul orofaringian p16-negativ și p16-positiv în ediția a 8-a a Manualului AJCC pentru Stadializarea Cancerului. În 2018, grupul a creat separat algoritmi de tratament pentru cancerul orofaringian p16-positiv (mediat de HPV). Sediile cel mai frecvent afectate sunt amigdala, baza limbii și palatul moale. Metastazele ganglionare apar la 50% din pacienți. Tumorile bazei limbii determină metastaze în 70% din cazuri.

Algoritmul de tratament pentru boala *p16-negativă* este împărțit în trei categorii:

1) T1–2, N0–1;

2) T3–4a, N0–1; și

3) orice T, N2–3.

Următoarele categorii sunt tratate ca cancer avansat: T4b, orice N; boală ganglionară nerezecabilă; inadecvat pentru operație; sau boala M1 la prezentare.

Algoritmii de tratament pentru *boala p16 pozitivă* au fost împărțiți în patru categorii:

1) cT1–2, cN0

2) cT0–2, cN1 (un singur ganglion ≤3 cm)

3) cT0–2, cN1 (un singur ganglion >3 cm sau 2 sau mai mulți ganglioni ipsilaterali ≤6 cm); sau cT1-2, cN2; sau cT3, cN0–2

4) cT4 sau cN3

### **Tratament**

Se recomandă testarea tumorală HPV prin testarea IHC p16 la toți pacienții diagnosticați cu cancer orofaringian. În prezent, nu există teste de diagnosticare cu aprobare de reglementare. Expresia p16 așa cum este detectată de IHC este un biomarker surogat disponibil pe scară largă care are o concordanță foarte bună cu statusul HPV determinat prin expresia ARNm HPV E6/E7.

*Cancerle orofaringiene stadiul incipient* (T1–2, N0–1 pentru boala p16-negativă; T1–2, N0 sau ganglion unic ≤3 cm pentru boala p16-positivă) pot fi tratate cu RT definitivă sau rezecția primară cu disecția gâtului. Tumori la sau care se apropie de linia mediană (adică, tumori în baza limbii, peretele faringian posterior, palatul moale și amigdalele invadând baza limbii) prezintă risc de metastază contralaterală și justifică tratament bilateral.

Terapie sistemică adjuvantă/RT rămâne o recomandare de categoria 1 pentru pacienții cu SCCHN non-orofaringian care are extensie extraganglionară. Pentru pacienții cu marginile apropiate sau pozitive, re-rezecția (dacă este fezabilă), RT și terapia sistemică / RT sunt opțiuni de tratament.

Pentru pacienții cu alte caracteristici de risc precum pT3 sau pT4 primar, un ganglion pozitiv mai mare de 3 cm sau ganglioni multipli pozitivi, boală ganglionară la nivelurile IV sau V, invazie perineurală, invazie

vasculară sau invazie limfatică, opțiunile de tratament adjuvant includ RT sau terapie sistemică / RT. Dacă boala este p16-positivă, terapie sistemică /RT în aceasta situație este o opțiune din categoria 2B. *Terapia sistemică/RT* este o opțiune de tratament pentru pacienții cu boala N1 p16-negativ.

Pentru boala rezecabilă local avansat (T3–4a, N0–1 sau N2–3 pentru boală p16-negativă; T0–2, cN1 [un singur ganglion > 3 cm, sau 2 sau mai multi ganglioni ipsilaterali ≤6 cm] sau N2, sau T3, N0–3 sau T4 pentru boala p16-positivă), recomandările de tratament includ *terapia sistemică concomitentă/RT și rezecția tumorii primare și disecția gâtului* (cu terapie adjuvantă adecvată [terapie sistemică/RT sau RT]), pe lângă înscrierea în studii clinice.

Ca și în cazul bolii în stadiu incipient, tumorile la sau care se apropie de linia mediană trebuie luate în considerare cu tărie pentru tratamentul bilateral al gâtului. Panelul afirmă că terapia sistemică/RT concomitentă este preferată pacienții cu boală HPV-positivă avansată locoregional care au dovezi clinice de ganglioni fixi sau conglomerati sau extensie extraganglionară evidentă, deoarece intervenția chirurgicală nu este recomandată pentru acești pacienți.

Pacienți cu Boala cN2–3 p16-positiv care sunt tratați cu o intervenție chirurgicală inițială au o probabilitate mare de extensie extraganglionară, care justifică tratamentul cu terapie sistemică adjuvantă/RT. Terapia sistemică /RT concomitentă este preferată față de intervenția chirurgicală inițială pentru cancerul orofaringian cT4 sau cN3 p16-positiv.

Recomandările grupului cu privire la terapia adjuvantă pentru boala local avansată nu diferă între cancerul orofaringian p16-positiv și p16-negativ. Terapia sistemică concomitentă/RT - cu doze mari de cisplatină ca agent sistemic preferat — este recomandat pentru tratamentul locoregional al cancerului avansat p16-positiv și p16-negativ al orofaringelui.

*Pentru tumorile mici T1, T2, N0 se recomandă:*

a. radioterapie la sediul primar și al ganglionilor limfatici regionali. În caz de boală persistentă se indică tratament chirurgical de salvare. sau

b. rezecția transorală sau deschisă. Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă urmărirea. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (marginii pozitive) sau radioterapie .

*Pentru tumorile T3, T4a, N0-1 se recomandă:*

– Radiochimioterapie sau

– Rezecția transorală sau deschisă pentru tumora primară și ganglionii cervicali. Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă Radioterapie. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (marginii pozitive) sau radioterapie .

-Chimioterapia de inducție (categoria 3) urmată de Radioterapie sau Radiochimioterapie. Dacă există răspuns clinic complet se recomandă urmărirea. Dacă există boala reziduală se recomandă chirurgie de salvare.

*Pentru orice T, N2-3*

– Radiochimioterapie sau

-Chimioterapia de inducție (categoria 3) urmată de Radioterapie sau Radiochimioterapie. Dacă există răspuns clinic complet se recomandă urmărirea. Dacă există boala reziduală se recomandă chirurgie de salvare.

– Rezecția transorală sau deschisă pentru tumora primară și ganglionii cervicali. Se recomandă disecția ganglionară radicală unilaterală în cazul ganglionilor limfatici palpabili (N1-3) și disecție ganglionară cervicală bilaterală în caz de N2c.

Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă Radioterapie. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (marginii pozitive) sau radioterapie .

Chimioradioterapia postoperatorie se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină în doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

*Caracteristici de risc adverse:* diseminarea ganglionară extracapsulară, margini pozitive, tumora primară pT3 sau pT4, boala ganglionară N2 sau N3, boala nodală în nivelurile IV sau V, invazie perineurală, embolie vasculară (invazia limfovasculară)

*Supraviețuirea* la 5 ani pentru tumorile T1, T2 este de 70% și de 20% pentru tumorile T3, T4.

### III. **Hipofaringele** .

Hipofaringele se extinde de la marginea superioară a osului hioid până la marginea inferioară a cartilajului cricoid și este în esență un tub muscular, căptușit care se extinde de la orofaringe până la esofagul cervical. În scop de stadializare, hipofaringele este împărțit în trei zone: 1) sinusul piriform (cel mai frecvent loc de cancer la nivelul hipofaringelui); 2) pereții faringieni posteriori; și 3) zona postcricoidală. Sediul cel mai frecvent este sinusul piriform.

#### **Tratament**

Pacienții cu boală rezecabilă sunt împărțiți în două grupe în funcție de opțiunile chirurgicale indicate: 1) cei cu cancer în stadiu incipient care sunt adecvați pentru intervenții chirurgicale de conservare (conservare) a laringelui (majoritatea T1, N0; T2, N0 selectați) ; și 2) cei cu cancer avansat rezecabil care necesită faringectomie cu laringectomie totală sau parțială (T1–4a, orice N).

Pacienți cu T1–3, orice boală N, pentru care opțiunea chirurgicală indicată este laringofaringectomie parțială sau totală, poate fi gestionată cu trei abordări pe lângă înscrierea în studiile clinice:

1) chimioterapie de inducție urmată de tratament suplimentar, în funcție de răspuns; 2) intervenții chirurgicale cu disecția gâtului și RT postoperatorie sau chimioiradierea după cum este dictată de caracteristicile de risc patologic; sau 3) terapie sistemică/RT concomitentă. Când se utilizează terapia sistemică/RT concomitentă, agentul sistemic preferat este cisplatină în doză mare (categoria 1).

Având în vedere prognosticul general prost pentru cancerul hipofaringian avansat, participarea la studiile clinice este încurajată. Opțiunile pentru pacienții cu T4a, orice boală N includ: 1)

laringofaringectomie totală plus disecția (e) gâtului urmată de terapie sistemică adjuvantă/RT sau RT; 2) înscrierea în studii clinice; 3) chimioterapie de inducție (categoria 3); sau 4) terapie sistemică/RT (categoria 3).

#### *Pentru T1, N0, T2, N) se recomandă:*

-*Radioterapie definitivă.* În caz de boală persistentă se indică tratament chirurgical de salvare. În caz de răspuns complet se recomandă urmarire. Sau

-Tratament chirurgical(laringofaringectomie parțială plus disecție ganglionară ipsilaterală sau bilaterală )  
Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă urmarire. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție(margini pozitive) sau radioterapie.

Chimioradioterapia postoperatorie se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină în doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

#### *Pentru stadiile clinice T2-3, orice N se recomandă :*

*a.-Chimioterapie de inducție.* Dacă există răspuns complet sau parțial al tumorii primare și răspuns parțial sau stabil al bolii ganglionare este urmată de Radioterapie sau Radiochimioterapie. Dacă după radiochimioterapie există răspuns clinic complet se recomandă urmarire. Dacă după radiochimioterapie există boala reziduală se recomandă chirurgie de salvare. Dacă răspunsul tumorii primare după chimioterapie de inducție este < decît parțial se recomandă tratament chirurgical. Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă Radioterapie. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice

adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

Sau

b.-Laringofaringectomie plus disectie ganglionara incluzand nivelul VI. Daca nu exista caracteristici adverse se recomanda urmarire. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

Sau

*c. Radiochimioterapie sistemica* Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Chimioradiaterapia se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină in doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

Pentru stadiile T4a, orice N

*a. Tratament chirurgical plus disectie ganglionara (preferata)* In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

Sau

*b. Chimioterapie de inductie* Daca exista raspuns complet sau partial al tumorii primare si raspuns partial sau stabil al bolii ganglionare este urmata de Radioterapie sau Radiochimioterapie. Daca dupa radiochimioterapie exista raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca dupa radiochimioterapie exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Daca raspunsul tumorii primare dupa chimioterapia de inductie este < decat partial se recomanda tratament chirurgical. Daca nu exista caracteristici adverse se recomanda Radioterapie. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

*c. Radiochimioterapie concomitenta(categoria 3)* Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Atunci când se utilizează concomitent agentul preferat este cisplatină. Chimioradiaterapia se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină in doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

Supraviețuirea la 5 ani este de 25%. Prezența metastazelor ganglionare scade supraviețuirea la 5 ani la 10-12%.

*Caracteristici de risc adverse:* diseminarea ganglionară extracapsulară, margini pozitive, tumora primara pT3 sau pT4, boala ganglionara N2 sau N3, boala nodala in nivelurile IV sau V, invazie perineurală, embolie vasculară (invazia limfovaculară)

### III. Nazofaringele(vezi cancerul de nazofaringe)

Stadiul T1, N0, M0 Tratamentul recomandat este *radioterapia definitivă* nazofaringe si radioterapia electiva la ganglionii cervicali.

Stadiile T1, N1-3; T2-4, orice N Se recomanda:

*a. chimioradioterapie concomitentă urmata de chimioterapie adjuvanta*

*b. chimioradioterapie concomitentă neurmata de chimioterapie adjuvanta*

*c. Chimioterapie de inductie (categoria 3) urmata de chimioradioterapie*

Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda disectie ganglionara.

Stadiul clinic orice T, orice N, M1 Se recomanda:

*a-Polichimioterapie* pe baza de platina urmata de radioterapia tumorii primare si a ganglionilor cervicali sauchimioradioterapie concomitenta

*b.Chimioradioterapie concomitenta*

#### IV. **Laringele** include tumorile glotei, supraglotei și subglotei .

Laringele este împărțit în trei regiuni: supraglotă, glotă și subglotă. Distribuția cancerelor este următoarea: 30%-35% în regiunea supraglotică, 60%-65% în regiunea glotică și 5% în regiunea subglotică. Drenajul limfatic al glotei este sarac și tumora primara în stadiu incipient se răspândește rar la ganglionii regionali. Pentru că răgușeala este un simptom precoce, majoritatea cancerelor glotice sunt diagnosticate în stadiu incipient. Astfel, cancerul glotic are o rată excelentă de vindecare de 80% până la 90%. Implicarea ganglionilor afectează negativ ratele de supraviețuire și este rară în boala T1-2. În schimb, mai mult de 50% dintre pacienții cu tumori primare supraglotice se prezinta cu diseminare la ganglionii regionali din cauza unei rețele limfatice abundente care traversează linia mediană. Metastazele cervicale bilaterale se asociază uneori cu tumori primare supraglotice în stadiu incipient. Astfel, cancerul supraglotic este adesea local avansat în momentul diagnosticului. Cancerul subglotic este neobișnuit.

#### **Tumorile glotei**

- a) Carcinomul in situ. Opțiunile terapeutice sunt rezecția endoscopică (preferat) sau radioterapia.
- b) T1 – Se recomandă fie radioterapie, fie tratament chirurgical conservator cu rezultate similare. Se preferă radioterapie deoarece calitatea vocii este mai bună.
- c) T2 – Se recomandă radioterapia în T2A (mobilitatea corzii vocale păstrată) și Hemilaringectomie în T2B (mobilitatea corzii vocale afectate). Dacă nu există caracteristici adverse se recomandă urmărirea. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (marginii pozitive) sau radioterapie.
- d) T3 – Se indică radioterapie asociat cu chimioterapie și laringectomie de salvare în caz de eșec al terapiei combinate. Dacă nu există caracteristici adverse histologice se recomandă urmărirea. În cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomandă RadioChimioterapie concomitentă sau re-rezecție (marginii pozitive) sau radioterapie.
- e) T4a, orice N – Este recomandat tratament multimodal ce constă în laringectomie totală asociată cu disecție ganglionară regională plus radioterapie sau chimioradioterapie.

*Caracteristici de risc adverse:* diseminarea ganglionară extracapsulară, marginii pozitive, tumora primară pT3 sau pT4, boala ganglionară N2 sau N3, boala ganglionară în nivelurile IV sau V, invazie perineurală, embolie vasculară (invazia limfovasculară)

*Supraviețuirea* la 5 ani este de:

- 90% pentru T1,
- 80% pentru T2,
- 50% pentru T3,
- 40% pentru T4.

Invazia ganglionară agravează prognosticul.

#### 2) **Cancerul subglotei**

Se recomandă laringectomie totală cu disecție ganglionară, tiroidectomie și radioterapie postoperatorie.

### 3. **Cancerul supraglotei**

a) La pacienții cu stadiu incipient T1-2, N0 opțiunea terapeutică este fie laringectomie parțială ±disectie ganglionara, fie radioterapie cu rată similară de vindecare.

In cazul invaziei ganglionare N1-N3 dovedita microscopic se recomanda radioterapie postoperatorie sau chimioradioterapie. In cazul N0 nu se recomanda urmarire.

In cazul N1 cu invazia unui singur ganglion fara caracteristici histologice adverse radioterapia este optionala. In cazul invaziei ganglionare cu caracteristici de risc histologice adverse se recomanda chimioradioterapie.

b) La pacienții cu stadiu incipient T1-2, N+

a. *Radiochimioterapie concomitenta sau radioterapie definitiva.* Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Atunci când se utilizează concomitent agentul preferat este cisplatină. Chimioradiaterapia se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină in doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

Sau

b. *Laringectomie partiala plus disectie ganglionara* Daca nu exista caracteristici adverse histologice se recomanda urmarire sau radioterapie. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

Sau

c. *Chimioterapie de inductie* Daca exista raspuns complet sau partial al tumorii primare este urmata de Radioterapie sau Radiochimioterapie. Daca dupa radiochimioterapie exista raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca dupa radiochimioterapie exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Daca raspunsul tumorii primare dupa chimioterapia de inductie este < decat partial se recomanda tratament chirurgical. Daca nu exista caracteristici adverse se recomanda Radioterapie. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

c) La pacienții cu stadiu T3, N2-3

a. *Radiochimioterapie concomitenta* Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Atunci când se utilizează concomitent agentul preferat este cisplatină. Chimioradiaterapia se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină in doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

b. *Laringectomie cu tiroidectomie ipsilaterală cu disectie ganglionara* Daca nu exista caracteristici adverse histologice se recomanda radioterapie. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

c. *Chimioterapie de inductie* Daca exista raspuns complet sau partial al tumorii primare este urmata de Radioterapie definitiva. Daca dupa radioterapie exista raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca dupa radioterapie exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Daca raspunsul tumorii primare dupa chimioterapia de inductie este < decat partial se recomanda tratament chirurgical. Daca nu exista caracteristici adverse se recomanda Radioterapie. In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau re-rezectie(margini pozitive) sau radioterapie.

d) La pacienții cu stadiu T4, N0-3 Se recomanda laringectomie, tiroidectomie cu disectie ganglionara unilaterala sau bilaterala.

In cazul prezentei caracteristicilor de risc histologice adverse se recomanda RadioChimioterapie concomitenta sau radioterapie.

La pacientii care refuza interventia chirurgicala se recomanda *Radiochimioterapie concomitenta*. Daca exista Raspuns clinic complet se recomanda urmarire. Daca exista boala reziduala se recomanda chirurgie de salvare. Atunci când se utilizează concomitent agentul preferat este cisplatină. Chimioradiaterapia se recomandă concomitent cu un singur agent, cisplatină in doza de 100 mg / ml la fiecare 3 săptămâni.

**Cancerul sferei ORL stadii avansate include:**

- a. T4b, orice N(boala locala foarte mult avansata)
- b. Boala ganglionara nerezecabila
- c. Pacient neadecvat pentru tratament chirurgical

–*Status de Performanta 0-1* Se recomanda :

a. Radiochimioterapie concomitenta sau

b. Chimioterapie de inductie(categoria 3) urmata de RT sau radiochimioterapie concomitenta

–*Status de Performanta 2* Se recomanda :

Radioterapie definitiva ±terapie sistemica concomitenta

–*Status de Performanta 3* Se recomanda:

Radioterapie paliativa sau

Terapie sistemica-monchimioterapie sau

Cea mai buna terapie de sustinere

**Cancerul sferei ORL stadiu metastatic:**

–*Status de Performanta 0-1*: Platina +5FUR + Cetuximab(categoria 1) sau

Polichimioterapie sau

Monochimioterapie sau

Cea mai buna terapie de sustinere

–*Status de Performanta 2* Se recomanda :

Monochimioterapie sau

Cea mai buna terapie de sustinere

–*Status de Performanta 3* Se recomanda:

Cea mai buna terapie de sustinere

**V. Cavitatea nazală și sinusurile paranasale.**

Tumorile sinusurilor paranasale sunt rare, iar pacienții sunt adesea asimptomatici până târziu în cursul bolii. Tumorile sinusurilor maxilare sunt mai frecvente decât cele ale sinusurilor etmoidale sau cavitatii nazale. Evaluarea este similară pentru tumorile sinusurilor etmoidale și maxilare. Histologia cea mai frecventa pentru aceste tumori este carcinomul cu celule scuamoase. Au fost raportate o varietate de histologii, inclusiv adenocarcinom de tip intestinal, esteoneuroblastom (cunoscut și ca neuroblastom olfactiv), tumori ale glandelor salivare minore și carcinom nediferențiat (de exemplu, carcinom sinonazal nediferențiat [SNUC], carcinom cu celule mici și carcinom neuroendocrin sinonazal [SNEC]). Controlul locoregional și incidența metastazelor la distanță depind de stadiul tumorii T, stadiul ganglionar N și histologia tumorii. Cu toate acestea, stadiul T rămâne cel mai fiabil predictor al supraviețuirii și al controlului locoregional. MM(melanom malign) apare, de asemenea, în regiunea sinusurilor paranasale, cavitatea nazală și cavitatea bucală. Sarcomul și limfomul ar trebui, de asemenea, luate în considerare în diagnosticul diferențial la evaluarea unui pacient cu tumori ale sinusului paranasal.

**Tratament**

a) Pentru tumorile mici ale foselor nazale (<5 cm) opțiunile terapeutice sunt tratamentul chirurgical sau radioterapie. Pentru tumorile avansate ale foselor nazale se recomandă tratament chirurgical asociat cu radioterapie postoperatorie.

b) Pentru tratamentul sinusurilor paranasale se recomandă tratament chirurgical asociat cu radioterapie postoperatorie.

*Supraviețuirea* generală la 5 ani pentru tumorile sinusului sfenoid, etmoid, frontal este de 30-40%, iar pentru tumorile foselor nazale și sinusului maxilar este de 45-55%.

**Tumorile sinusurilor etmoidale**

Pacienții cu cancer de sinus etmoidian în stadiu incipient sunt de obicei asimptomatici sau au simptome minore de înfundare nazală sau epistaxis. Aceste neoplasme sunt adesea găsite după o polipectomie

nazală de rutină sau în cursul unui examen endoscopic nazal. Pentru un pacient cu boală reziduală macroscopică lăsată în urmă după o procedură endoscopică inițială, o rezecție completă oncologică a tumorii reziduale este necesară. Acest lucru se poate face endoscopic sau prin abord deschis. Postoperator la pacienții cu caracteristici patologice cu risc ridicat, cum ar fi margini pozitive sau apropiate, leziuni de grad înalt sau alta histologie nefavorabilă și/sau extensie intracraniană și/sau extensie intraorbitală, terapia sistemică postoperatorie/RT ar trebui să fie luată în considerare. RT sau terapia sistemică/RT concomitentă poate fi considerată tratament definitiv la pacienții pentru care nu este posibilă o rezecție chirurgicală.

IMRT este de preferat din cauza apropierii acestei zone anatomice de structurile optice; terapia cu protoni este de preferat dacă constrângerile tisulare normale nu pot fi îndeplinite de IMRT.

Terapia sistemică/RT poate fi luată în considerare pentru a păstra conținutul orbital și evita intervenția chirurgicală la pacienții cu boală T4. Terapia sistemică ar trebui să facă parte în mod obișnuit din tratamentul general pentru pacienții cu SNUC cu caracteristici neuroendocrine; celule mici, estesonuroblastom olfactiv de grad înalt; sau histologie SNEC. După tratament cu intenție curativă, urmărirea pe termen lung este necesară pentru estesonuroblastom, deoarece recidiva poate apărea și după 15 ani.

Pentru pacienții cu boală metastatică, opțiunile includ o combinație de platină cu etoposid (cu sau fără RT concomitent) și ciclofosamidă/doxorubicină/vincristină (categoria 2B).

### **Tumorile sinusului maxilar**

La pacienții cu caracteristici patologice cu risc ridicat, cum ar fi margini pozitive sau apropiate, leziuni de grad înalt sau alta histologie nefavorabilă și/sau extensie intracraniană și/sau extensie intraorbitală, terapia sistemică postoperatorie/RT ar trebui să fie luată în considerare (categoria 2B). RT sau terapia sistemică/RT concomitentă poate fi considerată tratament definitiv la pacienții pentru care nu este posibilă o rezecție chirurgicală.

IMRT este de preferat din cauza apropierii acestei zone anatomice de structurile optice; terapia cu protoni este de preferat dacă constrângerile tisulare normale nu pot fi îndeplinite de IMRT.

Terapia sistemică/RT poate fi luată în considerare pentru a păstra conținutul orbital și evita intervenția chirurgicală la pacienții cu boală T4.

VII. **Glandele salivare.** Se recomandă tratament chirurgical cu rezecția tumorii cu margini largi libere de tumoră. Se asociază radioterapie postoperatorie. Se indică biopsia ganglionului cervical superior și disecție ganglionară radicală în caz de metastază ganglionară.

Radioterapia paliativă este recomandată pentru tumorile nerezecabile.

Chimioterapia se indică în recidivele tumorale sau boală metastatică de adenocarcinom, carcinom mucoepidermoid sau carcinom adenochistic.

### **Prognostic**

1. Stadiul TNM este cel mai important factor prognostic.

*Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiile III și IV este < 40%.*

2. Prezența metastazelor ganglionare constituie un factor prognostic nefavorabil. Prezența metastazei ganglionare reduce supraviețuirea cu aproximativ 50%.

3. Gradul histologic. Tumorile slab diferențiate au prognostic nefavorabil.

**Supraviețuirea** la 10 ani pentru stadiile I și II este de 90% și de 22% pentru stadiile III și IV.

### **Urmărire**

(Pe baza riscului de recidivă, a tumorii primar secundare, sechelele tratamentului și toxicitățile)

-Istoric și examen fizic (incluzând examen complet al sferei ORL, examenul endoscopic fibrooptic):

Anul 1, la fiecare 1-3 luni

Anul 2, la fiecare 2-6 luni

3-5 ani, la fiecare 4-8 luni

> 5 ani, la fiecare 12 luni

-Imagistica post-tratament initială a tumorii primare (si regiunii cervicale, în cazul în care a fost tratat) este recomandată în termen de 6 luni de la tratament (categoria 2B)

-Imagistica ulterioara se recomanda in functie de semnele / simptomele echivoce sau de agravare, istoric de fumatar si zonele inaccesibile examenului clinic.

-Imagistica toracica indicata pentru pacientii cu antecedente de fumat

-Hormonul de stimulare tirodiana (TSH) la fiecare 6-12 luni dacă a fost iradiata regiunea cervicala

-Evaluarea vorbirii /auzului si inghitirii si reabilitarea daca este indicata clinic

-Consilierea renuntarii la fumat si alcool daca este clinic indicat

-Evaluarea dentară

Recomandata pentru cavitatea orală si sediile expuse la tratament radioterapic semnificativ intraoral

-Monitorizarea ADN-ului EBV pentru cancerul nazofaringian

-Din cauza inaccesibilității nazofaringelui, poate fi indicată imagistica anuala de rutină

-Evaluarea nutritională si reabilitarea daca sunt indicate clinic, până se stabilizează starea de nutritie

-Supravegherea continuă pentru depresie

*Actualizat 12 10 2022/Autor: Dr Plesan Constantin*