

УПАТСТВА ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ



МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО НА
РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

ОНКОЛОГИЈА

СОДРЖИНА - ЛИНКОВИ

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМИТЕ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ	467
ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ	469
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКСОТ	471
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМОТ НА УСНАТА ПРАЗНИНА	483
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА ОРОФАРИНКСОТ	497
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ХИПОФАРИНКСОТ	505
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ	513
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМИ НА НОСНАТА ПРАЗНИНА И ПАРАНАЗАЛНИТЕ СИНУСИ	519
ХЕМОТЕРАПИСКИ РЕЖИМИ	526
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ БЕЛОДРОБНИ ТУМОРИ	531
НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ	533
СИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ	551
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ	559
МАЛИГЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМОТ (МПМ)	561
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ДОЈКАТА	565
РАК НА ДОЈКА	567
УЛОГАТА НА БИФОСФОНАТИТЕ И КОСКЕНИТЕ ЗДРАВСТВЕНИ ПРОБЛЕМИ КАЈ ЖЕНИТЕ СО РАК НА ДОЈКАТА	588
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ	591
ЕЗОФАГЕАЛЕН КАРЦИНОМ	593
ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО КАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС	598
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК	601
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМОТ НА КОЛОНОТ	606
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМОТ НА РЕКТУМОТ	614
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА АНУС	621
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА РЕПРОДУКТИВНИОТ СИСТЕМ КАЈ ЖЕНАТА	627
ЕПИТЕЛИЈАЛЕН ОВАРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ	629
ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ	633
КАРЦИНОМ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА	638

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УРОГЕНИТАЛНИОТ СИСТЕМ **643**

УПОТРЕБА НА БИФОСФОНАТИТЕ КАЈ МАЖИ СО ХОРМОНО - РЕФРАКТОРЕН РАК НА ПРОСТАТА	645
КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА	648
АДЕНОКАРЦИНОМ НА БУБРЕГОТ (ХИПЕРНЕФРОМ)	657
ТУМОРИ НА ПРЕОДНИОТ ЕПИТЕЛ НА МОЧНИОТ МЕУР	662
МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС	676
КАРЦИНОМ НА ПЕНИС	692

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МЕКОТКИВНИ САРКОМИ **701**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МЕКОТКИВНИ САРКОМИ	703
---	-----

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА КОСКЕНИТЕ САРКОМИ **707**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ЈУИНГОВ (EWING'S) САРКОМ	709
ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ОСТЕОСАРКОМОТ	712

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИОТ МЕЛАНОМ **719**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ	721
--	-----

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ **727**

МАЛИГНИ ГЛИОМИ	729
МЕДУЛОБЛАСТОМ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ	733
МЕТАСТАЗИ НА МОЗОКОТ	744
ПРОФИЛАКСА НА НАУЗЕА И ВОМИТУС ИНДУЦИРАНИ ОД ХЕМОТЕРАПИЈА	745

**ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ
И СЛЕДЕЊЕ НА
КАРЦИНОМИТЕ НА
ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ**

ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиуми и проценка на ризик
- ▶ Третман
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на планоцелуларниот карцином на главата и на вратот во Европската Унија е 34.6/100000 годишно, а морталитетот е 13.7/100000 годишно. Повеќе од 90% од карциномите на главата и на вратот се планоцелуларни карциноми.

ДИЈАГНОЗА

- Патолошката дијагноза треба да биде поставена согласно со класификацијата на Светската Здравствена Организација (СЗО), и тоа по хируршко земање на биопсија.

СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

- Рутинско одредување на стадиумите вклучува: физикален преглед, ендоскопски испитувања на главата и вратот и КТ-скен на главата и вратот. Торакален КТ-скен може да биде вклучен за откривање на метастази. Рутинска езофагоскопија и бронхоскопија не се препорачуваат (**ннд-В**).
- Покрај карциномот на тироидеа, туморите можат да се класифицираат според TNM системот во категориите прикажани во табела 1.

Табела 1. Категории на канцер на глава и врат според TNM системот:

	No	N1	N2	N3
T1	I			
T2	II			
T3		III		
T4a ¹				IVa ² , b ³ , c ⁴
T4b ⁵				

- 1 Тумор кој може да се ресецира
- 2 Напреднат тумор кој може да се ресецира
- 3 Напреднат тумор кој не може да се ресецира
- 4 Напреднат тумор со метастази
- 5 Тумор кој не може да се ресецира

- T4-туморите се супкласифицирани во T4a тумори, кои можат да се ресецираат и T4b тумори, кои не можат да се ресецираат. Стадиумот IV е поделен во супстадиуми IVa, IVb и IVc за метастатска болест.

ТРЕТМАН

- Во сите случаи треба да се примени мултидисциплинарен третман. Нутритивниот статус на пациентот треба да се коригира и да се одржува. Индицирана е денална рехабилитација пред да се примени радиотерапијата.

Тумори што можат да се ресецираат

- Третманот зависи од локацијата на примарниот тумор и неговата големина. Стандардна процедура е хируршка ексцизија со постоперативна радиотерапија (стадиум I и II) или хемотерапија (стадиум III,IV-A) (**ннд-А**).
- Адјувантната хеморадиотерапија по хируршката интервенција со лекови чијашто основа е платина го продолжува периодот на ремисија, а го продолжува и животот, во споредба само со постоперативната радиотерапија (**ннд-А**). Неоадјувантната хемотерапија не покажала ефект во однос на продолжување на периодот на ремисија и продолжување на животот на пациентот (**ннд-А**).

Тумори кај кои не може да се изврши ресекција

- Кај пациенти кај кои не е можна ресекција на туморот, се препорачува хеморадиотерапија, истовремено или како алтернатива (**ннд-А**). Овој начин на лекување е супериорен во однос на радиотерапијата применета сама и тоа во однос на добивањето одговор, одржувањето на ремисија и продолжување на животот (**ннд-А**), но со поголема цена на чинење и токсичност.
- Кај пациенти што се во лоша општа состојба треба да се размисли за примена на стандардна радиотерапија.
- Лекови чијашто основа е платина се стандардна хемотерапија при конкомитантната хеморадиотерапија (**ннд-А**). Во голем број испитувања, индукциска хемотерапија следена со радиотерапија или хируршка интервенција не покажала дополнителна корист во однос на радиотерапијата применета сама (**ннд-В**).

Тумори со локални, регионални и други метастази

- Кај најголем број пациенти што имаат регионални или други метастази, палијативната хемотерапија е стандарден третман. Треба да се размисли за давање на methotrexate еднаш неделно како стандарден третман (**ннд-В**). Иако комбинираната хемотерапија (cisplatin, 5-флуороурацил или таксан) дава повисок процент на одговор отколку само methotrexate, не е констатирана корист во однос на времето на преживување (**ннд-С**).

СЛЕДЕЊЕ

- Оптималниот пристап за следење на пациентите со планоцелуларен карцином на главата и на вратот по третманот е контроверзен. Главна цел на следењето е рано

откривање на локални и регионални метастази и на секундарен примарен тумор, кој потенцијално може да се лекува.

- Резултатите од физикалниот преглед ги детерминираат натамошните испитувања како што се: КТ-скен, MRI, ултрасонографија и ендоскопски прегледи со биопсија.
- Евалуација на тироидната функција кај пациенти што примале радиотерапија на вратот се препорачува да се врши на секоја прва, втора и петта година.
- Сите препораки во однос на радиотерапијата и хемотерапијата се однесуваат на сите локализации освен ако не е поинаку изнесено.

РЕФЕРЕНЦИ

1. NCI.National Cancer Institute-Cancer Topics, www.cancer.gov/cancer_information.
2. ESMO-European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations., www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm.
3. NCCN Physician Guidelines Index, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

1. Упатството треба да се ажурира на 2 години
2. Предвидено следно ажурирање до февруари 2008 година

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКСОТ

- Општи информации
- Хистолошка класификација
- Дијагноза и утврдување на стадиумот
- Преглед на можностите за третман
- Референци

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

- Процентниот број на нови случаи на ларингален карцином во САД во 2005 година изнесува 9.880 со 3.770 случаи на смрт предизвикани од оваа болест.
- Ларинксот е поделен во 3 анатомски региони. Супраглотичниот ларинкс ги вклучува: епиглотисот, лажните гласни жици, вентрикулите, ариепиглотичните набори и ариеноидите. Глотисот ги вклучува вистинските гласни жици и предната и задната комисура. Супглотичниот регион започнува околу 1 см под вистинските гласни жици и се протега до долната граница на крикоидната 'рскавица или првиот трахеален прстен.
- Супраглотичното подрачје е богато со лимфатична дренажа. Околу 25% до 50% од пациентите се прикажуваат со зафатени лимфни јазли. Вистинските гласни жици се сиромашни со лимфатици. Како резултат на тоа, карциномот на гласната жица, кој е ограничен само на вистинската гласна жица, ретко се прикажува со инволвирани лимфни јазли. Проширувањето над или под гласните жици води до зафаќање на лимфните јазли.

- Утврдено е постоење на јасна поврзаност меѓу пушењето, претераното внесување алкохол и развивањето на планоцелуларните карциноми на горниот аеродигестивен тракт. Постои известување за појава на втори примарни тумори, често во аеродигестивниот тракт, дури кај 25% од пациентите чиешто иницијални лезии се контролирани. Студијата покажала дека дневниот третман на овие пациенти со умерени дози на изотретиноин (13-цис-ретиноична киселина), во тек на 1 година, може значително да ја намали појавата на секундарните тумори.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- Најголемиот дел од ларингеалните карциноми се со планоцелуларна хистологија. Исто така, се јавуваат и непланоцелуларни ларингеални карциноми. *In situ*, планоцелуларните ларингеални карциноми вообичаено се лекуваат со конзервативна хируршка процедура како што е лупење на мукозата или површинска ексцизија со ласер. Радиотерапијата може да биде соодветен третман за селектирани пациенти со *in situ* карцином на глотичниот ларинкс.
- Дијагнозата на ларингеалните карциноми се поставува со земање биопсија од примарниот тумор и хистопатолошки преглед на биоптичниот материјал. Присуството на метастатска аденопатија се утврдува со палпација и ултрасонографски преглед на вратот и со цитолошка обработка на позитивните лимфни јазли.

ДИЈАГНОЗА И УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ

- Системот за утврдување на стадиумот е клинички и се заснова врз најдоброто можно проценување на проширувањето на болеста пред почетокот на третманот. Проценувањето на примарниот тумор се заснова врз инспекција и палпација кога е тоа можно, и на индиректен преглед со огледало и директна ендоскопија кога е потребно. Туморот мора да биде потврден хистолошки, и може да биде вклучен кој било друг патолошки податок од биопсијата. Магнетна резонанца или компјутеризирана томографија на главата и на вратот треба да се направат пред терапијата за да ги дополнат инспекцијата и палпацијата. Дополнителни радиографски испитувања исто така можат да бидат вклучени. Соодветните подрачја на лимфните јазли на вратот во кои се остварува лимфната дренажа се испитуваат со внимателна палпација.
- Стадиумот се определува според TNM класификацијата дизајнирана од American Joint Committee on Cancer (AJCC).

TNM ДЕФИНИЦИИ

Примарен тумор (T)

- TX: Примарниот тумор не може да биде проценет
- T0: Нема доказ за примарниот тумор
- Tis: Carcinoma *in situ*

Супраглотис

- T1: Тумор ограничен на едно место на потекло во супраглотисот со нормална подвижност на гласните жици

- T2: Тумор што врши инвазија на мукозата на повеќе од едно соседно место на потекло во супраглотисот или глотисот или регион надвор од супраглотисот (мукозата на базата на јазикот, валекулата, или внатрешниот ѕид на пириформниот синус) без фиксација на ларинксот
- T3: Тумор ограничен на ларинксот со фиксација на гласните жици и/или со инвазија во едно од следниве места: посткрикоидната регија, преепиглотичните ткива, параглотичниот простор и/или мала ерозија на тироидната 'рскавица (внатрешниот кортекс)
- T4a: Тумор што врши инвазија низ тироидната 'рскавица и/или врши инвазија на ткивата вон границите на ларинксот (трахеата, меките ткива на вратот вклучувајќи ја длабоката надворешна мускулатура на јазикот, тироидната жлезда, или хранопроводникот)
- T4b: Тумор што врши инвазија на превертебралниот простор, каротидната артерија или медијастиналните структури

Местата на потекло во супраглотисот се следниве:

- Лажните гласни жици
- Аритеноидните 'рскавици
- Супрахиоидниот епиглотис
- Инфрахиоидниот епиглотис
- Ариепиглотичните набори (ларингеалниот аспект)

Глотис

- T1: Тумор ограничен на гласната жица (жици) со сочувана подвижност (можна е зафатеност на предната или задната комисура)
- T1a: Тумор ограничен на една гласна жица
- T1b: Тумор што ги зафаќа двете гласни жици
- T2: Тумор проширен во супраглотисот и/или супглотисот, и/или намалена подвижност на гласните жици
- T3: Тумор ограничен на ларинксот со фиксација на гласните жици и/или врши инвазија на параглотичниот простор, и/или мала ерозија на тироидната 'рскавица (внатрешниот кортекс)
- T4a: Тумор што врши инвазија низ тироидната 'рскавица и/или врши инвазија на ткивата вон границите на ларинксот (трахеата, меките ткива на вратот вклучувајќи ја длабоката надворешна мускулатура на јазикот, тироидната жлезда, или хранопроводникот)
- T4b: Тумор што врши инвазија на превертебралниот простор, каротидната артерија, или медијастиналните структури

Супглотис

- T1: Тумор ограничен на супглотисот
- T2: Тумор проширен на гласните жици со нормална или со намалена подвижност
- T3: Тумор ограничен на ларинксот со фиксација на гласните жици
- T4a: Тумор што врши инвазија на крикоидната или тироидната 'рскавица и/или врши инвазија на ткивата вон границите на ларинксот (трахеата, меките ткива на вратот вклучувајќи ја длабоката надворешна мускулатура на јазикот, тироидната жлезда, или хранопроводникот)
- T4b: Тумор што врши инвазија на превертебралниот простор, каротидната артерија, или медијастиналните структури

Регионални лимфни јазли

- NX: Регионалните лимфни јазли не можат да се проценат
- N0: Нема метастази во регионалните лимфни јазли
- N1: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, ≤ 3 cm во најголемиот дијаметар
- N2: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар, или во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар, или во билатерални или контралатерални лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2a: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар
- N2b: Метастази во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2c: Метастази во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N3: Метастаза во лимфен јазол >6 cm во најголемиот дијаметар
- Постојат 3 стадиуми за клинички позитивните лимфни јазли: N1, N2 и N3. Употребата на подгрупите a, b и c не е задолжителна, но се препорачува. Лимфните јазли долж средната линија се сметаат како хомолатерални лимфни јазли.

Далечни метастази (M)

- MX: Далечните метастази не можат да се проценат
- M0: Нема далечни метастази
- M1: Далечни метастази

Табела 2. Групирање според AJCC стадиумите

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум II	T2	N0	M0
Стадиум III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадиум IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Стадиум IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	Кое било N	M0
Стадиум IVC	Кое било T	N3	M0
	Кое било T	Кое било N	M1

ПРЕГЛЕД НА МОЖНОСТИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Малите површински карциноми без фиксација на ларинксот или зафаќање на лимфните јазли успешно се лекуваат само со радиотерапија или само со хирургија вклучувајќи ја ексцизијата ласер хирургија. Радиотерапијата може да биде избрана

на заради зачувување на гласот, со тоа што хирургијата останува како спасителна процедура во случаите на неуспех на третманот. Полињата и дозата на зрачење се определуваат според локацијата и големината на примариот тумор. Постојат и различни куративни хируршки процедури, кои исто така се препорачуваат за ларингеалните карциноми, а некои од нив овозможуваат зачувување на вокалната функција. За секој пациент се избира соодветна хируршка процедура во зависност од анатомското значење, општата состојба и клиничката експертиза на тимот за лекување. Напреднатите карциноми на ларинксот често се третираат со комбинација на зрачење и хирургија. Прегледот на публикуваните клинички резултати од радикалната радиотерапија за карциномите на главата и на вратот укажува на значително намалување на локалната контрола кога радиотерапијата се администрира во продолжен временски период; поради тоа, продолжувањето на стандардните шеми на третман би требало да се избегнува во сите случаи кога тоа е можно. Бидејќи стапката на излекување на напреднатите лезии е ниска, би требало да бидат земени во обзир клинички испитувања на хемотерапијата, хиперфракционираната радиотерапија, радиосензитизаторите и корпускуларната радиотерапија. Иако со примената на хемотерапијата администрирана како неoadјувантна не е постигнато зголемување на стапката на излекување, постигнато е зголемување на можноста за зачувување на органот.

- Во мултиинституционално испитување, пациентите биле рандомизирани за индукциски cisplatin плус 5-флуороурацил (5-ФУ) следен со радиотерапија, радиотерапија администрирана конкурентно со cisplatin, или само радиотерапија. Конкурентната радиотерапија плус cisplatin резултирала со статистички значително повисок процент на пациенти со интактен ларинкс по 2 години (88% наспроти 75% и 70% за конкурентната хемотерапија, индуктивната хемотерапија, и само радиотерапијата, респективно) споредено со другите два режима. Двата режима со хемотерапија имале пониска инциденца на далечни метастази и подобро преживување без релапс, споредено со само радиотерапијата, но тие исто така имале повисока стапка на повисок степен на токсични ефекти. Стапките на целосното преживување не биле значително различни меѓу различните групи (**ннд-В**).
- Ризикот за метастази во лимфните јазли кај пациентите со стадиум I на глотис карциномот се движи од 0% до 2%, и за понапреднатата болест, како што се стадиум II и стадиум III на глотичен карцином, инциденцата е само 10% и 15%, респективно. Поради тоа, нема потреба од селективно зрачење на лимфните јазли кај пациентите со стадиум I и малите стадиум II глотични карциноми. Елективната нодална ирадијација треба да се земе во обзир кај поголемите тумори, или кај супраглотичните тумори.
- За пациентите со карцином на супглотисот се претпочита комбинација на модалитетите на третман, иако за ретките мали лезии (стадиум I или стадиум II) може да се примени само радиотерапија.
- Пациентите што пушат, во текот на радиотерапијата, покажуваат пониски стапки на одговор и покусо траење на преживувањето споредено со оние што не пушат; поради тоа, пациентите треба да бидат советувани да го прекинат пушењето пред започнувањето на радиотерапијата.
- Постојат докази дека е демонстрирана повисока инциденца (>30%-40%) на хипотироидизам кај пациентите кај кои било спроведено надворешно зрачење на целата тироидна жлезда. Испитувањето на тироидната жлезда би требало да се остварува пред почетокот на третманот и во текот на следењето на пациентите.

Стадиум I на карцином на ларинксот

Супраглотис

Стандардни опции на третман

- Радиотерапија како самостоен модалитет на третман.
- Супраглотична ларингектомија. Тоталната ларингектомија може да биде резервирана за пациентите што не се способни да ги толерираат потенцијалните респираторни компликации од супраглотичната ларингектомија. Радиотерапијата треба да се претпочита поради добрите резултати, зачувувањето на гласот, и поради можноста за спасителна хируршка процедура кај оние пациенти чијашто болест локално ќе рецидивира.

Глотис

Стандардни опции на третман

- Радиотерапија.
- Кордектомија кај многу внимателно селектирани пациенти со ограничени и површински T1 лезии.
- Парцијална или хемиларингектомија или тотална ларингектомија, во зависност од анатомското значење.
- Ласер-ексцизија.

Супглотис

Стандардни опции на третман

- Лезиите можат да бидат успешно третирани само со радиотерапија со зачувување на нормалниот глас. Хирургијата е резервирана за пациентите кај кои постои неуспех од радиотерапијата или за оние пациенти што не можат лесно да го спроведат зрачењето.

Стадиум II на карцином на ларинксот

Супраглотис

Стандардни опции на третман

- Радиотерапија како самостоен модалитет на третман.
- Супраглотична ларингектомија или тотална ларингектомија во зависност од локацијата на лезијата, клиничкиот статус на пациентот и проценката на тимот за третман. Мора да се направи внимателна селекција за постоперативно да се обезбеди соодветна белодробна функција и функција на голтање. Радиотерапијата треба да се претпочита поради добрите резултати, зачувувањето на гласот, и поради можноста за спасителна хируршка процедура кај оние пациенти чијашто болест локално ќе рецидивира.
- Постоперативната радиотерапија е индицирана за позитивни или блиски хируршки

рабови.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Глотис

Стандардни опции на третман

- Радиотерапија.
- Парцијална или хемиларингектомија или тотална ларингектомија во зависност од анатомското значење. Ласерската микрохирургија може да биде соодветна во одредени околности.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Супглотис

Стандардни опции на третман

- Лезиите можат да бидат успешно третирани само со радиотерапија со зачувување на нормалниот глас. Хирургијата е резервирана за пациентите кај кои постои неуспех од радиотерапијата или за оние пациенти кај кои следењето би било отежнато.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Стадиум III на карцином на ларинксот

Супраглотис

Стандардни опции на третман

- Хирургија со или без постоперативна радиотерапија.
- Дефинитивна радиотерапија со хирургија како спасителна постапка кај неуспехот од радиотерапијата.
- Хемотерапија администрирана конкомитантно со радиотерапијата може да се земе во обсервација кај пациентите кај кои би била потребна тотална ларингектомија за

контрола на болеста. Ларингектомијата би била резервирана за оние пациенти со <50% одговор на хемотерапијата или за оние што имаат перзистентна болест по радиотерапијата.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Клинички испитувања коишто ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радикална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неoadјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор, или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија, со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Глотис

Стандардни опции на третман

- Хирургија со или без постоперативна радиотерапија.
- Дефинитивна радиотерапија со хирургија како спасителна постапка кај неуспехот од радиотерапијата.
- Хемотерапија администрирана конкомитантно со радиотерапијата може да се земе во обзир кај пациентите кај кои би била потребна тотална ларингектомија за контрола на болеста. Ларингектомијата би била резервирана за оние пациенти со <50% одговор на хемотерапијата, или за оние што имаат перзистентна болест по радиотерапијата.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Клинички испитувања коишто ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радикална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неoadјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија, со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го

редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.

- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Супллотис

Стандардни опции на третман

- Ларингектомија плус изолирана тироидектомија и трахеоезофагеална нодална дисекција следена со постоперативна радиотерапија.
- Третман само со радиотерапија е индициран кај пациентите што не се кандидати за хирургија. Пациентите треба да бидат следени со чести контроли и во случај на локални и/или рецидиви во вратот се планира спасителна хирургија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Клинички испитувања што ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радиокална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неoadјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година, за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Стадиум IV на карцином на ларинксот

Супраглотис

Стандардни опции на третман

- Тотална ларингектомија со постоперативна радиотерапија.
- Дефинитивна радиотерапија со хирургија како спасителна постапка кај неуспехот од радиотерапијата.
- Хемотерапија администрирана конкомитантно со радиотерапијата може да се земе во обзир кај пациентите кај кои би била потребна тотална ларингектомија за контрола на болеста. Ларингектомијата би била резервирана за оние пациенти со <50% одговор на хемотерапијата или за оние што имаат перзистентна болест по радиотерапијата.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Клинички испитувања коишто ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радикална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неoadјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија, со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Глотис

Стандардни опции на третман

- Тотална ларингектомија со постоперативна радиотерапија.
- Дефинитивна радиотерапија со хирургија како спасителна постапка кај неуспехот од радиотерапијата.
- Хемотерапија администрирана конкомитантно со радиотерапијата може да се земе во обзир кај пациентите кај кои би била потребна тотална ларингектомија за контрола на болеста. Ларингектомијата би била резервирана за оние пациенти со <50% одговор на хемотерапијата или за оние што имаат перзистентна болест по радиотерапијата.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Клинички испитувања коишто ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радикална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неoadјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија, со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.

- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Суплглотис

Стандардни опции на третман

- Ларингектомија плус изолирана тироидектомија и билатерална трахеоезофагеална нодална дисекција следена со постоперативна радиотерапија.
- Третман само со радиотерапија е индициран кај пациентите што не се кандидати за хирургија.
- Хиперфракционирана радиотерапија, за да ги подобри стапките на туморската контрола и да ја намали доцната токсичност во нормалните ткива.
- Симултана хемотерапија и хиперфракционирана радиотерапија.
- Клинички испитувања што ја проучуваат хемотерапијата, радиосензитизаторите, или корпускуларната радиотерапија.
- Метаанализа на 3 испитувања на пациенти со локално напреднати ларингеални карциноми ги споредувала пациентите што биле лекувани со стандардна радикална хирургија плус радиотерапија со пациентите што примиле неоадјувантен cisplatin и 5-флуороурацил (5-ФУ), следено само со радиотерапија кај оние што покажале одговор или радикална хирургија плус радиотерапија кај оние што не покажале одговор. Метаанализата покажала несигнификантен тренд во прилог на контролната група што била лекувана со стандардна хирургија плус радиотерапија, со апсолутно негативен ефект во групата лекувана со хемотерапија, кој го редуцирал петгодишното преживување околу 6%. Можноста за лесно намалување на преживувањето мора да биде балансирана со зачувувањето на ларинксот кај оние пациенти чијашто болест била контролирана.
- Изотретиноин (13-cis-ретиноична киселина) дневно во тек на 1 година за да го спречи развитокот на втор примарен тумор во аеродигестивниот тракт.

Рекурентен ларингеален карцином

- Третманот на рекурентниот супраглотилен, глотилен и суплглотичен карцином вклучува хирургија или клинички испитувања.

Стандардни опции на третман

- Спасителната постапка е можна за неуспесите од примената само на хирургија или само на радиотерапија, кога се изведува хируршка процедура и/или радиотерапија. Селектирани пациенти можат да бидат кандидати за парцијална ларингектомија ако рецидивот се јавил по спроведена радиотерапија. Реирадијацијата заради зачувување на ларинксот, по појава на рецидив по радиотерапијата, резултирала со долготрајно преживување само кај мал број пациенти; може да биде земена во обзир за мали рецидиви по радиотерапија, особено кај оние пациенти што одбиваат, или што не се кандидати за ларингектомија. Со системска хемотерапија може да се постигне одговор со варијабилно траење.
- Спасителната постапка по претходна тотална ларингектомија и радиотерапија има лоши резултати.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Пациентите чијашто болест не покажала одговор на комбинирана радиотерапија и хирургија веројатно е најдобро да бидат третирани со палијативна хемотерапија во клинички испитувања.

Радиотерапија

- Дефинитивна РТ
- Примарен тумор и опсежна аденопатија: ≥ 70 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)
- Адјувантна РТ
- Примарен тумор: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со висок ризик: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
 - Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Larynx. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 47-57.
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349 (22): 2091-8, 2003.
3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet 2000; 355: 949-55.

1. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно
3. Предвидено следно ажурирање во февруари 2007 година

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМОТ НА УСНАТА ПРАЗНИНА

- Инциденца
- Општи информации
- Хистолошка класификација
- Дијагноза и утврдување на стадиумот
- Преглед на можностите за третман
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Процентата инциденца на карциномот на усната празнина во Соединетите Американски Држави (САД) во 1998 година изнесувала 9,3 случаи на 100.000 жители, со стапка на морталитет од 2,5 на 100.000. Се проценува дека бројот на новодијагностицираните случаи во САД во 2005 година би изнесувал 29.370 со 7.320 случаи на смрт предизвикани од оваа болест. Карциномот на усната празнина е почест кај мажите во однос на жените.

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

Усната празнина е поделена во следниве специфични подрачја:

- Усни.
- Предни две третини на јазикот.
- Букална мукоза.
- Под на усната празнина.
- Долна гингива.
- Ретромоларен триаголник.
- Горна гингива.
- Тврдо непце.
- Раните карциноми (стадиум I и стадиум II) на усните и усната празнина се лекуваат со хирургија или со радиотерапија и изборот на третманот зависи од очекуваните функционални и козметички резултати од лекувањето, и од можноста за експертиза од страна на хирург и радиоонколог за секој поединечен пациент. Присуството на позитивни рабови или длабочина на туморот >5 cm значително го зголемува ризикот за локален рецидив и укажува на можноста за постигнување на поголем успех со примена на комбинација на модалитетите на третман.
- Напреднатите карциноми (стадиум III и стадиум IV) на усните и усната празнина претставуваат широк спектар на предизвици за хирургот и радионкологот. Со исклучок на пациентите со мали T3 лезии и без метастази во регионалните лимфни јазли или далечни метастази, или кај кои нема клинички позитивен лимфен јазол >2 cm, за кои соодветен третман може да биде само хирургијата, или само радио-

терапијата, најголемиот број пациенти со тумори со стадиум III или стадиум IV се кандидати за третман со комбинација на хирургија и радиотерапија. Исто така, бидејќи локалните рецидиви и/или далечните метастази се чести кај оваа група пациенти, тие би требало да се вклучуваат во клинички испитувања. Таквите испитувања ја проценуваат потенцијалната улога на модификаторите на зрачењето или комбинацијата на хемотерапијата комбинирана со хирургија и/или радиотерапија.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- Платоцелуларните карциноми претставуваат повеќе од 90% од сите карциноми во усната празнина. Во оваа регија се јавуваат и други типови примарни тумори како што се: лимфому, саркоми, меланому и тумори по потекло од малите саливарни жлезди.

ДИЈАГНОЗА И УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ

- Системот за утврдување на стадиумот е клинички и се заснова врз најдоброто можно проценување на проширувањето на болеста пред почетокот на третманот. Проценувањето на примарниот тумор се заснова врз инспекција и палпација кога е тоа можно, и врз индиректен преглед со огледало и директна ендоскопија кога е потребно. Туморот мора да биде потврден хистолошки, и може да биде вклучен кој било друг патолошки податок од биопсијата. Соодветните подрачја на лимфните јазли на вратот во кои се остварува лимфната дренажа се испитуваат со внимателна палпација. Магнетната резонанца има предност во однос на компјутеризирана томографија во откривањето и локализацијата на туморите на главата и на вратот и во разграничувањето меѓу лимфните јазли и крвните садови. Ако се јави релапс на болеста, се пристапува кон повторно утврдување на стадиумот со цел да се утврди соодветната додатна терапија.
- Стадиумот се определува според TNM класификацијата дизајнирана од American Joint Committee on Cancer (AJCC).

TNM ДЕФИНИЦИИ

Примарен тумор (T)

- TX: Примарниот тумор не може да биде проценет
- T0: Нема доказ за примарниот тумор
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Тумор ≤ 2 cm во најголемиот дијаметар
- T2: Тумор >2 cm но ≤ 4 cm во најголемиот дијаметар
- T3: Тумор >4 cm во најголемиот дијаметар
- T4: (усна) Тумор што врши инвазија на кортикална коска, долниот алвеоларен нерв, подот на усната празнина, или на кожата на лицето, образот, или носот
- T4a: (усна празнина) Тумор што врши инвазија во соседните структури (кортикална коска, длабоката надворешна мускулатура на јазикот, максиларниот синус и кожата на лицето)
- T4b: Тумор што врши инвазија на мастикаторниот простор, птеригоидната рамнина, или базата на черепот и/или внатрешната каротидна артерија

Регионални лимфни јазли (N)

- NX: Регионалните лимфни јазли не можат да се проценат
- N0: Нема метастази во регионалните лимфни јазли
- N1: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, ≤ 3 cm во најголемиот дијаметар
- N2: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар, или во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар, или во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2a: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар
- N2b: Метастази во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2c: Метастази во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N3: Метастаза во лимфен јазол >6 cm во најголемиот дијаметар
- Постојат 3 стадиуми за клинички позитивните лимфни јазли: N1, N2 и N3. Употребата на подгрупите а, б и с не е задолжителна, но се препорачува. Лимфните јазли долж средната линија се сметаат како хомолатерални лимфни јазли.

Далечни метастази (M)

- MX: Далечните метастази не можат да се проценат
- M0: Нема далечни метастази
- M1: Далечни метастази

Табела 3. Групирање според AJCC стадиуми

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум II	T2	N0	M0
Стадиум III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадиум IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Стадиум IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	Кое било N	M0
Стадиум IVC	Кое било T	N3	M0
	Кое било T	Кое било N	M1

ПРЕГЛЕД НА МОЖНОСТИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Во зависност од местото и проширувањето на примарниот тумор и статусот на лимфните јазли, третманот на карциномот на усната празнина може да биде само хирургија, само радиотерапија, или нивна комбинација.

- Хируршкиот третман на лезиите на усната празнина мора соодветно да ја опфати целата голема болест, како и претпоставеното микроскопско проширување на болеста. Дисекција на вратните лимфни јазли се врши во сите случаи кога постојат позитивни регионални јазли. Со модерните пристапи, хирургот може успешно да направи аблација на големи тумори во задниот дел на усната празнина, при што со реконструктивните методи се добиваат задоволителни функционални резултати.
- Радиотерапијата кај карциномите на усната празнина може да биде применета како надоворешно зрачење или само како интерстицијална имплантација, но за многу места на потекло, примената на двата модалитета обезбедува подобра контрола и функционални резултати. Малите површински карциноми можат успешно да се лекуваат со локална имплантација, со примена на некој од радиоактивните извори, со радиотерапија со интраорален тубус, или со електрони. Поголемите лезии најчесто се згрижуваат со примена на надоворешно зрачење со опфаќање на примарното место и регионалните лимфни јазли, дури и тогаш кога тие не се клинички зафатени. Додаток со интерстицијална радиотерапија може да биде потребен за постигнување на адекватни дози кај големи примарни тумори и/или големи нодални метастази. Прегледот на публикуваните клинички резултати од радиотерапијата кај карциномите на главата и на вратот укажува на значително намалување на локалната контрола кога радиотерапијата се администрира во продолжен временски период; поради тоа, продолжувањето на стандардните шеми на третман би требало да се избегнува во сите случаи кога тоа е можно.
- Раните карциноми (стадиум I и стадиум II) на усните, подот на усната празнина и ретромоларниот триаголник се лекуваат со хирургија или со радиотерапија. Изборот на третманот зависи од очекуваните функционални и козметички резултати од лекувањето и од можноста за експертиза од страна на хирург и радиоонколог за секој поединечен пациент. Напреднатите карциноми (стадиум III и стадиум IV) на усните, подот на усната празнина и ретромоларниот триаголник претставуваат широк спектар на предизвици за хирургот и радионкологот. Со исклучок на пациентите со мали T3 лезии и без метастази во регионалните лимфни јазли или далечни метастази, или кај кои нема клинички позитивен лимфен јазол >2 cm, за кои може да биде соодветен третманот само со хирургија, или само со радиотерапија, најголемиот број пациенти со тумори со стадиум III или стадиум IV се кандидати за третман со комбинација на хирургија и радиотерапија. Исто така, бидејќи локалните рецидиви и/или далечните метастази се чести кај оваа група пациенти, тие би требало да се вклучуваат во клинички испитувања коишто ја проценуваат потенцијалната улога на модификаторите на зрачењето за подобрување на локалната контрола и намалување на морбидитетот; или комбинацијата на хемотерапијата со хирургија и/или радиотерапија заради подобрување на локалната контрола и намалување на фреквенцијата на далечните метастази.
- Раните карциноми на епиглотисната муккоза еднакво успешно се лекуваат со радиотерапија или со адекватна ексцизија.
- Раните лезии (T1 и T2) на предниот дел од јазикот можат да се лекуваат само со хирургија или само со радиотерапија. Двата модалитета овозможуваат стапка на излекување од 70% до 85% кај раните лезии. Умерена ексцизија на јазикот, дури и хемиглосектомија, може да резултира со изненадувачки мало нарушување на говорот во оние случаи кога затворањето на раната не условува фиксирање на јазикот за подот на усната празнина. Но, доколку ресекцијата е поекстензивна, тогаш проблемите ги вклучуваат: аспирацијата на течности и цврста храна, тешкотиите при голтање и тешкотиите при зборување. Повремено, кај пациентите со тумор

на јазикот се изведува речиси тотална глосектомија. Големите лезии се лекуваат со комбинација на хирургија и радиотерапија. Стапките на локална контрола за големите лезии се движат од 30% до 40%. Карциномите на долната гингива, кои се егзофитични, во зависност од клиничките и радиолошките податоци за проширување на туморот, можат да се лекуваат со адекватна локална ексцизија со можна ексцизија и на дел од коската. Понапреднатите лезии бараат сегментна ресекција на коската, хемимандибулектомија, или максилектомија, а во зависност од проширувањето на лезијата и нејзината локација.

- Раните лезии на горната гингива или тврдото непце, без зафаќање на коската, можат да бидат подеднакво успешно третирани само со хирургија или само со радиотерапија.
- Напреднатите инфилтративни и улцерирачки лезии треба да бидат третирани со комбинација на радиотерапија и хирургија. Најголемиот број од примарните карциноми на тврдото непце имаат потекло од малите саливарни жлезди. Примарните планоцелуларни карциноми на тврдото непце се ретки, а туморите што се манифестираат главно претставуваат инвазија од планоцелуларен карцином на горната гингива. Лекувањето на планоцелуларните карциноми на горната гингива и тврдото непце се разгледува заедно. Хируршкиот третман на карциномот на тврдото непце бара ексцизија на коската, што условува отворање на антрумот на максиларниот синус. Овој дефект може да се пополни со дентална протеза, постапка со која се обезбедува задоволително голтање и зборување.
- Пациентите што пушат, во текот на радиотерапијата, покажуваат пониски стапки на одговор и покусот траење на преживувањето споредено со оние што не пушат; поради тоа, пациентите треба да бидат советувани да го прекинат пушењето пред започнувањето на радиотерапијата. Проценувањето на статусот на забалото би требало да се изврши пред терапијата, со цел да се спречи развивање на доцни секвели.

Стадиум I на карцином на усната празнина

- Може да се применува хирургија и/или радиотерапија во зависност од местото на туморот.

Мали лезии на усната

Стандардни опции на третман

- Хирургијата и радиотерапијата обезбедуваат слични стапки на излекување, и методот на третман е условен од претпоставените козметички и функционални резултати.

Мали лезии на предните две третини на јазикот

Стандардни опции на третман

- Широката локална ексцизија често се применува за мали лезии, кои можат да бидат ресецирани трансорално.
- За поголемите T1 лезии, прифатлив третман е само хирургија или само радиотерапија. Треба да биде земена во обзир интерстицијалната имплантација, применета самостојно или во комбинација со надворешно зрачење. Треба да се даде значење и на зрачењето на вратот.

Мали лезии на букалната мукоза

Стандардни опции на третман

- Лезиите <1 cm во дијаметар можат да се лекуваат само со хирургија, доколку не е зафатена комисурата. Доколку комисурата е зафатена, треба да се земе во обрис радиотерапијата (вклучувајќи ја брахитерапијата).
- Поголемите T1 лезии можат да бидат третирани со хируршка ексцизија со кожен графт или со радиотерапија.

Мали лезии на подот на усната празнина

Стандардни опции на третман

- Хирургијата и радиотерапијата обезбедуваат слични стапки на излекување за лезиите T1.
- За лезиите <0.5 cm, само ексцизија е соодветен начин на лекување ако има раб на нормална мукоза меѓу лезијата и гингивата.
- За поголемите лезии, хирургијата се применува ако лезијата е поврзана со периостот, додека радиотерапијата се применува ако лезијата го инфилтрира јазикот.

Мали лезии на долната гингива

Стандардни опции на третман

- Малите лезии можат да бидат третирани со интраорална ресекција со или без ресекција на коска и репарирани со кожен графт.
- Радиотерапијата може да се примени за мали лезии, но резултатите се подобри со примена само на хирургија.

Мали лезии на ретромоларниот триаголник

Стандардни опции на третман

- Кај мали лезии без утврдена инвазија на коска се изведува ограничена ресекција на мандибула.
- Ако не е можна ограничена ресекција, радиотерапијата може да се примени инцијално, при што хирургијата останува резервирана при неуспех на зрачењето.

Мали лезии на горната гингива и тврдото непце

Стандардни опции на третман

- Најголемиот дел од малите лезии се третираат со хируршка ресекција
- Постоперативна радиотерапија може да се примени доколку е соодветна.

Стадиум II на карцином на усната празнина

- Може да се применува хирургија и/или радиотерапија во зависност од местото на туморот.

Мали лезии на усната

Стандардни опции на третман

- Хирургија се применува за мали T2 лезии на долната усна ако едноставното затворање произведува прифатлив козметички резултат.
- Ако е потребна реконструктивна хируршка процедура, радиотерапијата има предност бидејќи овозможува постигнување на подобар функционален и козметички резултат, со интактна кожа и инервација на мускулатурата.
- Радиотерапијата може да вклучува надворешно зрачење и/или интерстицијални техники.

Мали лезии на предните две третини на јазикот

Стандардни опции на третман

- Радиотерапијата вообичаено се применува кај T2 лезии, кои имаат минимална инфилтрација, со цел да се зачуваат говорот и голтањето. Хирургијата е резервирана за пациентите кај кои радиотерапијата не покажала успех. Дисекцијата на вратните лимфни јазли може да се земе во обѕир кога се применува примарна брахитерапија.
- Длабоко инфилтративните лезии најдобро се третираат со хирургија, радиотерапија, или со нивна комбинација.

Мали лезии на букалната мукоза

Стандардни опции на третман

- Мали T2 лезии (≤ 3 cm) вообичаено се третираат со радиотерапија.
- Големи T2 лезии (>3 cm) можат да се третираат со хирургија, радиотерапија, или со нивна комбинација, доколку е индицирано. Радиотерапијата често се применува ако лезијата ја зафаќа комисурата. Хирургијата често се применува ако туморот врши инвазија на мандибулата или максилата.

Мали лезии на подот на усната празнина

Стандардни опции на третман

- За мали T2 лезии (≤ 3 cm), хирургијата се применува ако лезијата е припоена со периостот, додека радиотерапијата се применува кога лезијата го инфилтрира јазикот.
- За големите T2 лезии (>3 cm), хирургијата и радиотерапијата се алтернативни методи на третман, при што изборот на лекувањето зависи од очекуваната неспособност како последица на хирургијата.
- Надворешното зрачење со или без интерстицијална радиотерапија би требало да се земе во обѕир како постоперативна радиотерапија кај поголемите лезии.
-

Мали лезии на долната гингива

Стандардни опции на третман

- Малите лезии можат да се третираат со интраорална ресекција со или без ресекција на коска и да се репарираат со кожен графт.
- Радиотерапијата може да се примени кај мали лезии, но резултатите се подобри со примена само на хирургија.

Мали лезии на ретромоларниот триаголник

Стандардни опции на третман

- Кај мали лезии без утврдена инвазија на коска се изведува ограничена ресекција на мандибулата.
- Ако не е можна ограничена ресекција, радиотерапијата може да се примени инцијално, при што хирургијата останува резервирана при неуспех на зрачењето.

Мали лезии на горната гингива и тврдото непце

Стандардни опции на третман

- Најголемиот дел од лезиите се третираат со хируршка ресекција со постоперативна радиотерапија, доколку е тоа потребно. Мала студија покажала дека радиотерапијата може да биде ефективна како самостоен модалитет на третман

Стадиум III на карцином на усната празнина

- Хирургијата и/или радиотерапијата се применуваат во зависност од местото на туморот. Неoadјувантната хемотерапија, како што е применувана во клиничките испитувања, била употребувана за да се постигне намалување на туморот, со што би се остварило зголемување на можноста за негово излекување било со хирургија, било со радиотерапија. Неoadјувантната хемотерапија се дава пред другиот модалитет, спротивно на стандардната адјувантна хемотерапија, која се дава по или за време на дефинитивната терапија со зрачење, или по хирургијата. Како неoadјувантна хемотерапија биле применувани многу комбинации на лекови. Рандомизираните проспективни испитувања треба допрва да покажат зголемување на преживување кај пациентите што примале неoadјувантна хемотерапија.

Напреднати лезии на усната

- Овие лезии, вклучувајќи ги и оние што ги зафаќаат коската, нервите и лимфните јазли, генерално се лекуваат со комбинација на хирургија и радиотерапија. Овие пациенти се кандидати за клинички испитувања.

Стандардни опции на третман

- Хирургија: можат да бидат применети различни хируршки пристапи во зависност од големината и локацијата на лезијата и потребите за реконструкција.
- Радиотерапија: различни радиотераписки техники можат да се применат во зависност од големината и локацијата на лезијата. Можностите вклучуваат надворешно зрачење со или без брахитерапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клинички испитувања кај напреднатите тумори, кои ја проценуваат употребата на хемотерапијата предоперативно, пред радиотерапијата, како адјувантна по хирургија, или како дел од комбинираниот начин на лекување.
- Хиперфракционирана радиотерапија.

Умерено напреднати (доцни T2 и мали T3) лезии на предните две третини на јазикот

Стандардни опции на третман

- Лезиите со минимална инфилтрација можат да се третираат со надворешно зрачење, со или без интерстицијални импланти.
- Лезиите со длабока инфилтрација можат да се третираат со хирургија со постоперативна радиотерапија.

Напреднати лезии на букалната мукоза

Стандардни опции на третман

- Само радикална хируршка ресекција.
- Само радиотерапија.
- Хируршка ресекција плус радиотерапија, главно постоперативна.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клинички испитувања кај напреднатите тумори, кои ја проценуваат употребата на хемотерапијата предоперативно, пред радиотерапијата, како адјувантна по хирургија, или како дел од комбинираниот начин на лекување.

Умерено напреднати лезии на подот на усната празнина

Стандардни опции на третман

- Хирургија: ресекција плус дисекција на вратот или парцијална мандибулектомија со дисекција на вратот.
- Радиотерапија: само надворешно зрачење, или надворешно зрачење плус интерстицијален имплант.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клинички испитувања кај напреднатите тумори, кои ја проценуваат употребата на хемотерапијата предоперативно, пред радиотерапијата, како адјувантна по хирургија, или како дел од комбинираниот начин на лекување.
- Клинички испитувања коишто применуваат нови шеми на фракционирање на радиотерапијата.

Умерено напреднати лезии на долната гингива

Стандардни опции на третман

- Проширените лезии со умерена деструкција на коската и/или метастази во лимфните јазли на вратот би требало да бидат третирани со комбинирана радиотерапија и радикална ресекција или само со радикална ресекција. Радиотерапијата може да биде предоперативна или постоперативна.

Напреднати лезии на ретромоларниот триаголник

Стандардни опции на третман

- Хируршка ресекција, која може да биде следена со постоперативна радиотерапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клинички испитувања кај напреднатите тумори, кои ја проценуваат употребата на хемотерапијата предоперативно, пред радиотерапијата, како адјувантна по хирургија, или како дел од комбинираниот начин на лекување.
- Клинички испитувања коишто применуваат нови шеми на фракционирање на радиотерапијата.

Умерено напреднати лезии на горната гингива

Стандардни опции на третман

- Површинските лезии со опсежно зафаќање на гингивата, тврдото непце, или меко-то непце можат да се третираат само со радиотерапија.
- Лезиите коишто оствариле длабока инвазија со зафаќање на коска би требало да бидат третирани со комбинација на хирургија и радиотерапија.

Умерено напреднати лезии на тврдото непце

Стандардни опции на третман

- Површинските лезии со опсежно зафаќање на гингивата, тврдото непце или меко-то непце можат да се третираат само со радиотерапија.
- Лезиите коишто оствариле длабока инвазија со зафаќање на коска би требало да бидат третирани со комбинација на хирургија и радиотерапија.

Опции на третман на лимфните јазли

- Кај пациентите со напреднати лезии би требало да се остварува елективна радиотерапија на лимфните јазли или нивна дисекција. Ризикот од метастази во лимфните јазли се зголемува кај лезиите со низок степен на хистолошка диференцијација, големите лезии, при ширење на лезијата со зафаќање на мукозата на усната или букалната мукоза кај пациентите со рекурентна болест, и при инвазија на мускулатурата (m. orbicularis oris).

Стандардни опции на третман

- Само радиотерапија или дисекција на вратот:
- N1 (0-2 cm).
- N2b или N3; сите јазли <2 cm. (Треба да се земе во обзир и комбинирано лекување со хирургија и радиотерапија.)
- Радиотерапија и дисекција на вратот:
- N1 (2-3 cm), N2a, N3.
- Хирургија следена со радиотерапија, која е придружена со следниве индикации:
- Мултипли позитивни лимфни јазли.
- Контралатерални супклинички метастази.
- Инвазија на туморот низ капсулата на лимфниот јазол.
- N2b или N3 (1 или повеќе лимфни јазли на секоја страна на вратот, >2cm).
- Радиотерапија пред хирургија:
- Големи фиксирани лимфни јазли.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација (сите лезии во III стадиум)

- Хемотерапијата е комбинирана со радиотерапија кај пациентите што имаат локално напредната болест, која е неоперабилна.
- Метаанализата на 63 рандомизирани проспективни клинички испитувања, публикувани меѓу 1965 и 1993 година, покажала предност од 8% на апсолутното преживување кај оние пациенти што примале конкомитантна хемотерапија и радиотерапија (**ннд-А**). Предност во преживувањето не била постигната кај пациентите што примале адјувантна или неoadјувантна хемотерапија. Во рамките на клиничките испитувања не биле достапни податоци за цената, квалитетот на животот, податоците за морбидитетот; не постоел стандарден режим; испитувањата биле премногу хетерогени за да обезбедат дефинитивни препораки. Резултатите од 18 клинички испитувања што се во тек ќе овозможат дополнително расчистување на улогата на конкомитантната хемотерапија и радиотерапија во згрижувањето на карциномот на усната празнина.
- Сè уште не се утврдени најдобрата хемотерапија и најсоодветниот начин за интегрирање на двата модалитета на третман.
- Сличен пристап во лекувањето на пациентите со операбилна болест кај кои ресекцијата би довела до голем функционален дефицит е испитуван во рандомизирани испитувања, но во овој момент не може да биде препорачан како стандард.
- Клиничките испитувања на новите режими на фракционирање се во тек на клиничка евалуација.

Стадиум IV на карциномот на усната празнина

Напреднати лезии на усната

- Овие лезии, вклучувајќи ги и оние што ги зафаќаат коската, нервите и лимфните јазли, генерално се лекуваат со комбинација на хирургија и радиотерапија. Овие пациенти се кандидати за клинички испитувања.

Стандардни опции на третман

- Хирургија: можат да бидат применети различни хируршки пристапи во зависност од големината и локацијата на лезијата и потребите за реконструкција. Кај селектирани пациенти е индициран третман на двете страни на вратот.
- Радиотерапија: во зависност од големината и локацијата на лезијата, можат да се применат различни радиотераписки техники. Моносите вклучуваат надворешно зрачење со или без брахитерапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хиперфракционирана радиотерапија.

Напреднати лезии на предните две третини на јазикот

Стандардни опции на третман

- Селектирани пациенти можат да се третираат со комбинирана хирургија (тотална глосектомија, која понекогаш бара и тотална ларингектомија) со радиотерапија.
- Пациентите со многу напреднати лезии можат да се третираат со палијативна радиотерапија.

Напреднати лезии на букалната мукоза

Стандардни опции на третман

- Само радикална хируршка ресекција.
- Само радиотерапија.
- Хируршка ресекција плус радиотерапија, главно постоперативна.

Напреднати лезии на подот на усната празнина

Стандардни опции на третман

- Комбинација на хирургија и радиотерапија, главно постоперативна.
- За фиксирани лимфни јазли (≥ 5 cm) често се применува предоперативна радиотерапија.

Напреднати лезии на долната гингива

Стандардни опции на третман

- Многу напреднатите тумори со екстензивна деструкција на мандибулата и со метастази во лимфните јазли на вратот слабо се контролираат со хирургија, радиотерапија, или со нивна комбинација.

Напреднати лезии на ретромоларниот триаголник

Стандардни опции на третман

- Хируршка ресекција, која може да биде следена со постоперативна радиотерапија.

Напреднати лезии на горната гингива

Стандардни опции на третман

- Лезиите што се многу проширени и инфилтративни генерално бараат третман со хирургија во комбинација со радиотерапија.

Напреднати лезии на тврдото непце

Стандардни опции на третман

- Лезиите што се многу проширени и инфилтративни генерално бараат третман со хирургија во комбинација со радиотерапија.

Опции на третман на лимфните јазли

- Кај пациентите со напреднати лезии би требало да се остварува елективна радиотерапија на лимфните јазли или нивна дисекција. Ризикот од метастази во лимфните јазли се зголемува кај лезиите со низок степен на хистолошка диференцијација, големите лезии, при ширење на лезијата со зафаќање на мукозата на усната или букалната мукоза кај пациентите со рекурентна болест, и при инвазија на мускулатурата (m. orbicularis oris).

Стандардни опции на третман

- Само радиотерапија или дисекција на вратот:
- N1 (0-2 cm).
- N2b или N3; сите јазли <2 cm. (Треба да се земе во обзир и комбинирано лекување со хирургија и радиотерапија.)
- Радиотерапија и дисекција на вратот:
- N1 (2-3 cm), N2a, N3.
- Хирургија следена со радиотерапија, која е придружена со следниве индикации:
- Мултипли позитивни лимфни јазли.
- Контралатерални супклинички метастази.
- Инвазија на туморот низ капсулата на лимфниот јазол.
- N2b или N3 (1 или повеќе лимфни јазли на секоја страна на вратот, >2cm).
- Радиотерапија пред хирургија:
- Големи фиксирани лимфни јазли.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација (сите лезии во IV стадиум)

- Хемотерапијата е комбинирана со радиотерапија кај пациентите што имаат локално напредната болест, која е неоперабилна.
- Метаанализата на 63 рандомизирани проспективни клинички испитувања, публикувани меѓу 1965 и 1993 година, покажала предност од 8% на апсолутното преживување кај оние пациенти што примале конкомитантна хемотерапија и радиотерапија (ннд-А). Предност во преживувањето не била постигната кај пациентите што примале адјувантна или неoadјувантна хемотерапија. Во рамките на клиничките испитувања не биле достапни податоци за цената, квалитетот на животот, податоците за морбидитетот; не постоел стандарден режим; испитувањата биле премногу

хетерогени за да обезбедат дефинитивни препораки. Резултатите од 18 клинички испитувања, кои се во тек ќе овозможат дополнително расветлување на улогата на конкомитантната хемотерапија и радиотерапија во згрижувањето на карциномот на усната празнина.

- Сè уште не се утврдени најдобрата хемотерапија и најсоодветниот начин за интегрирање на двата модалитета на третман.
- Сличен пристап во лекувањето на пациентите со операбилна болест кај кои ресекцијата би довела до голем функционален дефицит е испитуван во рандомизирани испитувања, но во овој момент не може да биде препорачан како стандард.
- Клиничките испитувања за напреднатите тумори, кои ја проценуваат примената на предоперативната хемотерапија, пред радиотерапијата, или како адјувантна по хирургијата, се во тек.
- Клиничките испитувања на новите режими на фракционирање се во тек на клиничка евалуација.

Рекурентен карцином на усната празнина

- За лезиите на усната, предниот дел на јазикот, букалната мукоза, подот на усната празнина, ретроларниот триаголник, горната гингива и тврдото непце, третманот треба да биде условен од локацијата и големината на рекурентната лезија, исто како и за претходниот третман.

Стандардни опции на третман

- Кога радиотерапијата е иницијално применета, се претпочита хируршкиот третман.
- Ако за третманот на лезијата иницијално била применета хирургија, доаѓа во обсервација третман со радиотерапија или комбинација на хирургија и радиотерапија.
- Иако е покажано дека хемотерапијата може да индуцира одговор, не е покажано зголемување на преживувањето.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Бидејќи спасителната хирургија по примарниот третман со радиотерапија и радиотерапијата по примарната хирургија даваат слаби резултати, треба да се земат во обсервација клинички испитувања на нови хемотерапевтички препарати, хемотерапија и реирадијација, или хипертермија.

Радиотерапија

Дефинитивна РТ

- Примарен тумор и опсежна аденопатија: ≥ 70 Gy (2 Gy/ден)
- Екстерна РТ ≥ 50 Gy \pm брахитерапија
- Врат
- Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

Адјувантна РТ

- Примарен тумор: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со висок ризик: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)

- Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Lip and oral cavity. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 23-32.
 2. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 355 (9208): 949-55, 2000. Lip and oral cavity. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 23-32.
 3. Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM, et al.: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12 (2): 385-95, 1994.
1. **National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.**
 2. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно**
 3. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007 година**

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА ОРОФАРИНКСОТ

- Општи информации
- Хистолошка класификација
- Дијагноза и утврдување на стадиумот
- Преглед на можностите за третман
- Референци

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

- Карциномот на орофарингсот не е често заболување. Во САД проценетиот број на нови случаи на фарингеален карцином, со вклучување на орофарингсот и хипофарингсот, кои годишно се дијагностицираат, изнесува 8.300 со 2.000 случаи на смрт. Во светски рамки, карциномите на орофарингсот и хипофарингсот се претставени со 123.000 нови случаи годишно. Орофарингеалниот карцином главно се јавува меѓу петтата и седмата деценија на животот и е 3 до 5 пати почест кај мажите во однос на жените. Слично како и кај останатите карциноми на главата и на вратот, консумирањето алкохол и пушењето се најзначајните фактори на ризик за развивање на карциномот на орофарингсот.
- Од анатомска гледна точка, орофарингсот се наоѓа меѓу мекото непце горе и хипофарингсот долу; тој е во континуитет со усната празнина напред и комуницира со назофарингсот горе и со супраглотичниот ларинкс и хипофарингсот долу.

Орофарингсот се дели на следниве места:

- Базата на јазикот, која ги вклучува фарингоепиглотичните набори и глосоепиглотичните набори.
- Тонзиларната регија.
- Мекото непце.
- Фарингеалните сидови (заден и латерален).
- Лимфната дренажа се остварува во регионите на лимфните јазли на вратот, означени како нивоа од I до V.
- Утврдувањето на клиничкиот стадиум кај орофарингеалните карциноми ги вклучува клиничкиот преглед и магнетната резонанца и компјутеризираната томографија на регијата на главата и на вратот.
- Традиционално, хирургијата и/или радиотерапијата се сметани како стандард во третманот на орофарингеалните карциноми; овие модалитети на третман често се комплицираат со субоптимално контролирање на локорегионалната болест и со значајни долготрајни функционални недостатоци. Некои истражувачи, и покрај тоа што постојат специфични индикации за примарна хируршка ресекција, сепак сугерираат дека конкурентната примена на хемотерапија со повеќе цитостатици и радиотерапија претставува стандард во лекувањето на пациентите со напредната болест, при што хирургијата е резервирана за оние пациенти кај кои дефинитивниот неоперативен третман бил неуспешен (1, 2). Студиите со примена на агресивна и бескомпромисна радиотерапија, со конкурентна хемотерапија со повеќе агенси, покажале подобрување на преживувањето и на локорегионалната контрола. Овој тераписки пристап овозможува зачувување на органот и добри функционални резултати.
- Ризикот за развивање на втор примарен тумор кај пациентите со тумор во горниот аеродигестивен тракт е проценет на 3% до 7% годишно. Токму поради ваквиот ризик, овие пациенти треба да бидат доживотно следени. На овие пациенти треба да им се укаже дека продолжувањето на пушењето и консумирањето алкохол по завршувањето на третманот се тесно поврзани со развивање на втори примарни тумори во аеродигестивниот тракт.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- Од хистолошка гледна точка, речиси сите орофарингеални карциноми се планоцелуларни. Останатите малигноми во оваа регија ги вклучуваат карциномите по потекло од малите саливарни жлезди, лимфомите и лимфоепителиомите.

ДИЈАГНОЗА И УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ

- Системот за утврдување на стадиумот е клинички и се заснова врз најдоброто можно проценување на проширувањето на болеста пред почетокот на третманот. Проценувањето на примарниот тумор се заснова врз инспекција и палпација кога е тоа можно, и врз индиректен преглед со огледало. Соодветните подрачја на лимфните јазли на вратот во кои се остварува лимфната дренажа се испитуваат со внимателна палпација.
- Туморот мора да биде потврден хистолошки, и може да биде вклучен кој било друг патолошки податок од биопсијата. Дополнителни радиографски испитувања, исто така, можат да бидат вклучени. Магнетна резонанца се применува за проценување на проширувањето на болеста во меките ткива; компјутеризирана томографија се

применува за проценување на состојбата на мандибулата и максилата.

- По завршувањето на другите испитувања се пристапува кон комплетна ендоскопија во општа анестезија, за да се процени површинското проширување на туморот, да се процени со палпација длабоката инфилтрација со инвазија на мускулатурата, и да се олесни биопсијата. Поради инциденцата на мултипли примарни тумори со симултано јавување, неопходно е внимателно испитување за друг примарен тумор во горниот аеродигестивен тракт.
- Стадиумот се определува според TNM класификацијата дизајнирана од American Joint Committee on Cancer (AJCC) (3).

TNM дефиниции

Примарен тумор (T)

- TX: Примарниот тумор не може да биде проценет
- T0: Нема доказ за примарниот тумор
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Тумор ≤ 2 cm во најголемиот дијаметар
- T2: Тумор >2 cm но ≤ 4 cm во најголемиот дијаметар
- T3: Тумор >4 cm во најголемиот дијаметар
- T4a: Тумор што врши инвазија во ларинксот, длабоката надворешна мускулатура на јазикот, медијалната птеригоидна мускулатура, тврдото непце, или мандибулата
- T4b: Тумор што врши инвазија на латералната птеригоидна мускулатура, латералниот назофаринкс, или базата на черепот, или внатрешната каротидна артерија

Регионални лимфни јазли (N)

- NX: Регионалните лимфни јазли не можат да се проценат
- N0: Нема метастази во регионалните лимфни јазли
- N1: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, ≤ 3 cm во најголемиот дијаметар
- N2: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар, или во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар, или во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2a: Метастаза во поединечен ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но <6 cm во најголемиот дијаметар
- N2b: Метастази во мултипли лимфни јазли ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N2c: Метастази во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N3: Метастаза во лимфен јазол >6 cm во најголемиот дијаметар
- Постојат 3 стадиуми за клинички позитивните лимфни јазли: N1, N2 и N3. Употребата на подгрупите а, б и с не е задолжителна, но се препорачува. Лимфните јазли долж средната линија се сметаат како хомолатерални лимфни јазли.

Далечни метастази (M)

- MX: Далечните метастази не можат да се проценат
- M0: Нема далечни метастази
- M1: Далечни метастази

Табела 4. Групирање според АЈСС стадиуми

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум II	T2	N0	M0
Стадиум III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадиум IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Стадиум IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	Кое било N	M0
Стадиум IVC	Кое било T	N3	M0
	Кое било T	Кое било N	M1

ПРЕГЛЕД НА МОЖНОСТИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Во обидите да се дефинира оптималниот терапевски пристап за орофарингсот, станува јасно дека нема поединечен терапевски режим којшто нуди јасна предност во преживувањето во однос на другите режими. Литературата изобилува со известувања коишто објаснуваат различни терапевски опции, но не содржи известувања коишто прикажуваат валидни компаративни студии за терапевските можности. Крајниот избор на третманот ќе зависи од внимателното разгледување на секој поединечен пациент, стадиумот на неоплазмата, општата состојба на пациентот, неговиот емоционален статус, искуството на тимот што го спроведува третманот и можностите за спроведување на одреден третман.
- Прегледот на публикуваните клинички резултати од радикалната радиотерапија кај карциномите на главата и на вратот укажува на значително намалување на локалната контрола кога радиотерапијата се администрира во продолжен временски период; поради тоа, продолжувањето на стандардните шеми на третман би требало да се избегнува во сите случаи кога тоа е можно. Пациентите што пушат во текот на радиотерапијата покажуваат пониски стапки на одговор и покусо траење на преживувањето споредено со оние што не пушат; поради тоа, пациентите треба да бидат советувани да го прекинат пушењето пред започнувањето на радиотерапијата. Општата состојба по завршувањето на терапијата кај пациентите со тумори на базата на јазикот е подобра по радиотерапија отколку по хирургија. Локалната контрола е слична кај двете, што од своја страна сугерира дека радиотерапијата може да биде супериорна.
- Постојат докази дека е демонстрирана повисока инциденца (>30%-40%) на хипотироидизам кај пациентите кај кои било спроведено надворешно зрачење на целата тироидна жлезда. Испитувањето на тироидната жлезда би требало да се остварува пред почетокот на третманот и во текот на следењето на пациентите.

Стадиум I на карцином на орофарингсот

- Кога се применува радиотерапија, основно е внимателно да се избере радиотера-

писката техника. Изборот на третманот зависи од претпоставените функционални, козметички и социоекономски резултати на опцијата на третманот, и исто така од достапната експертиза на хирургот и радиоонкологот. Третманот е индивидуализиран за секој пациент.

Стандардни опции на третман

- Хирургијата и радиотерапијата се еднакво успешни во контролирањето на овој стадиум на орофарингеалниот карцином.
- Радиотерапијата може да биде претпочитан модалитет онаму каде што се очекува голем функционален дефицит, како што е базата на јазикот или тонзилата.
- Хирургијата може да биде претпочитан модалитет онаму каде што функционалниот дефицит би бил минимален, како што е тонзиларниот столб.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клинички испитувања на радиотерапијата, кои ги проценуваат шемите на хиперфракционирање.

Стадиум II на карцином на орофаринксот

- Кога се применува радиотерапија, основно е внимателно да се избере радиотераписката техника. Интерстицијалните радиотераписки техники можат да бидат применети доколку постои индикација. Изборот на третманот зависи од претпоставените функционални, козметички и социоекономски резултати на опцијата на третманот, и исто така од достапната експертиза на хирургот и радиоонкологот. Третманот е индивидуализиран за секој пациент.

Стандардни опции на третман

- Хирургијата и радиотерапијата се еднакво успешни во контролирањето на овој стадиум на орофарингеалниот карцином. Радиотерапија може да биде претпочитан модалитет онаму каде што се очекува голем функционален дефицит, како што е базата на јазикот или тонзилата.

Стадиум III на карцином на орофаринксот

- Згрижувањето на стадиум III на карциномите на орофаринксот е комплексно и бара мултидисциплинарен пристап со цел да се обезбеди оптимален третман. Новите хируршки техники за ресекција и реконструкција, кои обезбедуваат пристап и барем парцијална функционална реставрација развиени во последните 7 до 10 години, овозможуваат проширување на можностите на хирургијата. Надворешното зрачење дополнето со интерстицијална имплантација и шемите со мултипликација дневно нудат нови можности во примената на радиотерапијата кај оваа група тумори. Сите овие пациенти можат да се сметаат како кандидати за влез во клинички испитувања на неoadjuвантната хемотерапија.
- Претпочитан третман е комбинација на хирургија со постоперативна радиотерапија. Овој пристап е стандарден секогаш кога може да се примени. Агресивната радиотерапија како самостојна дава еднакви стапки на контрола, како и хирургијата кај карциномите по потекло од тонзилата.

Стандардни опции на третман

- Комбинација на хирургија со постоперативна радиотерапија или постоперативна хеморадијација за селектирани пациенти со висок ризик.
- Радиотерапија кај пациентите со карцином на тонзилата.
- Хиперфракционираната радиотерапија обезбедува повисока стапка на контрола споредено со стандардно фракционираната радиотерапија кај пациентите со стадиум III на орофарингеален карцином.
- Хеморадиотерапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Неоадјувантната хемотерапија во клиничките испитувања била применувана за да ги намали туморите и со тоа да овозможи да бидат погодни за дефинитивен третман со хирургија или со радиотерапија. Хемотерапијата е давана пред другите модалитети за разлика од стандардната адјувантна хемотерапија, која се дава по или за време на дефинитивната терапија со зрачење, или по хирургијата. Како неоадјувантна хемотерапија биле применувани многу комбинации на лекови.
- Хемотерапијата е комбинирана со радиотерапија кај пациентите со локално напредната болест, која е неоперабилна. Сè уште не се утврдени најдобрата хемотерапија и најсоодветниот начин за интегрирање на двата модалитета.
- Клиничките испитувања на радиотерапијата, кои ги проценуваат шемите на хиперфракционирање и/или брахитерапијата.

Стадиум IV на карцином на орофарингсот

Стандардни опции на третман

- Згрижувањето на стадиум IV на карциномите на орофарингсот е комплексно и бара мултидисциплинарен пристап со цел да се обезбеди оптимален третман. Новите хируршки техники за ресекција и реконструкција, кои обезбедуваат пристап и барем парцијална функционална реставрација, развиени во последните 7 до 10 години, овозможуваат проширување на можностите на хирургијата. Надворешното зрачење дополнето со интерстицијална имплантација и шемите со мултиплифракции дневно нудат нови можности во примената на радиотерапијата кај оваа група тумори. Сите овие пациенти можат да се сметаат како кандидати за влез во клинички испитувања на неоадјувантната хемотерапија.
- Претпочитаниот третман е комбинација на хирургија со постоперативна радиотерапија. Овој пристап е стандарден секогаш кога може да се примени. Пациентите со стадиум IVA на карцином на тонзилата лекувани само со агресивна радиотерапија имаат слични резултати како и пациентите лекувани со комбинирана терапија (ннд-D).
- Комбинација на хирургија со постоперативна радиотерапија плус хемотерапија кај пациенти со висок ризик.
- Само радиотерапија кај пациентите со стадиум IVA на карцином на тонзилата, кој не врши длабока инвазија на базата на јазикот.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Хемотерапијата е комбинирана со радиотерапија кај пациентите со локално напредната болест, која е неоперабилна. Сè уште не се утврдени најдобрата хемоте-

рапија и најсоодветниот начин за интегрирање на двата модалитета.

- Слични пристапи биле испитувани кај пациенти со операбилна болест кога ресекцијата би довела до голем функционален дефицит. Клиничкото испитување покажува дека хемотерапијата (карбоплатин плус флуороурацил) со радиотерапија овозможува подобра локална контрола и го подобрува тригодишното актуаријално целосно преживување споредено само со радиотерапијата.
- Метаанализата на 63 рандомизирани проспективни клинички испитувања, публикувани меѓу 1965 и 1993 година, покажала предност од 8% на апсолутно преживување кај оние пациенти што примале конкомитантна хемотерапија и радиотерапија (**ннд-В**). Предност во преживувањето не била постигната кај пациентите што примале адјувантна или неoadјувантна хемотерапија. Во рамките на клиничките испитувања не биле достапни податоци за цената, квалитетот на животот, податоците за морбидитетот; не постоел стандарден режим; испитувањата биле премногу хетерогени за да обезбедат дефинитивни препораки. Резултатите од 18 клинички испитувања што се во тек ќе овозможат дополнително расветлување на улогата на конкомитантната хемотерапија и радиотерапија во згрижувањето на карциномот на орофаринксот.
- Клиничките испитувања на радиотерапијата, кои ги проценуваат шемите на хиперфракционирање и/или брахитерапијата, треба да бидат земени во обзир.

Стандардни опции на третман

- Овие пациенти се кандидати за хеморадиотерапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Неoadјувантната хемотерапија во клиничките испитувања била применувана за да ги намали туморите и со тоа да овозможи да бидат погодни за дефинитивен третман со хирургија или со радиотерапија. Како неoadјувантна хемотерапија биле применувани многу комбинации на лекови.
- Клинички испитувања на конкомитантната хемотерапија (хемотерапија со радиотерапија, како и со радиосензитизатори).
- Клиничките испитувања на радиотерапијата, кои ги проценуваат шемите на хиперфракционирање и/или брахитерапијата.
- Партикуларна радиотерапија.
- Хипертермија.

Рекурентен орофарингеален карцином

Стандардни опции на третман

- Хируршка ресекција доколку е технички изводлива по неуспех на радиотерапијата.
- Радиотерапија по неуспех на хирургијата доколку не била претходно остварена во куративни дози.
- Хируршка спасителна постапка, доколку е технички изводлива во случај на неуспех на хирургијата.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Клиничките испитувања што ја проценуваат улогата на хемотерапијата.

- Клиничките испитувања што ја проценуваат улогата на хипертермијата и радиотерапијата.

Радиотерапија

Дефинитивна РТ (со хемотерапија)

- Конвенционално фракционирање ≥ 70 Gy (2 Gy/ден)

Дефинитивна РТ (самостојна) T1-2, N0

- Конвенционално фракционирање ≥ 70 Gy (2 Gy/ден) \pm брахитерапија

Адјувантна РТ

- Примарен тумор: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со висок ризик: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
 - Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al.: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 345 (26): 1890-900, 2001.
 2. Adelstein DJ: Oropharyngeal cancer: the role of chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol* 4 (1): 3-13, 2003.
 3. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 31-46.
 4. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, et al.: Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 18 (11): 2219-25, 2000.
 5. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al.: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91 (24): 2081-6, 1999.
 6. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
1. **National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.**
 2. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно**
 3. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007 година**

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА ХИПОФАРИНКСОТ

- ▶ Општи информации
- ▶ Хистолошка класификација
- ▶ Дијагноза
- ▶ Утврдување на стадиумот и проценка на ризикот
- ▶ Преглед на можностите за третман
- ▶ Референци

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

- Карциномот на хипофаринксот не претставува често заболување. Во САД се регистрираат околу 2.500 нови случаи годишно. Пикот на инциденцата на овој карцином се јавува и кај мажите и кај жените на возраст меѓу 50 и 60 години.
- Примарен фактор на ризик претставува прекумерната употреба на алкохол и цигари. Во САД, карциномите на хипофаринксот се сретнуваат почесто кај мажите отколку кај жените. Кај децата, овие карциноми се многу ретки.
- Горните хипофарингеални карциноми се почесто асоцирани со прекумерно пиење и пушење, додека долните, или посткрикоидните, со нутрициони дефициенции.
- Хипофаринксот се протега од горниот раб на хиоидната коска до долниот раб на крикоидната 'рскавица и во основа претставува мускуларна туба, која е поставена од орофаринксот до цервикалниот езофагус. Карциномите на хипофаринксот можат да потекнуваат од пириформниот синус, посткрикоидната регија и задниот и латералниот хипофарингеален сид.
- Речиси сите карциноми на хипофаринксот се мукозни планоцелуларни карциноми. Мултипни примарни тумори не се ретки.
- Клинички, карциномите на хипофаринксот се склони кон агресивност и демонстрираат природен тек, кој се карактеризира со дифузно локално ширење, рани метастази и релативно висок степен (процент) на ширење на далечина. Повеќе од 50% од пациентите со хипофарингеален карцином, во моментот на откривањето, имаат клинички позитивни вратни жлезди.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- Речиси сите хипофарингеални карциноми се епителијални по своето потекло, доминантно планоцелуларни карциноми, на кои можат да им претходат различни преканцерозни лезии.
- Ретки типови на хипофарингеални карциноми се базалоидните сквамоидни карциноми, spindle cell (пр. саркоматоидни) карциноми, ситноклеточни карциноми, недиференцирани карциноми од назофарингеален тип (пр. лимфоепителиоми) и карциноми на малите плункови жлезди.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата се поставува со испитување на регијата на главата и на вратот со ларингоскопија и фарингоскопија, правени во анестезија и со земање биопсија од примарниот тумор и хистопатолошки преглед на биоптичниот материјал. Присуството на метастатска аденопатија се утврдува со палпација и ултрасонографски преглед на вратот и со цитолошка обработка на позитивните лимфни јазли.

УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Компјутеризираната томографија и магнетната резонанца се дијагностички постапки со кои се проценува волуменот на туморот и се утврдува постоењето на инвазија на околните структури. КТ на градниот кош се предвидува во сите случаи на постоење на висок ризик од метастази во оваа регија. Поради релативно високиот ризик од симултани втори примарни неоплазми, можат да се прават бронхоскопија и езофагоскопија. Во време на поставување на дијагнозата, околу 60% од пациентите се со локално напредната болест со проширување во регионалните лимфни јазли. Серии од аутопсија покажуваат дека кај 60% од пациентите се присутни далечни метастази во речиси секој орган. Перзистентната или рекурентната локорегионална болест, како и далечното метастазирање, придонесуваат за лошата прогноза кај овие пациенти.
- Одредувањето на стадиумите означени според The American Joint Committee on Cancer (AJCC) се базира врз TNM класификацијата (1).

TNM дефиниции

Примарен тумор (T)

- TX: Примарен тумор не може да се процени
- T0: Нема доказ за примарен тумор
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Тумор ограничен на едно место на потекло* во хипофарингсот и има ≤ 2 cm во дијаметар
- T2: Туморот врши инвазија на повеќе од едно место на потекло* во хипофарингсот или на соседното место, или има >2 cm но ≤ 4 cm во дијаметар без фиксација на хемиларингсот
- T3: Туморот има >4 cm во најголемиот дијаметар или со фиксација на хемиларингсот
- T4a: Туморот врши инвазија на тироидната/крикоидната 'рскавица, хиоидната коска, тироидната жлезда, езофагус, или на мекото ткиво на централниот компартман, кој ги опфаќа преларингеалните мускули и поткожното масно ткиво
- T4b: Туморот врши инвазија на превертебралната фасција, ја опфаќа каротидната артерија, или ги засега медијастиналните структури

* Места на потекло на хипофарингсот се следниве:

- Фарингоезофагеален спој (пр. посткрикоидна површина), кој се протега од нивото на аритеноидните 'рскавици и сврзните превои до долната граница на крикоидната 'рскавица.
- Пириформен синус, кој се протега од фарингоепиглотичниот превод до горниот крај

на езофагусот, ограничен латерално со тироидната 'рскивица и медијално со површината на ариепиглотичниот превој и аритеноидната и крикоидната 'рскивица.

- Заден фарингеален сид, кој се протега од ниво на дното на валекулата до ниво на крикоаритеноидните споеви

Регионални лимфни јазли (N)

- NX: Регионални лимфни јазли не можат да се проценат
- N0: Нема метастаза во регионалните лимфни јазли
- N1: Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, ≤ 3 cm во најголемиот дијаметар
- N2: Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол, >3 cm но ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар, или во повеќе (мултипни) ипсилатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар, или во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
 - N2a: Метастаза во еден ипсилатерален лимфен јазол >3 cm но ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
 - N2b: Метастаза во повеќе (мултипни) ипсилатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
 - N2c: Метастаза во билатерални или контралатерални лимфни јазли, ≤ 6 cm во најголемиот дијаметар
- N3: Метастаза во лимфен јазол >6 cm во најголемиот дијаметар

Далечни метастази (M)

- MX: Далечни метастази не можат да се проценат
- M0: Нема далечни метастази
- M1: Далечни метастази

Табела 5. Групирање според AJCC стадиуми

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум II	T2	N0	M0
Стадиум III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадиум IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Стадиум IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	Кое било N	M0
Стадиум IVC	Кое било T	N3	M0
	Кое било T	Кое било N	M1

ПРЕГЛЕД НА МОЖНОСТИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Карциномите на хипофарингсот не предизвикуваат симптоми сè до доцните стадиуми на болеста. Поради тоа и поради високата инциденца на рани метастази, стапката на преживување од карциномите на хипофарингсот е најниска од сите други карциноми на главата и на вратот.
- Ниту еден поединечен тераписки режим не овозможува јасна предност во преживувањето над другите режими. И покрај тоа што во литературата се потенцираат различни тераписки опции, валидни компаративни студии се присутни во многу мал број извештаи.
- Освен за многу раниот стадиум (T1) на карцином во овој регион, третманот е примарно хируршки, вообичаено следен со постоперативна радиотерапија. Некои егзофитични карциноми на пириформниот синус во ран стадиум (T1 и T2), со мал волумен, можат успешно да се лекуваат само со зрачење. Кај пациентите во стадиум III и IV, треба да се примени комбиниран третман. Кога се користи заедно со хируршката терапија, радиотерапијата се применува обично постоперативно. Алтернативните стратегии со примена на неoadјувантната хемотерапија и радиотерапија можат да ја зголемат можноста за локална контрола при селектирани напреднати презентации до степен што се доближува до оној што се постигнува со ресекција и постоперативна радиотерапија. Покрај тоа, комбинираната хемотерапија и радиотерапија овозможуваат подобра контрола на туморот со орган-презервација отколку само радиотерапијата.

Стадиум I на карцином на хипофарингсот

- Освен кај многу раните (T1) карциноми во овој регион, третманот е примарно хируршки, вообичаено следен со постоперативна радиотерапија.
- Поради тоа што се клинички притаени до напреднатите стадиуми, многу невообичаено е овие тумори да се дијагностицираат во T1 N0 стадиумот. Во најголемиот број достапни ретроспективни студии, T1 N0 случаите претставуваат само 1-2%.
- При егзофитични T1 N0 лезии, лекувањето се спроведува само со радиотерапија.

Стандардни опции на третман

- Ларингофарингектомија и дисекција на вратот е најчесто користена терапија за хипофарингеалните карциноми. Радиотерапија со високи дози се применува на примарното место и на двете страни од вратот со ретрофарингеалните и латералните цервикални јазли.

Стадиум II на карцином на хипофарингсот

- Третманот е примарно хируршки, вообичаено следен со постоперативна радиотерапија.
- Поради тоа што се клинички притаени до напреднатите стадиуми, многу невообичаено е овие тумори да се дијагностицираат во T2 N0 стадиум.

Стандардни опции на третман

- Ларингофарингектомија и дисекција на вратот е најчесто користена терапија за карциномите на хипофарингсот. Кај T2 случаите, се применува постоперативна радиотерапија во комбинација со хируршка интервенција, заради подобрување на стапката на локалната контрола, која се постигнува само со хируршката интер-

венција. Постојат препораки за предоперативна радиотерапија, но сите што применуваат зрачење препорачуваат третман со висока доза на примарното место и на двете страни на вратот, за да се опфатат ретрофарингеалните и латералните цервикални јазли.

- Неоадјувантна хемотерапија, која според наодите во клиничките студии се користи за намалување на туморите и нивно приспособување за поуспешно лекување со хируршки третман или зрачење. Хемотерапијата се дава пред другите тераписки модалитети, па оттука и означувањето како неоадјувантна, за да се разликува од стандардната адјувантна терапија, која се применува по или во тек на терапијата со зрачење или по хируршкиот третман. Многу комбинации на лекови се употребувани во неоадјувантна хемотерапија. Неоадјувантна хемотерапија е често користена во третманот на пациентите со напредната болест, за подобрување на локорегионалната контрола или преживувањето, и покрај немањето податоци од рандомизирани, проспективни студии. Исто така, неоадјувантна хемотерапија се препорачува и за зголемување на орган-презервацијата. Во една проспективна рандомизирана студија на EORTC, компарирани се хируршка плус постоперативна радиотерапија со неоадјувантна хемотерапија (пр. cisplatin плус 5-флуороурацил), следена со зрачење кај пациентите со одговор. Локалниот и регионалниот неуспех биле слични во двете компарирани групи. И покрај тоа што средното преживување изнесувало 25 месеци во групата со непосреден хируршки третман и 44 месеци со индукциска хемотерапија ($P=0.006$), 5-годишниот период без болест и вкупното преживување биле исти. Функционално зачувување на ларинксот кај пациентите што примиле индукциска хемотерапија било постигнато кај 42% од случаите во тек на 3 години и 35% во тек на 5 години. Ваквите податоци не се потврдени со други студии во фаза III, но сугерираат дека зачувувањето на ларинксот е можно без загрозување на животот (**ннд-В**).

Стадиум III на карцином на хипофаринксот

- Водењето на пациентите од оваа група е комплексно и за воспоставување на оптимален режим на третман бара мултидисциплинарен пристап.
- Новите хируршки техники и реконструкции го намалиле морбидитетот асоциран со ресекцијата на овие тумори и речиси ја елиминирале потребата од реконструкции на повеќе нивоа.
- Кај овие пациенти има голема веројатност постоперативната радиотерапија да започне 3-4 недели по ресекцијата.

Стандардни опции на третман

- Комбинирана хирургија и радиотерапија, најчесто постоперативна, што претставува вообичаена форма на третман на пациентите во оваа група во САД.
- Неоадјувантна хемотерапија. Често се користи во третманот на пациентите со напредната болест за подобрување на локорегионалната контрола или преживувањето, и покрај немањето податоци од рандомизирани, проспективни студии. Исто така, неоадјувантна хемотерапија се препорачува и за зголемување на орган-презервацијата. Во една проспективна рандомизирана студија на EORTC, компарирани се хируршка плус постоперативна радиотерапија со неоадјувантна хемотерапија (пр. cisplatin плус 5-флуороурацил), следена со зрачење кај пациентите со одговор. Локалниот и регионалниот неуспех биле слични во двете компарирани групи. И покрај тоа што средното преживување изнесувало 25 месеци во групата со

непосреден хируршки третман и 44 месеци со индуциска хемотерапија ($P=0.006$), 5-годишниот период без болест и вкупното преживување биле исти. Функционално зачувување на ларингсот кај пациентите што примиле индуциска хемотерапија било постигнато кај 42% од случаите во тек на 3 години и 35% во тек на 5 години (**ннд-В**). За разлика од тоа, во една друга рандомизирана проспективна студија е најдено статистички значително поголемо преживување кај пациентите што примале хемотерапија (пр. cisplatin плус 5-FU), следено со ларингофарингектомија и постоперативна радиотерапија во споредба со хемотерапија и радиотерапија (**ннд-В**). И покрај тоа што во оваа студија не е анализирана орган-презервацијата, хемотерапијата во комбинација со радиотерапија без хируршки третман не би требало да се смета за стандард.

- Пациентите со стадиум III хипофарингеален карцином би требало да се третираат со комбинирана постоперативна, адјувантна радиотерапија и хемотерапија. Во една проспективна рандомизирана студија, постоперативна адјувантна радиотерапија е компарирана со комбинираната постоперативна адјувантна радиотерапија плус хемотерапија. Вкупното преживување ($P<0.01$) и преживувањето без присуство на болест (disease-free survival) ($P<0.02$) биле подобри во групата пациенти што примале радиотерапија плус хемотерапија (**ннд-В**). Во една друга студија, со конкомитантната администрација на хемотерапија и радиотерапија, постигната е подобрена презервација на примарното место, и покрај тоа што вкупното преживување не било подобро.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Други студии укажуваат дека хемотерапијата во комбинација со радиотерапија доведува до подобрувања кај пациентите со локално напредната болест. Во една метаанализа од 63 рандомизирани проспективни студии, објавени помеѓу 1965 и 1993 год., покажано е 8% зголемено апсолутно преживување кај пациентите што примале конкомитантно хемотерапија и радиотерапија (**ннд-В**). Пациентите што примале адјувантна или неоадјувантна хемотерапија немале зголемено преживување во однос на другата група. Цената, квалитетот на живот, и податоци за морбидитетот не се достапни; не постои стандарден режим; студиите се премногу хетерогени за да се обезбедат дефинитивни препораки. Резултатите од тековните студии можат дополнително да ја расветлат улогата на конкомитантната хемотерапија и радиотерапија во водењето на хипофарингеалните карциноми. Сè уште не се решени прашањата околу тоа која е најдобрата хемотерапија и кој е соодветниот пат за интегрирање на двата модалитета.

Стадиум IV на карцином на хипофарингсот

Ресектабилен карцином на хипофарингсот

- Водењето на пациентите со ресектабилен хипофарингеален карцином е комплексно и за воспоставување на оптимален режим на третман бара мултидисциплинарен пристап.
- Новите хируршки техники и реконструкции го намалиле морбидитетот асоциран со ресекцијата на овие тумори и речиси ја елиминирале потребата од мултистадиумски реконструкции.
- Кај овие пациенти има голема веројатност постоперативната радиотерапија да започне 3-4 недели по ресекцијата.

Стандардни опции на третман

- Комбинирана хирургија и радиотерапија, најчесто постоперативна, што претставува вообичаена форма на третман на пациентите во оваа група во САД.
- Неоадјувантна хемотерапија. Често се користи во третманот на пациентите со напредната болест за подобрување на локорегионалната контрола или преживувањето, и покрај немањето податоци од рандомизирани, проспективни студии. Исто така, неоадјувантна хемотерапија се препорачува и за зголемување на орган-презервацијата. Во една проспективна рандомизирана студија на EORTC, компарирани се хируршка плус постоперативна радиотерапија со неоадјувантна хемотерапија (пр. cisplatin плус 5-флуороурацил) следена со зрачење кај пациентите со одговор. Локалниот и регионалниот неуспех биле слични во двете компарирани групи. И покрај тоа што средното преживување изнесувало 25 месеци во групата со непосреден хируршки третман и 44 месеци со индукциска хемотерапија ($P=0.006$), 5-годишниот период без болест и вкупното преживување биле исти. Функционално зачувување на ларинксот кај пациентите што примиле индукциска хемотерапија било постигнато кај 42% од случаите во тек на 3 години и 35% во тек на 5 години (**ннд-В**). За разлика од тоа, во една друга рандомизирана проспективна студија е најдено статистички значително поголемо преживување кај пациентите што примале хемотерапија (пр. cisplatin плус 5-FU), следено со ларингофарингектомија и постоперативна радиотерапија во споредба со хемотерапија и радиотерапија (**ннд-В**). И покрај тоа што во оваа студија не е анализирана орган-презервацијата, хемотерапијата во комбинација со радиотерапија без хируршки третман не би требало да се смета за стандард.
- Пациентите со стадиум IV хипофарингеален карцином би требало да се третираат со комбинирана постоперативна, адјувантна радиотерапија и хемотерапија. Во една проспективна рандомизирана студија, постоперативна адјувантна радиотерапија е компарирана со комбинирана постоперативна адјувантна радиотерапија плус хемотерапија. Вкупното преживување ($P<0.01$) и преживувањето без болест (disease-free survival) ($P<0.02$) биле подобри во групата пациенти што примале радиотерапија плус хемотерапија (**ннд-В**). Во една друга студија, со конкомитантната администрација на хемотерапија и радиотерапија, постигната е подобрена резервација на примарното место, и покрај тоа што вкупното преживување не било подобро.

Нересектабилен карцином на хипофаринксот

Стандардни опции на третман

- Овие пациенти се кандидати за радиотерапија.
- Хемотерапија во комбинација со радиотерапија кај пациентите што имаат локална напредната болест. Во една рандомизирана студија, проектираното вкупно 3-годишно преживување кај пациентите со стадиум III или стадиум IV иноперабилна болест, кои биле зрачени со една фракција дневно со конкурентна примена на cisplatin, изнесувало 37% ($P=0.14$) (**ннд-В**).

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Треба да се смета на клиничките студии во кои е евалуирана хиперфракционирана радиотерапија, заедно со хемотерапија. Во една метаанализа од 63 рандомизирани проспективни студии, објавени помеѓу 1965 и 1993 год., покажано е 8% зголемено апсолутно преживување кај пациентите што примале конкомитантно хемотерапија и радиотерапија (**ннд-В**). Пациентите што примале адјувантна или неоадјувантна хемотерапија немале зголемено преживување во однос на другата

група. Цената, квалитетот на живот, и податоци за морбидитетот не се достапни; не постои стандарден режим; студиите се премногу хетерогени за да се обезбедат дефинитивни препораки. Резултатите од тековните студии можат дополнително да ја расветлат улогата на конкомитантната хемотерапија и радиотерапија во водењето на хипофарингеалните карциноми. Сè уште не се решени прашањата околу тоа која е најдобрата хемотерапија и кој е соодветниот пат за интегрирање на двата модалитета.

Рекурентен карцином на хипофаринксот

Стандардни опции на третман

- Хируршка ресекција доколку радиотерапијата не успее и доколку технички е можна.
- Радиотерапија, доколку претходно не е применета во куративни дози, кои оневозможуваат натамошен третман, ако хируршкиот третман не успее.
- Спасителна хирургија доколку е технички можно, кога хируршкиот третман не бил успешен.
- Хемотерапија за метастатска болест.

Радиотерапија

Дефинитивна РТ

- Примарен тумор и опсежна аденопатија: ≥ 70 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

Адјувантна РТ

- Примарен тумор: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со висок ризик: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
 - Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 31-46.
2. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial-EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 890-899.
3. Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas, Laryngoscope, 1997, 107(5):648-53.
4. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al.: Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report

- of a randomized trial, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 36(5):999-1004, 1996.
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group, Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer, *Lancet*, 355(9208):949-55, 2000.
 6. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al.: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer, *J.Clin.Oncol.*, 21(1):92-8, 2003.
1. **National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.**
 2. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно**
 3. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007 година**

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ

- Општи информации
- Хистолошка класификација
- Дијагноза
- Утврдување на стадиумот и проценка на ризикот
- Преглед на можностите за третман
- Референци

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

- Назофарингеалниот карцином во многу земји претставува ретко заболување. Неговата највисока фреквенција на јавување е во Кина и во земјите на Југоисточна Азија. Во САД секоја година се регистрираат 11.000 нови случаи на карцином на назофаринксот, од кои 8.000 мажи и 3.000 жени. Највисока инциденција на назофарингеалниот карцином во САД се забележува меѓу припадниците на жолтата раса, главно Кинези и Виетнамци и изнесува 10,8 на 100.000. Карциномите на назофаринксот покажуваат најголема склоност кон далечно метастазирање. Покрај тоа, назофарингеалните карциноми се со висок ризик од појава на локален рецидив по спроведување на дефинитивна радиотерапија кај локално напреднатата болест. Регионалните, пак, рецидиви не се вообичаени и се јавуваат кај 10 до 19% од пациентите. Радиотерапијата беше стандарден третман за сите стадиуми на оваа болест сè до раните деведесетти години кога податоците од истражувањата покажаа подобрување на преживувањето кај локално напреднатите тумори третирани со конкурентна радиотерапија и cisplatin.
- Стадиумот е прифатен како прогностички значаен, додека прогностичката сигнификантност на хистологијата останува и понатаму контроверзна. Неколку ретроспективни прегледи укажуваат дека локалната контрола и преживувањето се поврзани со хистолошките суптипови, додека други студии не покажале постоење на

поврзаност меѓу хистологијата и успехот во лекувањето.

- Главни прогностички фактори што негативно влијаат врз исходот на лекувањето се: големината на туморот, напреднат Т стадиум и инволвирани вратни јазли. Други фактори што се поврзани со намаленото преживување во некои, но не во сите студии се: возраста, нелимфоепителијална хистологија, долг период помеѓу биопсијата и иницирањето на зрачната терапија, намалена имуна функција при дијагностицирањето, некомплетна ексизија на инволвираните вратни јазли, бременост во текот на третманот, локорегионален релапс и титар на антитела на ЕБВ.
- Малите карциноми на назофарингсот се високо курабилни со зрачна терапија и покажуваат стапка на преживување од 80 до 90%. Умерено напреднатите лезии без клинички доказ за ширење во цервикалните лимфни јазли се често курабилни и покажуваат стапка на преживување од 50 до 70%. Пациентите со напреднати лезии, особено тие што се асоцирани со клинички позитивни цервикални лимфни јазли, инволвирани кранијални нерви и деструкција на коска, слабо се контролираат локално со зрачна терапија со или без хируршки третман и често развиваат далечни метастази, и покрај локалната контрола. И покрај тоа што најголемиот број рецидиви се сретнуваат во тек на 5 години од дијагностицирањето, релапс може да се јави и по подолги интервали. Инциденцата на вторите примарни малигнитети е помала отколку на другите места на главата и вратот.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- И покрај тоа што во назофарингсот можат да се појават голем број различни малигни тумори, во ова упатство се изнесуваат само планоцелуларните карциноми, од причини што водењето на другите многу варира во зависност од хистолошкиот наод.
- Поделбата на планоцелуларните карциноми на ова место ги вклучува: лимфоепителиомот (Schminke тумор); преодните (transitional cell) клеточни тумори, добар до низок степен на диференцираност; и кератинизирачки или некератинизирачки вариетети. Присуството на кератин е асоцирано со намалена локална контрола и преживување.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата на назофарингеалните карциноми се поставува со назофарингоскопија и земање биопсија од примарниот тумор.

УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Утврдувањето на стадиумот се врши со соодветен физикален преглед, назофарингоскопија, како и со компјутеризирана томографија и магнетна резонанца со кои се овозможува одредување на целосното проширување на процесот, а со цел тој да биде прецизно и правилно опфатен со зрачните полиња. Потребна е рендген граfiја на бели дробови и доколку постои ризик за белодробни метастази, потребно е и КТ на белите дробови.
- Стадиумот се определува според TNM класификацијата дизајнирана од American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1).

TNM дефиниции

Примарен тумор (Т)

- ТХ: Примарен тумор не може да се процени
 - Т0: Нема доказ за примарен тумор
 - Тis: Carcinoma in situ
 - Т1: Тумор ограничен на назофаринкс
 - Т2: Туморот проширен на меките ткива
 - Т2а: Туморот проширен на орофаринкс и/или назален простор без парафарингеална проширеност*
 - Т2б: Кој било тумор со парафарингеална проширеност*
 - Т3: Туморот врши инвазија на коскените структури и/или параназалните синуси
 - Т4: Тумор со интракранијална проширеност и/или засегање на кранијалните нерви, инфратемпоралната фоса, хипофаринкс, орбита, или мастикаторниот простор
- * Парафарингеална проширеност означува постеролатерална инфилтрација на туморот преку фарингобазиларната фасција.

Регионални лимфни јазли (N)

- NX: Регионални лимфни јазли не можат да се проценат
- N0: Нема метастаза во регионалните лимфни јазли
- N1: Унилатерална метастаза во лимфен јазол(и), ≤6 cm во најголемиот дијаметар, над супраклавикуларната фоса*
- N2: Билатерална метастаза во лимфен јазол(и), ≤6 cm во најголемиот дијаметар, над супраклавикуларната фоса*
- N3: Метастаза во лимфен јазол(и)* >6 cm и/или во супраклавикуларна фоса.
 - N3а: >6 cm
 - N3б: Проширеност во супраклавикуларната фоса **

* Лимфните јазли долж средната линија се сметаат за ипсилатерални јазли.

** Супраклавикуларната зона или фоса е релевантна со стадиумот на назофарингеалниот карцином и претставува триангуларна регија. Таа е дефинирана со 3 точки: (1) горниот раб на стерналниот крај на клавикулата, (2) горниот раб на латералниот крај на клавикулата, и (3) точката каде што вратот се спојува со рамото. Сите случаи со лимфни јазли (целосно или делумно) во фосата се сметаат за N3б.

Далечни метастази (M)

- МХ: Далечни метастази не можат да се проценат
- М0: Нема далечни метастази
- М1: Далечни метастази

Табела 6. Групирање според AJCC стадиуми

Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум IIA	T2a	N0	M0
Стадиум IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0

Стадиум III	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Стадиум IVA	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Стадиум IVB	T4	N2	M0
Стадиум IVB	Кое било T	N3	M0
Стадиум IVC	Кое било T	Кое било N	M1

ПРЕГЛЕД НА МОЖНОСТИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Зрачна терапија со високи дози претставува примарен третман на назофарингеалните карциноми, за местото на примарниот тумор и вратот.
- Хируршкиот третман, кога е можен, е обично резервиран при јазлите што не се повлекуваат по зрачењето или јазлите што повторно се појавиле по комплетниот клинички одговор.
- Дозата на зрачната терапија и границите на полето се одредуваат индивидуално, во зависност од локализацијата и големината на примарниот тумор и лимфните јазли.
- При пролонгирана администрација на зрачна терапија се регистрира значајно намалување на локалната контрола, па секогаш кога е тоа можно, пролонгираната стандардна терапија треба да се одбегнува.

Стадиум I на карцином на назофаринксот

Стандардни опции на третман

- Зрачна терапија со високи дози на местото на примарниот тумор и профилатичка зрачна терапија на јазлите

Стадиум II на карцином на назофаринксот

Стандардни опции на третман

- Хеморадиотерапија (**ннд-D**).
- Зрачна терапија со високи дози на местото на примарниот тумор и профилатичка зрачна терапија на јазлите.

Стадиум III на карцином на назофаринксот

Стандардни опции на третман

- Хеморадиотерапија.
- Високи дози или суперфракционирана зрачна терапија на местото на примарниот тумор и билатералните вратни јазли, кои се клинички позитивни.
- Вратна дисекција може да биде индицирана при перзистентни или рекурентни јазли доколку местото на примарниот тумор се контролира.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Неоадјувантна хемотерапија, која според наодите во клиничките студии се користи за намалување на туморите и нивно приспособување за поуспешно лекување со зрачење. Хемотерапијата се дава пред другите тераписки модалитети, па оттука и означувањето како неоадјувантна, за да се разликува од стандардната адјувантна терапија, која се применува по или во тек на терапијата со зрачење или по хируршкиот третман. Многу комбинации на лекови се употребувани во неоадјувантна хемотерапија. Во две рандомизирани проспективни студии се компарирани комбинираната хемотерапија (cisplatin, epirubicin и блеомицин или cisplatin плус 5-флуороурацил) плус зрачна терапија со само зрачната терапија (**ннд-В**). И покрај тоа што преживувањето без болест (disease-free survival) било подобро во групата што примала хемотерапија во двете групи, подобрување на вкупното преживување е регистрирано само во меѓугрупата во која хемотерапија со cisplatin е давана конкурентно.
- Клиничките студии за напреднати тумори во кои се евалуира употребата на хемотерапија пред зрачната терапија, конкомитантно со зрачна терапија, или како адјувантна терапија по зрачната терапија, треба да се имаат предвид.

Стадиум IV на карцином на назофарингсот

Стандардни опции на третман

- Хеморадиотерапија.
- Висока доза или суперфракционирана зрачна терапија на местото на примарниот тумор и билатералните лимфни јазли, кои се клинички позитивни.
- Вратна дисекција треба да биде резервирана за перзистентните или рекурентните јазли.
- Хемотерапија за пациентите во стадиум IVC.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Неоадјувантна хемотерапија, која според наодите во клиничките студии се користи за намалување на туморите и нивно приспособување за поуспешно лекување со зрачење. Хемотерапијата се дава пред другите тераписки модалитети, па оттука и означувањето како неоадјувантна, за да се разликува од стандардната адјувантна терапија, која се применува по или во тек на терапијата со зрачење или по хируршкиот третман. Многу комбинации на лекови се употребувани во неоадјувантната хемотерапија. Во три рандомизирани проспективни студии се компарирани комбинираната хемотерапија (cisplatin, epirubicin и блеомицин или cisplatin плус 5-флуороурацил) плус зрачна терапија со само зрачната терапија (**ннд-В**). И покрај тоа што преживувањето без болест (disease-free survival) било подобро во групата што примала хемотерапија во двете групи, подобрување на вкупното преживување е регистрирано само во меѓугрупата во која хемотерапија со cisplatin е давана конкурентно.
- Клиничките студии за напреднати тумори во кои се евалуира употребата на хемотерапија пред зрачната терапија, конкомитантно со зрачна терапија, или како адјувантна терапија по зрачната терапија, треба да се имаат предвид.
- Нови радијациски тераписки техники како што е интензитет-модулираната зрачна терапија.

Рекурентен назофарингеален карцином

Стандардни опции на третман

- Селектирани пациенти можат повторно да се третираат со надворешно зрачење, со умерени дози со употреба на ограничени зрачни полиња и интракавитарна или интерстицијална ирадијација на местото на рекурентниот тумор.
- Кај високо селектирани пациенти, хируршка ресекција на рекурентните лезии.
- Хемотерапија, доколку пациентот има метастази или локален рецидив, која веќе не одговара на хируршката или зрачната терапија.

Опции на третман, кои се во тек на клиничка евалуација

- Треба да се земат предвид клиничките студии во кои се евалуираат хемотерапија и интерферон.

Радиотерапија

Дефинитивна РТ

- Примарен тумор и опсежна аденопатија:
- 70 Gy (2 Gy/ден) ± брахитерапија
- Врат
- Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Pharynx (including base of tongue, soft palate and uvula). In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 31-46.
2. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma, J Clin Oncol, 2000, 18(10):2040-5.
3. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099, J Clin Oncol, 1998, 16(4):1310-7.
4. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group, VUMCA I trial, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35(3):463-9.
5. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group, J Clin Oncol, 2005, 23(28):6966-75.

1. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно
3. Предвидено следно ажурирање во февруари 2007

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМИ НА НОСНАТА ПРАЗНИНА И ПАРАНАЗАЛНИТЕ СИНУСИ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиуми
- ▶ Третман
- ▶ Хемотерапија и радиотерапија
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Малигните тумори со потекло од параназалните синуси се ретки и многу често се асимптоматски сè до доцниот период во текот на болеста. Инциденцата на овие карциноми во САД изнесува 1 на 100.000 годишно. Годишно во САД се регистрираат околу 1.000 нови случаи и тие претставуваат само 0,5% од вкупниот број нови случаи на малигни заболувања. Средната возраст на јавување е 60 години. Најчестиот хистолошки тип е планоцелуларниот карцином, но се јавуваат и саркоми, лимфоми, аденокарциноми, карциноми со потекло од малите саливарни жлезди и естезионевробластоми. Локорегионалната контрола и инциденцата на далечните метастази зависат од големината на примарниот тумор (Т-стадиумот) и од неговата хистологија.
- Карциномите на параназалните синуси и носната празнина најчесто почнуваат од клетките на орофарингсот, а поретко од меланоцитите кога се нарекуваат меланомом. Ако карциномот започне од мускулното и сврзното ткиво, се вика сарком. Друг тип карцином, кој започнува од овие ткива и се карактеризира со бавен раст, се вика папилом. Во параназалните синуси и носната празнина може да се јави и гранулом, кој предизвикува пропаѓање на ткивото околу него.

ДИЈАГНОЗА

- Докторот треба да размисли за карциномот на параназалните синуси и носната празнина при јавување на некои од следниве симптоми:
 - Нејасна блокада на синусите;
 - Инфекција на синусите;
 - Крварење од носот;
 - Оток или сор во носот, кој не заздравува;
 - Честа главоболка или болка во синусите;
 - Оток или други проблеми со очите;

- Болка во забите на горната вилица;
- Нарушување на соодветноста на забната протеза.
- Сите неоплазми, кои во својот ран стадиум се асимптоматски, се дијагностицираат при рутинска назална полипектомија, или за време на ендоскопска назална процедура. Потврдувањето на дијагнозата се врши со хистопатолошки преглед на биоптичниот или оперативниот материјал.
- Може да се користи и КТ-скен и МРИ-скен дијагностика.

СТАДИУМИ

Стадиуми на карцином во максиларниот синус

- Стадиум 0
 - Во стадиум 0, карциномот се наоѓа само во максиларниот синус. Стадиум 0 е carcinoma in situ.
- Стадиум I
 - Во стадиум I, карциномот се наоѓа во мукозната мембрана на максиларниот синус.
- Стадиум II
 - Во стадиум II, карциномот се шири во коската околу максиларниот синус, вклучувајќи го и покривот на носот, но не и коскениот ткиво зад максиларниот синус, врз базата на черепот.
- Стадиум III
 - Во стадиум III, карциномот се наоѓа на некое од следниве места: задниот коскен ѕид на максиларниот синус, поткожното ткиво, очните дупки, базата на черепот или етмоидалниот синус.
 - Карциномот се наоѓа во еден лимфен јазол на истата страна од вратот каде што е карциномот. Големината на лимфниот јазол е 3 cm или помалку и карциномот исто така се наоѓа на некое од следниве места: максиларниот синус, коскениот ткиво околу максиларниот синус, поткожното ткиво, очните дупки, базата на черепот или етмоидалниот синус.
- Стадиум IV
 - Стадиум IV е поделен на стадиум IVA, IVB и IVC.
 - Стадиум IVA
 - Во стадиум IVA, карциномот се шири во еден од лимфните јазли од истата страна на вратот и лимфниот јазол е поголем од 3 cm, но помал од 6 cm или карциномот се шири на повеќе од 1 лимфен јазол на која било страна од вратот и сите лимфни јазли се 6 cm или помали и карциномот се наоѓа на кое било од следниве места: предна страна на очите, кожата на образите, базата на черепот, зад вилицата, коскениот ткиво помеѓу очите, сфеноидалниот или фронталниот синус.
 - Стадиум IVB
 - Во стадиум IVB карциномот се шири во еден или повеќе лимфни јазли, кои се поголеми од 6 cm или зад очите, во мозокот, базата и средните партии на черепот, нервите на главата, во горните делови на грлото, кои се наоѓаат зад носот и карциномот може да се најде во еден или повеќе лимфни јазли.
 - Стадиум IVC
 - Во стадиум IVC карциномот се шири во другите делови на телото.

Стадиуми на карцином во носната празнина и етмоидалниот синус

- Стадиум 0
 - Во стадиум 0, карциномот се наоѓа само во носната празнина или етмоидалниот синус. Стадиум 0 е carcinoma in situ.
- Стадиум I
 - Во стадиум I карциномот се наоѓа само во една ареа (било во носната празнина или во етмоидалниот синус) и може да се шири во коскениот ткиво.
- Стадиум II
 - Во стадиум II карциномот се наоѓа во две ареи (било во носната празнина или во етмоидалниот синус) и се шири во коскениот ткиво.
- Стадиум III
 - Во стадиум III карциномот се наоѓа во едно од следниве места: очните дупки, максиларниот синус, покривот на усната празнина или коскениот ткиво помеѓу очите.
- Стадиум IV
 - Стадиум IV е поделен на стадиум IVA, IVB и IVC.
 - Стадиум IVA
 - Во стадиум IVA, карциномот се шири на еден лимфен јазол од истата страна на вратот и лимфниот јазол е поголем од 3 cm, но помал од 6 cm или карциномот се шири на повеќе од 1 лимфен јазол од која било страна на вратот и сите лимфни јазли се 6 cm или помали или карциномот може да се најде во едно од следниве места: носна празнина или етмоидален синус, очните дупки, максиларниот синус, покривот на усната празнина и коскениот ткиво помеѓу очите или карциномот се наоѓа во еден или повеќе лимфни јазли на вратот и лимфните јазли се 6 cm или помали и карциномот се наоѓа на едно од следниве места: предната страна на очите, кожата на носот или образите, предниот дел на черепот, базата на черепот, сфеноидалниот или фронталниот синус.
 - Во стадиум IVB, карциномот се наоѓа на едно од следниве места: зад очите, мозочното ткиво, средните делови на черепот, нервите на главата, горните делови на грлото, кои се наоѓаат зад носот и базата на черепот. Карциномот може да се најде и во еден или повеќе лимфни јазли или карциномот се наоѓа во лимфен јазол, кој е поголем од 6 cm.
 - Стадиум IVC
 - Во стадиум IVC, карциномот се шири во другите делови на телото.

Рекурентен карцином

- Рекурентен карцином е оној што повторно се јавува по третманот. Тој може да се јави во параназалните синуси, носната празнина или во други делови на организмот.

ТРЕТМАН

- Третманот на карциномот на параназалните синуси и носната празнина зависи од стадиумот на болеста. Се користат три типа третман:
 - Хируршка интервенција;
 - Радиотерапија;
 - Хемотерапија.
- Поради тоа што параназалните синуси и носната празнина учествуваат во гово-

рот и дишењето, потребни се специјални мерки за отстранување на несаканите ефекти од интервенцијата врз карциномот. Тоа бара мултидисциплинарен пристап и консултација со доктори од различни специјалности за да се обезбеди најдобар третман. Вежбањето од медицинскиот персонал може да помогне во побрзо закрепнување на пациентот. Пациентот може да има потреба од пластична хирургија доколку се отстрани голем дел од коскеното ткиво околу параназалните синуси и носната празнина.

Третман по стадиуми на болеста

- Третманот на карциномот на параназалните синуси и носната празнина зависи од стадиумот на болеста, возраста на пациентот и општата здравствена состојба.
- Врз основа на резултатите од поранешни студии може да се размисли за стандарден третман или да се охрабри пациентот за учество во клиничка студија.

Стадиум I на карцином на параназалните синуси и носната празнина

- Третманот зависи од типот на карциномот и од местото каде што се наоѓа.
- Карцином во максиларните синуси треба да се отстрани хируршки. Радиотерапија може да се спроведе по хируршката интервенција.
- За карцином во етмоидалниот синус, третманот може да биде:
 - Радиотерапија, ако карциномот не може хируршки да се отстрани.
 - Хируршка интервенција по која следува радиотерапија.
- За карцином во сфеноидалниот синус, третманот е ист како и за назофарингеален карцином, односно радиотерапија со или без хемотерапија.
- За карцином во носната празнина, третманот е хируршка интервенција, радиотерапија или двете.
- Ако карциномот е папилом, третманот треба да биде хируршка интервенција. Ако карциномот повторно се појави по интервенцијата, треба да се изведе нова хируршка интервенција или радиотерапија.
- Ако карциномот е меланом или сарком, третманот е најчесто хируршки. За некои типови сарком, треба да се спроведе комбинација од хируршки третман, радиотерапија и хемотерапија.
- За карцином во носната празнина, терапијата е хируршка или радијациона.

Стадиум II на карцином на параназалните синуси и носната празнина

- Третманот зависи од типот на карциномот и од местото каде што се наоѓа.
- Ако карциномот е во максиларниот синус, третманот треба да биде хируршки. Радиотерапија се дава пред или по хируршката интервенција.
- Ако карциномот е во етмоидалниот синус, третманот може да биде:
 - Надворешно зрачење
 - Хируршка интервенција по која следува радиотерапија.
- Ако карциномот е во сфеноидалниот синус, терапијата е иста како кај карциномот на назофаринкс, односно радиотерапија со или без хируршка интервенција.
- Ако карциномот е папилом, терапијата треба да биде хируршка интервенција. Ако карциномот повторно се појави по интервенцијата, треба да се изведе нова хируршка интервенција или радиотерапија.
- Ако карциномот е меланом или сарком, третманот е најчесто хируршки. За некои типови сарком, треба да се спроведе комбинација од хируршки третман, радиотерапија и хемотерапија.

- Ако карциномот е гранулом, третманот треба да биде радиотерапија.
- За карцином во носната празнина, терапијата е хируршка или радијациона.

Стадиум III на карцином на параназалните синуси и носната празнина

- Третманот зависи од типот на карциномот и од местото каде што се наоѓа.
- Ако карциномот е во максиларниот синус, третманот треба да биде еден од следниве:
 - Хируршка интервенција за отстранување на карциномот. Радијационата терапија се дава пред или по хируршката интервенција;
 - Клинички испитувања на специјални видови радиотерапија дадени пред или по хируршката интервенција.
- Ако карциномот е во етмоидалниот синус, третманот може да биде:
 - Хируршка интервенција по која следува радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија пред или по радијационата терапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија по хируршката интервенција или по комбиниран третман.
- Ако карциномот е во сфеноидалниот синус, терапијата е иста како кај карциномот на назофарингсот, односно радиотерапија со или без хируршка интервенција.
- Ако карциномот е во носната празнина, се препорачува еден од следниве третмани:
 - Хируршка интервенција;
 - Радиотерапија со или без хемотерапија;
 - Хируршка интервенција плус радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија пред хируршката интервенција или радијационата терапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија по хируршката интервенција или по комбиниран третман.
- Ако карциномот е папилом, терапијата може да биде хируршка интервенција. Ако карциномот повторно се појави по интервенцијата, треба да се изведе нова хируршка интервенција или радиотерапија.
- Ако карциномот е меланома или сарком, третманот може да биде хируршки. Радиотерапија се применува ако карциномот не може да се отстрани хируршки. За некои типови сарком, треба да се спроведе комбинација од хируршки третман, радиотерапија и хемотерапија.
- Ако карциномот е гранулом, третманот треба да биде радиотерапија.
- За карцином во носната празнина, треба да се спроведе еден од следните третмани:
 - Надворешно зрачење или брахитерапија;
 - Хируршка интервенција ако карциномот повторно се јавува по третманот;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија по хируршката интервенција или комбиниран третман.

Стадиум IV на карцином на параназалните синуси и носната празнина

- Третманот зависи од типот на карциномот и од местото каде што се наоѓа.
- Ако карциномот е во максиларниот синус, третманот треба да биде еден од следниве:
 - Радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата;
 - Клинички испитувања со давање на радиотерапија.
- Ако карциномот е во етмоидалниот синус, третманот може да биде:
 - Хируршка интервенција по која следува радиотерапија;
 - Радиотерапија по која следува хируршка интервенција;
 - Хемотерапија и радиотерапија давани истовремено;
 - Клинички испитувања со давање хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата.
- Ако карциномот е во сфеноидалниот синус, терапијата е иста како кај карцином на назофаринкс:
 - Радиотерапија со или без хемотерапија;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата.
- Ако карциномот е во носната празнина, се препорачува еден од следниве третмани:
 - Хируршка интервенција;
 - Радиотерапија со или без хемотерапија;
 - Хируршка интервенција плус радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата;
- Ако карциномот е папилом, третманот може да биде еден од следниве:
 - Хируршка интервенција. Ако карциномот повторно се појави по интервенцијата, треба да се изведе нова хируршка интервенција или радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата;
- Ако карциномот е меланома или сарком, третманот може да биде еден од следните:
 - Хируршка интервенција;
 - Радиотерапија;
 - Хемотерапија;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата;
- Ако карциномот е гранулом, третманот може да биде еден од следниве:
 - Радиотерапија;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата;
- Ако карциномот е во носната празнина, треба да се спроведе еден од следниве третмани:
 - Надворешно зрачење или брахитерапија;
 - Хируршка интервенција ако карциномот повторно се јавува по третманот;
 - Клинички испитувања со давање на хемотерапија пред хируршката интервенција или радиотерапијата.

Рекурентен карцином на параназалните синуси и носната празнина

- Третманот зависи од типот на карциномот, од местото каде што се наоѓа и од типот на третманот што пациентот го примал претходно.
- Ако карциномот е во максиларниот синус, третманот треба да биде еден од следниве:
 - Радиотерапија сама или по екстензивна хируршка интервенција (ако е преземена ограничена хируршка интервенција при примарниот карцином);
 - Хируршка интервенција (ако радиотерапијата била применета во лекувањето на примарниот карцином);
 - Хемотерапија. Клинички испитувања со тестирање на нови лекови.
- Ако карциномот е во етмоидалниот синус, третманот може да биде:
 - Радиотерапија сама или по екстензивна хируршка интервенција (ако е преземена ограничена хируршка интервенција при примарниот карцином);
 - Хируршка интервенција (ако радиотерапијата била применета во лекувањето на примарниот карцином);
 - Хемотерапија. Клинички испитувања со тестирање на нови лекови.
- Ако карциномот е во сфеноидалниот синус, терапијата може да биде радиотерапија. Хемотерапија се дава ако радиотерапијата нема ефект.
- Ако карциномот е во носната празнина, третманот може да биде еден од следниве:
 - Радиотерапија сама или по екстензивна хируршка интервенција (ако е преземена ограничена хируршка интервенција при примарниот карцином);
 - Хируршка интервенција (ако радиотерапија била применета во лекувањето на примарниот карцином);
 - Хемотерапија. Клинички испитувања со тестирање на нови лекови.
- Ако карциномот е папиллом, третманот може да биде хируршка интервенција. Ако карциномот повторно се појави по интервенцијата, треба да се изведе нова хируршка интервенција или радиотерапија;
- Ако карциномот е меланома или сарком, третманот може да биде хируршка интервенција или хемотерапија.
- Ако карциномот е гранулом, третманот може да биде радиотерапија.
- Ако карциномот е во носната празнина, треба да се спроведе еден од следниве третмани:
 - Хируршка интервенција (ако радиотерапијата била применета во лекувањето на примарниот карцином);
 - Радиотерапија сама или по екстензивна хируршка интервенција (ако во третманот на примарниот карцином била преземена ограничена хируршка интервенција).

Радиотерапија

Дефинитивна РТ

- Примарен тумор и опсежна аденопатија: ≥ 66 Gy (2 Gy/ден) со телетерапија ≥ 50 Gy + брахитерапија
- Врат: региони со низок ризик ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

Адјувантна РТ

- Примарен тумор: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)
- Врат
 - Региони со висок ризик: ≥ 60 Gy (2 Gy/ден)

- Региони со низок ризик: ≥ 50 Gy (2 Gy/ден)

СЛЕДЕЊЕ

1. Физикален преглед се изведува еднаш на 1 до 3 месеци во текот на првата година, еднаш на 2 до 4 месеци во текот на втората година, еднаш на 4 до 6 месеци од третата до петтата година и понатаму на 6 до 12 месеци.
2. Рендгенграфија на белите дробови се прави доколку е клинички индицирана. КТ или магнетна резонанца на параназалните синуси се изведува доколку постои сомневање за појава на локален рецидив. Доколку е потребно, се прават и ендоскопски испитувања со биопсија. Евалуација на тироидната функција кај пациенти што примале радиотерапија на вратот се препорачува да се врши на секоја прва, втора и петта година.

РЕФЕРЕНЦИ

1. NCI. National Cancer Institute-Cancer Topics, www.cancer.gov/cancer_information, last update 19.07.2005.
2. ESMO-European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations., www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm, last update December 2004. .
3. NCCN Physician Guidelines Index, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, last update 19.12.2005.

1. Упатството треба да се ажурира на 2 години.
2. Предвидено следно ажурирање до февруари 2008 година.

ХЕМОТЕРАПИСКИ РЕЖИМИ

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА ЛАРИНКСОТ⁶

- Cisplatin, 100 mg/m² во ден 1, администриран како интравенозен болус, или како инфузија со траење од 1 час.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 5, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 3 до 4 недели. По остварување на 2 циклуса, се врши ендоскопска евалуација на одговорот на третманот и третиот циклус се администрира само кај оние пациенти кај кои постои комплетен или парцијален одговор на туморот, без знаци на проширување на болеста во вратните лимфни јазли. Кај овие пациенти, по остварување на третиот циклус на хемотерапија, се продолжува со радиотерапија. Кај пациентите што покажале помалку од парцијален одговор на лекувањето или проширување на болеста во лимфните јазли на вратот, се пристапува кон тотална ларингектомија следена со постоперативна радиотерапија.

⁶ Референца 1,2

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА ХИПОФАРИНКСОТ⁷

- Cisplatin, 100 mg/m² во ден 1, администриран како интравенозен болус, или како инфузија во траење од 1 час.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 5, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 3 до 4 недели. По остварување на 2 циклуса, се врши ендоскопска евалуација на одговорот на третманот и третиот циклус се администрира само кај оние пациенти кај кои постои комплетен или парцијален одговор на туморот без знаци на проширување на болеста во вратните лимфни јазли. Кај овие пациенти, по остварување на третиот циклус на хемотерапија, се продолжува со радиотерапија. Кај пациентите што покажале помалку од парцијален одговор на лекувањето или проширување на болеста во лимфните јазли на вратот, се пристапува кон тотална ларингектомија следена со постоперативна радиотерапија.

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА ОРОФАРИНКСОТ⁸ (ФУСНОТИТЕ НЕ СЕ ПОДРЕДЕНИ ПО БРОЈ)

- Cisplatin, 100 mg/m² во ден 1, администриран во инфузија со траење од 1 час.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 5, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 21 ден. Се остваруваат три циклуси. Три недели по остварувањето на третиот циклус се пристапува кон започнување на радиотерапијата.

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ⁹

- Cisplatin, 100 mg/m² во ден 1, администриран во инфузија со траење од 1 час.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 3, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 4 недели. Се остваруваат два циклуса. Се продолжува со радиотерапија.

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ¹⁰

- Cisplatin, 80 mg/m² во ден 1, администриран во инфузија со траење од 1 час.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 4, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 4 недели. Се остваруваат три циклуси. Се продолжува со радиотерапија.

7 Референца 3

8 Референца 4

9 Референца 5

10 Референца 6

НЕОАДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ НАПРЕДНАТИ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ¹¹

- Cisplatin, 100 mg/m² во ден 1, администриран во вид на инфузија со траење од 15 минути.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 1 до 5, администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Циклусите се повторуваат во растојание од 3 недели. Се остваруваат три циклуси. Се продолжува со радиотерапија.

КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ НАПРЕДНАТИ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ¹²

- Cisplatin, 100 mg/m² во деновите 1, 22, 43 од курсот на радиотерапија, администриран како инфузија со траење од 1 час.

КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ НАПРЕДНАТИ КАРЦИНОМИ НА ОРОФАРИНКСОТ¹³

- Carboplatin, 70 mg/m² во деновите од 1 до 4 администриран како куса инфузија.
- 5-FU, 600 mg/m² во деновите од 1 до 4 администриран како 24-часовна континуирана инфузија.
- Се повторуваат 3 вакви циклуси во текот на радиотерапијата.

КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ¹⁴

- Cisplatin, 40 mg/m² во деновите 1, 22, 43 од курсот на радиотерапија, администриран како инфузија со траење од 1 час.

КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ¹⁵

- Cisplatin, 100 mg/m² во деновите 1, 22, 43 од курсот на радиотерапија, администриран како инфузија со траење од 1 час.
- Потоа следуваат:
- Cisplatin, 80 mg/m² во деновите 71, 99, 127 администриран како инфузија со траење од 2 часа.
- 5-FU, 1000 mg/m² во деновите од 71-74, од 99-102 и од 127-130 администриран како 24-часовна континуирана инфузија.

КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМ НА НАЗОФАРИНКСОТ¹⁶

- Cisplatin, 20 mg/m² во деновите од 1 до 4, администриран како 24-часовна контину-

11 Референца 7

12 Референца 8

13 Референца 9

14 Референца 10

15 Референца 6

16 Референца 11

ирана инфузија во текот на неделите од 1 до 5 на радиотерапијата.

- 5-FU, 400 mg/m² во деновите од 1 до 4, администриран како 24-часовна континуирана инфузија во текот на неделите од 1 до 5 на радиотерапијата.

МОНОХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ РЕКУРЕНТНА ИЛИ МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ¹⁷

- Methotrexate 40-60 mg/m² еднаш неделно, администриран како куса инфузија.

МОНОХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ РЕКУРЕНТНА БОЛЕСТ¹⁸

- Docetaxel 40 mg/m² еднаш неделно, администриран како инфузија со траење од 1 час.

МОНОХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ¹⁹

- Docetaxel 40 mg/m² во ден 1, администриран како инфузија со траење од 1 час.
- Се повторува на 3 недели.

ПОСТОПЕРАТИВНА КОНКУРЕНТНА ХЕМОРАДИОТЕРАПИЈА КАЈ КАРЦИНОМИ НА УСНАТА ПРАЗНИНА, ОРОФАРИНКСОТ, ЛАРИНКСОТ И ХИПОФАРИНКСОТ²⁰

- Cisplatin, 100 mg/m² во деновите 1, 22, 43 од курсот на радиотерапија, администриран како инфузија со траење од 1 час.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349 (22): 2091-8, 2003.
2. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991;324:1685-90.
3. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial-EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 890-899.
4. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). Br J Cancer. 2000; 83 (12): 1594-8.
5. Teo Pm, Chan At, Lee Wy, Et Al.: Enhancement of local control in locally advanced node-positive nasopharyngeal carcinoma by adjunctive chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43 (2): 261-71, 1999.
6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemotherapy versus radiotherapy in patients

17 Референца 12,13

18 Референца 14

19 Референца 15

20 Референца 16,17

- with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099, *J Clin Oncol*, 1998, 16(4):1310-7.
7. Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12 (2): 385-95, 1994.
 8. Adelstein DJ, Li Y, Adams GI, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 92-98.
 9. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Et Al.: randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91 (24): 2081-6, 1999.
 10. Chan At, Teo Pm, Ngan Rk, Et Al.: Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20 (8): 2038-44, 2002.
 11. Lin J-C, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY.. Phase III study of cocurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 631-637.
 12. Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lerner HJ, Engstrom PF and Horton J. A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin and cisplatin in head and neck cancer. *Cancer* 1985; 56:432-442.
 13. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1245-1251.
 14. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L et al. Results of a randomized phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2071-2076.
 15. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1999; 81: 457-462.
 16. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med*. 2004; 350: 1937-1944.
 17. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med*. 2004; 350: 1945-1952.
1. **ESMO-European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations., www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm, last update December 2004.**
 2. **National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov, last update November 2005.**
 3. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 4. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007.**

**ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И
СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ
БЕЛОДРОБНИ ТУМОРИ**

НЕМИКРОЦЕЛУЛАРЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Клинички и оперативни стадиуми
- ▶ Третман
- ▶ Принципи на хемотерапија кај немикроцелуларниот белодробен карцином
- ▶ Принципи на радиотерапија кај немикроцелуларниот белодробен карцином
- ▶ Мултидисциплинарен тим, следење, палијативна нега и симптоматско лечење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Белодробниот карцином е водечка причина за смртност кај обата пола во Северна Америка. Новооткриени случаи на белодробен карцином -немикроцелуларен NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) и микроцелуларен SCLC (Small Cell Lung Cancer) во 2005 година имало 172.570, а смртни случаи 163.510. Само 14% од болните се живи по 5 години од поставување на дијагнозата. Во Европската заедница инциденцата на оваа болест е 52.5/100.000 годишно, со морталитет од 48.7/100 000. Кај мажите тие стапки се движат од 82.5 и 77/100.000, а кај жените 23.9 и 22.3/100.000. Примарниот ризик-фактор за појава на овој карцином е пушењето, кое се смета за главна причина во 85% од заболените. Ризикот се зголемува со бројот на дневно испушени цигари и со должината на пушачкиот стаж. Пасивните пушачи, исто така, имаат зголемен релативен ризик за појава на белодробен карцином. Останатите ризик-фактори за појава на ова заболување се: радон гас ослободен со распаѓање на Radium 226, изложеност на азбест, фамилијарна историја и др.
- Немикроцелуларниот белодробен карцином зазема 80% од сите новодијагностицирани случаи на белодробен карцином.
- Немикроцелуларниот белодробен карцином претставува хетерогена група според хистолошките карактеристики. Најчесто застапени се три групи, и тоа: планоцелуларен, аденокарцином и крупноклеточен. Овие хистологии обично се класифицираат заедно како немикроцелуларен белодробен карцином затоа што пристапот за дијагноза, стејџинг, прогноза и третман се слични. (Табела 1.)
- Аденокарциномот е најчест хистолошки тип меѓу непушачи.
- Сигнификантно значајни добри прогностички фактори кај оваа болест се: ран стадиум на болеста, добар работен капацитет според **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)** 0, 1 и 2, загуба на телесната тежина помалку од 5% и женски пол. Годишните и хистолошкиот поттип имаат мало прогностичко значење.²

ДИЈАГНОЗА

- Обична рендгенграфија на белодробие се препорачува кај сите болни, кои се иследуваат за можност од постоење на белодробен карцином (**ннд-D**).
- Компјутерска томографија (Computed Tomography) со контраст на градниот кош и абдоменот се препорачува кај сите болни кај кои постои сомнение за белодробен карцином по сомнителниот наод на обична рендгенграфија. Се прави пред другите дијагностички постапки, вклучително и пред бронхоскопијата. Добиените резултати служат како водич за понатамошните иследувања, кои во најголем број случаи ќе ги дадат дијагнозата и стејџингот на болеста (**ннд-A**). Со пресеците КТ-скенот треба да ги опфати градниот кош и горниот дел на абдоменот, поточно црниот дроб и надбубрежните ложи. Резултатот од КТ-скенот е подложен на варијации во зависност од различните техники и се карактеризира со висока сензитивност (89-100%), ниска специфичност (56-63%) и има слаба прогностичка вредност (60-100%).
- **За Neo-SPECT-СКЕН** испитување треба да се размисли кај пациенти со солитарни пулмонални нодули. Обично е потребна хистолошка потврда на дијагнозата.
- PET (Positron Emission Tomography)²¹ скенот може да се употреби кај болни со солитарна белодробна лезија. И покрај тоа, хистолошка/цитолошка потврда е потребна (**ннд-C**). За болни со клинички операбилен NSCLC, се препорачува биопсија на медијастинален лимфен јазол виден на КТ-скенот со големина ≥ 1 cm во најмал трансверзален дијаметар или позитивитет на PET-скен.
- Вредноста на фиброоптичната бронхоскопија зависи од локализацијата на примариот тумор. Периферните тумори лоцирани во супсегментните бронхи можат да не бидат видени. Кај болен со централно поставен тумор треба да се направи бронхоскопија за да се постави хистолошка или цитолошка дијагноза. За да се зголеми сензитивноста, треба да се употребат повеќе од една бронхоскопска техника. Бронхоскопијата може да обезбеди дијагноза на периферните лезии, иако тука се претпочита перкутана FNA/биопсија (тенкоиглена перкутана биопсија) (**ннд-B**).
- Цитолошко испитување на спутумот треба да се употреби само кај болни со големи централни лезии каде што бронхоскопијата и другите дијагностички тестови се контраиндирцирани (**ннд-D**).
- Video-Assisted Thoracoscopy (VATS) се разгледува како опција во оние случаи каде што со помалку инвазивните методи не е можна патохистолошка дијагноза, а постои сомнение за белодробен карцином (**ннд-D**).
- Предна медијастиностомија/медијастиноскопија треба да се разгледа како можност кај болни со медијастинални и хиларни маси каде што со помалку инвазивните методи не е можна хистолошка или цитолошка потврда.

Табела 1. Хистолошки типови на NSCLC

1. Планоцелуларен карцином
Варијанти: папиларен, чистоклеточен, микроцелуларен, базалоиден
2. Аденокарцином
Ацинарен
Папиларен
Бронхоалвеоларен карцином:
Немуцинозен
Мешан муцинозен и немучинозен

21 Недостапно во Р Македонија

Солиден аденокарцином со муцинска формација
Аденокарцином со мешани поттипови
Варијанти: добро диференциран фетален аденокарцином, муцинозен (колоиден) аденокарцином, муцинозен цистаденокарцином, чисто клеточен аденокарцином, signet ring аденокарцином, чистоклеточен аденокарцином
3. Крупноклеточен карцином
Варијанти: крупноклеточен неуроендокрин карцином, комбиниран крупноклеточен неуроендокрин, базалоиден карцином, лимфоепителиома сличен карцином, чистоклеточен карцином, крупноклеточен карцином со рабдоиден фенотип
4. Аденосквамозен карцином
5. Карциноми со плеоморфни, саркоматоидни и саркоматозни елементи
6. Карциноиден тумор
Типичен карциноид и атипичен карциноид
7. Карциноми со саливарно-жлездено ткиво
Мукоепидермоид карцином, аденоид-цистичен карцином, останати
8. Некласифициран карцином

КЛИНИЧКИ И ОПЕРАТИВНИ СТАДИУМИ

- Стејџинг на болеста претставува утврдување на нејзината проширеност, а се изведува за терапевски и прогностички цели. За стејџинг на немикроцелуларниот белодробен карцином се користи ревизијата на International Staging System (ISS), објавена првпат од **AJCC (American Joint Committee on Cancer)** во 1986 год., а ревидирана во 1997 година (Табела 2). Овој систем има две главни компоненти: анатомска проширеност на болеста (TNM-tumor, nodus, metastasa) и хистолошки тип. Клиничкиот стејџинг се прави во однос на податоците добиени од imaging процедурите и биопсијата. Оперативниот стејџинг се добива врз база на патохистолошкиот наод на оперативниот материјал.

Табела 2. TNM класификација

Stage	TNM	T stage	Примарен тумор
0	Ca in situ	TX	Примарниот тумор не може да се испита
IA	T1, N0, M0	T0	Нема евиденција за примарен тумор
IB	T2, N0, M0	T1	Тумор < 3 cm во најголем дијаметар, обиколен со бел дроб или висцерална плевра, нема инвазија погоре од лобарен бронх
IIA	T1, N1, M0	T2	Тумор со која било од овие карактеристики: Тумор >3 cm во најголем дијаметар, зафатеност на главен бронх ≥ 2cm дистално од карина, зафатеност на висцерална плевра, ателектаза или опструк. пнеумонит во хиларниот регион, но не се зафаќа целото белодробно крило
IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0	T3	Тумор од која било големина со директна инвазија на: торакален сид (вклучително superior sulcus) дијафрагма, медијастинална плевра, париеален перикард, тумор на главен бронх < 2 cm дистално од карина, без инвазија на карина, ателектаза на цело белодробно крило

Stage	TNM	T stage	Примарен тумор
IIIА	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0	T4	Тумор од која било големина со директна инвазија на: медијастинум, срце, големи крвни садови, трахеа, езофагус, пршленско тело, карина, туморски нодули во ист лобус, тумор со малигна плеурална ефузија
IIIВ	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0 T1, N3, M0 T2, N3, M0 T3, N3, M0 T4, N3, M0	N stage	Нодален регионален статус
		Nx	Регионалните лимфни јазли не можат да се испитаат
		N1	Метастази во ипсилатерални перибронхални и/или ипсилатерални хиларни и интрапулмонарни лимфни јазли, вклучително со директна туморска екстензија
		N2	Метастази во ипсилатералните медијастинални и/или супкаринални лимфни јазли
		N3	Метастази во контралатералните медијастинални, хиларни, ипси или контралатерални скалени, или супраклавикуларни лимфни јазли
IV	TX, NX, M1	M stage	Оддалечени метастази
		Mx	Дистантните метастази не можат да се испитаат
		Mo	Нема дистантни метастази
		M1	Дистантни метастази се присутни (се вклучуваат и туморски нодуси во различен лобус ипси и контралатерален)

T-стадиуми

- Диференцијацијата меѓу T1 и T2 болест значително не го менува терапискиот пристап. Поважна е разликата меѓу T3 и T4 зафаќање, доколку се разгледува можноста за операција.
- СТ-скенот со контраст на тораксот и горниот абдомен е стандарден метод во западните држави, за да се разгледа можноста за оперативен третман. Можноста на оваа постапка да ги одвои T3 од T4 болест е лоша. На болни под сомнение за T3 и T4 болест, кои на друг начин се погодни за операција, таа не треба да им се скусува само врз база на направен СТ-скен. Кај нив се потребни дополнителни иследувања (**ннд-В**).
- MRI (Magnetic Resonance Imaging) не се препорачува за рутинска употреба освен кај болни со superior sulcus tumor. Можеби има вредност и кај селектирани болни со суспектна медијастинална инвазија на примарниот тумор (**ннд-В**).
- Торакоскопија може да се примени за поточна дефиниција на T-стадиумот кај болни со суспектна медијастинална маса или инвазија на торакален сид кога тоа не може да се постигне со помалку инвазивни техники (**ннд-В**).
- Кај болни што се разгледуваат за куративен третман, а имаат плеврален излив, тој треба да се испита со плеврална аспирација и/или биопсија (**ннд-Д**). **Присуство на малигни клетки во плевралниот излив ја карактеризира лезијата како T4.** Негативен наод на малигни клетки во плевралната аспирација и/или биопсија кај пациентите што се разгледуваат за куративен третман сугерира правење на VATS.

N-стадиуми

- Многу значаен аспект за интраторакалното одредување на стадиумот на болеста е утврдувањето на зафатеноста на лимфните нодули со малигниот процес. КТ-скен и MRI-скен, во зависност од големината на лимфниот нодус, можат сами да придонесат за утврдување на зафатеноста на лимфните јазли со малигниот процес. Големина на лимфниот нодул од 1 cm и повеќе има сензитивност и специфичност од 75%, односно 76%.
- Сигурноста на КТ-скен, MRI и торакографија во стадиум N1 на нодулите е слаба. Овие методи можат да се применат ако радикална радиотерапија е тераписки пристап од избор и туморот е далеку од хилусот. Интегриран PET-КТ е попрецизен и игра позначајна улога во овој контекст (**ннд-В**).
- Позитивен КТ-скен за медијатинална лимфаденопатија (≥ 1 cm во трансверзален дијаметар) индицира хируршка биопсија на промената (**ннд-В**).
- Болни со мал периферен тумор и негативен СТ-скен немаат потреба од дополнителни иследувања. Од друга страна, логично е дополнително иследување на медијастинумот со медијастиноскопија или PET-скен пред изведената торакотомија (**ннд-В**).
- MRI не се препорачува за рутинско одредување на стадиумите на медијатинална лимфаденопатија (**ннд-В**).
- Медијастиноскопија е златен стандард за одредување на стадиумите на медијастинумот со минимален морбидитет, 2.3% и морталитет, 0.05%. (**ннд-С**). Медијастиноскопијата треба да се користи секогаш кога е тоа можно. Останатиот нодален статус, кој не е пристапен, може да се оцени со користење на торакографија, ендоезофагијално, ултрасонографски водена FNA, ендобронхијално, ултрасонографски водена FNA, предна медијастинотомија или проширена цервикална медијастиноскопија (**ннд-С**).
- При овие процедури, за рутинска биопсија лесно се достапни лимфни јазли коишто припаѓаат на R2-4, L2-4 и 7 ниво. Наодот на екстранодално ширење, инвазија на соседните крвни садови и масното ткиво може да се види само со оперативна експлорација. Локацијата на лимфните јазли во медијастинумот е направена според ATS (American Thoracic Society, 1997)12 мапата. Таа го дефинира нодалниот статус според фиксни анатомски структури видени со СТ и MRI и тие добиени во хируршкиот материјал. Истата оваа мапа е од корист и при делинеација на зрачниот волумен.

Дефинирани се 14 различни групи на лимфни јазли (Слика 1):

- 2R: десни горни паратрахеални лимфни јазли – се протегаат во подрачјето каде што се сече горната маргина на брахиоцефаличната артерија со трахеата и белодробниот врв
- 2L: горни леви паратрахеални лимфни јазли – се наоѓаат во делот ограничен со горен раб на аорталниот лак и белодробниот врв (супраортални)
- 4R: десни долни паратрахеални – во подрачјето каде што се сечат долната маргина на брахиоцефаличната артерија со трахеата и горната маргина на азигосната вена
- 4L: леви долни паратрахеални лимфни јазли – се протегаат меѓу горниот раб на аорталниот лак и карината
- 5: аортопулмонални лимфни јазли – субаортични и параортични латерално од

ligamentum arteriosum

- 6: предни медијастинални лимфни јазли – пред ligamentum arteriosum
- 7: супкаринални лимфни јазли – каудално од карина
- 8: параезофагеални лимфни јазли
- 9: лимфни јазли на ligamentum pulmonum
- 10R: десен трахеобронхијален агол – од горен раб на азигозната вена до почетокот на бронхот за горен резен
- 10L: лев трахеобронхијален агол – меѓу карина и бронхот за горен резен лево
- 11: интерлобарни лимфни јазли
- 12: лобарни лимфни јазли
- 13: сегментални лимфни јазли
- 14: супсегментални лимфни јазли

Слика 1. ATS мапа

- Болен со негативен КТ-скен за медијастинална аденопатија треба да се упати на PET-скен, освен кај оние со мал периферен тумор. Таму каде што со PET-скенот ќе се добие негативен резултат за медијастинална аденопатија, болниот треба да се упати на торакотомија. Болни со позитивен PET-скен за медијастинална аденопатија имаат потреба од хистолошка потврда на дијагнозата (**ннд-С**).
- Ако нема докази за постоење на дистални метастази на КТ-скенот, PET-скенот го дополнува претходниот за одредување на стадиуми на медијастинумот. Комбинацијата на КТ-скенот и PET-скенот има поголема сензитивност и специфичност.

М-стадиуми

- Просечно 40% од болните со NSCLC во почетокот се презентираат со далечни метастази. Околу 90% од нив имаат клинички симптоми. Најчести места во кои метастазира туморот се: мозок, коска, надбубрежни жлезди и бел дроб.
- Болен со клинички стадиум I-II, добиен врз основа на КТ-скен и клиничка евалуација (историја на болеста, статус, лабораторија), нема потреба од понатамошни иследувања за екстраторални метастази. Болен, пак, со клинички стадиум III има потреба од понатамошни иследувања за дистални метастази (**ннд-С**).
- PET-скенот може да открие неочекувани метастази во 10-15% од случаите кај болни со NSCLC. Кога се добива позитивен наод, таа промена треба да се биопсира или да се следи. PET-скенот не е погоден за евалуација на мозокот и бубрезите поради нивниот висок метаболизам на глукоза (**ннд-В**).
- КТ-скен на мозокот или MRI со контраст не се препорачува кај болни со клинички стадиум I-II (**ннд-С**). Доколку се работи за N2 болест и болниот се планира за куративен третман, тогаш тоа претставува основа за иследување на мозокот.
- Позитивен скен на коски кај болен што е потенцијално курабилен треба да се потврди со други иследувања (рендгенографија, MRI или биопсија). Тој треба да се изведе само кај симптоматски болни поради тоа што дава висок процент на лажно позитивни резултати (30-60%) (**ннд-В**).
- За да се утврдат промени во црниот дроб >1 cm и нивната карактеристика, се користат: ултразвук, MRI или КТ. За дефинитивна потврда е потребна биопсија (**ннд-С**).
- Инцидентно најдени адренални маси на КТ-скен во 70-95% се бенигни нефункционални аденоми. Разумно е да се избегнат дополнителни иследувања кај промени <2 cm на болни со клинички стадиум I-II. Кај промени > 2 cm треба да се направат дополнителни иследувања (**ннд-В**).

- Кај болни со мали пулмонални нодуси, независни од примарниот тумор, не треба да се спроведува дефинитивен куративен третман без хистолошка/цитолошка дијагноза (биопсија, аспирациска пункција итн.). Овие лезии обично се бенигни (ннд-С).

ТРЕТМАН

Тераписки пристап кај стадиум 0 на NSCLC

- Хируршка интервенција со отстранување на мал дел од белиот дроб каде што се наоѓа канцерот
- Клинички студии со ендоскопски аплицирана фотодинамска терапија.

Тераписки пристап кај стадиум IA, IB и стадиум IIA, IIB, комбиниран модалитет на третман

- Кај овие почетни стадиуми на болеста строго се препорачува оперативен третман, кој треба да биде изведен од хирург на кого оваа дејност му е супспецијалност. При сегментектомија, потребно е да се направи комплетна хиларна дисекција. Лобектомијата останува процедура на избор кај погодни пациенти. Сите напори треба да се направат за да се избегне експлоративна торакотомија (ннд-Д). Lung-srearing ресекција (sleeve lobectomy) се претпочита над пнеумонектомија, доколку е можно да се остварат негативни ресекциски маргини.
- Со отстранување на примарниот тумор, потребно е да се направи систематска дисекција на лимфните јазли во медијастинумот. Оваа дисекција се препорачува како најдобар компромис меѓу точност во одредување на стадиумот, од една страна и постоперативниот морбидитет, од друга страна (ннд-В). Други начини се: само самплинг на лимфните јазли во медијастинумот и радикална медијастинална лимфаденектомија. Хирургот го одбележува местото од каде што го зел лимфниот јазол, според ATS мапата. Со тоа му се олеснува на патологот во добивањето на завршниот патохистолошки извештај. Вредноста на комплетната медијастинална дисекција, во однос на само извршениот самплинг, е контроверзен. Минимален самплинг е иследување на лимфните јазли од три N2 нивоа. Зафатеноста на лимфните јазли, постоење на руптура на капсула и нивоата на проверените лимфни јазли се од огромна важност за онкологот и радиотерапевтот за понатамошен третман.
- Болните со стадиум IB и II можат да имаат корист од адјувантна хемотерапија (ннд-В). Таа се применува кај сите ресектабилни стадиуми на NSCLC, но не треба да се заборава на ризикот од токсичност.
- Болните кај кои е извршена комплетна ресекција не треба да примаат постоперативна радиотерапија, освен во рандомизирани клинички испитувања (ннд-В). Новата метаанализа направена од рандомизирани клинички испитувања не покажа бенефит од постоперативната радиотерапија. Постоперативната радиотерапија треба да се разгледа како метода кај некомплетно оперирани болни и кај T2 N1 случаи.
- Болни со стадиум I и II, кои се медицински неоперабилни или одбиваат операција, радикална радиотерапија (РТ) се препорачува како единствен модалитет (ннд-В).

Тераписки пристап кај стадиум IIIa и IIIb, комбиниран модалитет на третман

- Болните со стадиум IIIa NSCLCS (N2 болест) имаат 5-год. стапка на преживување околу 10-15%, а тие иницијално презентирани со изразита медијастинална инволвираност видлива на обична рендгенографија 2-5%. Поради овие лоши резултати, сите болни од овој стадиум се охрабруваат да учествуваат во клинички испитувања.
- Предоперативната хемотерапија е стандарден третман за ресектибилен стадиум IIIa. Добиено е значително подобро преживување со индукциска хемотерапија, плус хируршки третман, отколку само со хируршки третман (**ннд-А**).
- Платина-базирана хемотерапија и радиотерапија-конкурентна радиохемотерапија е стандарден третман кај болни со неоперабилен IIIb T4 (N2,N3) стадиум и медицински неоперабилен IIIa стадиум (**ннд-А**).
- Оперирани болни со стадиум IIIa можат да имаат корист од адјувантна cisplatin-базирана хемотерапија (**ннд-В**).
- Болните кај кои е извршена комплетна ресекција не треба да примаат постоперативна радиотерапија, освен во рандомизирани испитувања (**ннд-В**).
- Супериор сулкус (T3 N0 или N1, M0) тумори покажуваат изразита локална инвазија и обично имаат редуцирана тенденција кон дистални метастази. Кај нив се препорачува предоперативно конкурентна радиохемотерапија до 45Gy. При добивање на негативни ресекциски маргини се надополнува само со хемотерапија. Кај позитивни маргини може да се примени интраоперативна радиотерапија-брахитерапија (доколку хирургот не е сигурен за исходот во здраво) или се надополнува до полна доза со надворешна зрачна терапија (**ннд-С**).
- Болни со стадиум IIIb немаат корист од хируршки третман и најдобро е да се третираат со комбинација на хемотерапија и радиотерапија. Оние со добар перформанс статус-PS се кандидати за комбиниран модалитет конкурентна радиохемотерапија, а оние со лош PS само за палијативна радиотерапија (**ннд-С**).
- Плеурална ефузија е посебна категорија на T4 тумор. Тие се малигни во 90-95% од случаите, за што е потребна нивна цитолошка потврда. Овие болни ретко се кандидати за радиотерапија и обично се третираат како стадиум IV. Талкот е оптимален склерозант за троакоскопска плеуродеза кај болни со малигна плеурална ефузија и се препорачува за оние болни што можат да издржат анестезија. За останатите болни се препорачува поставување на торакален дренаж (**ннд-А**).
- Радикална радиотерапија треба да биде изведена во онколошки центри, кои се екипирани со тридимензионален КТ за планирање, и тоа кај следниве пациенти (**ннд-А**):
 - Стадиум IIIa или IIIb на болеста
 - СЗО перформанс-статус (PS) 0 или 1
 - Помалку од 10% изгубена тежина
- Треба да се размисли за примена на хемотерапија со препарати врз основа на платина кај пациенти што не се погодни за куративна ресекција или радикална радиотерапија, а кои се способни да примат хемотераписки режим (**ннд-А**). Генерално, хемотерапија не се препорачува кај пациенти со NSCLC, кои се PS3 или 4.
- Кај селектирани болни во напредната возраст со NSCLC стадиум III/IV, треба да се примени хемотерапија (**ннд-А**).
- Кај пациенти со напреднат NSCLC, бројот на циклуси на хемотерапија не треба да надмине 4 (**ннд-А**).

- Треба да се размисли за примена на втора линија на хемотерапија со доцетаксел 75 mg/m² кај пациенти што се во добра општа состојба, а стадиумот е IIIB/IV на NSCLC (**ннд-А**).
- Досегашните докази не ја поддржуваат рутинската употреба на хемотерапијата, која ги блокира специфичните туморски рецептори за раст.

Тераписки пристап кај пациенти со метастатска болест

- Кај пациенти со метастатска болест се препорачува хемотерапија базирана врз платина во комбинација со гемцитабин, таксани или винорелбине. Со ваквата терапија се продолжува животот, се подобрува квалитетот на живот и се контролираат симптомите. Се препорачува кај болни со добар PS (**ннд-А**). Таа генерално не се препорачува кај болни со NSCLC, кои имаат PS 3 или 4. Кај болни со напреднат NSCLC, бројот на хемотераписки циклуси не треба да надминува четири (**ннд-А**).
- Болни со изолирана поединечна мозочна промена имаат корист од хируршка ресекција (5-год. преживување од 10 до 20%). Треба да се примени и адјувантна радиотерапија на мозокот со цел да се намали ризикот од повторно јавување на туморот во мозок (**ннд-В**). Кај селектирани болни со добар PS и мали метастатски промени може да се примени стереотактична радиохирургија.
- Кај пациенти со карцином на бели дробови и симптоматски метастази во коски, треба да се примени еднократна фракција 8 Gy како палијативна радиотерапија (**ннд-А**).
- Кај селектирани пациенти со тумор којшто не може да се ресецира и/или мултипли метастази и добра општа состојба, треба да се размисли за фракционирана палијативна радиотерапија (пример 20Gy/5F) (**ннд-А**).

ПРИНЦИПИ НА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ NSCLC

Прва линија на хемотерапија

- Рандомизирани испитувања покажале дека cisplatin-базирана хемотерапија дава средно подобро преживување во однос на супортивната нега кај болни со неоперабилен стадиум IIIB и IV NSCLC. Болни со добар PS и помалку подрачја зафатени со дистални метастази имаат подобар одговор и преживување.
- Извештаите за комбинација на таксаните со платина даваат релативно висок одговор, значително поголем едногодишно преживување и палијација на симптомите. Во мултицентрична фаза на III студија, комбинацијата на cisplatin и паклитаксел покажа поголем процент на одговор во компарација со стариот режим, циспалтин и етопозид (**ннд-В**).
- Резултатите од рандомизирани испитувања покажале дека платина-двојната комбинација е супериорна во однос на двата агенса дадени поединечно (single agent).
- Студиите до денес покажале дека погодни стари луѓе ≥ 70 год. можат да го добијат истиот бенефит со платина-комбинираната двојна терапија како и млади пациенти, со толерабилна токсичност.
- Кај оние болни со контраиндикации за примена на платина, нема доказ дека комбинациите што содржат лекови коишто не се базирани врз платина се подобри од примена само на винорелбин²² или само на гемцитабин. Одлуката за употреба на

еден лек, наспроти комбинирана хемотерапија, треба да се базира врз PS и врз коморбидните кондиции на болниот, а не врз годините.

- Проспективна рандомизирана студија компарира 4 најчесто користени платина-базирани режими кај болни со стадиум IIB и IV NSCLC: cisplatin+паклитаксел, гемцитабин+cisplatin, cisplatin+доцетаксел и карбоплатин+паклитаксел. Нема разлика меѓу одговорот и преживувањето помеѓу овие различни режими.
- Болни со PS 2 имаат значително поизразени токсични ефекти и полошо преживување во компарација со болни со PS 0 и1.
- Метаанализа на податоци од 54 рандомизирани испитувања покажала апсолутна корист во преживувањето од 4% за 2 години, со додавање на cisplatin-базирана хемотерапија на радиотерапијата кај локално напреднат NSCLC. Постојат завршени фази-III од три испитувања и една метаанализа, кои, пак, ја компарираат употребата на секвенциската RT, компарирана со конкурентната радиохемотерапија. Cochrane-метаанализата ја прифаќа конкурентната радиохемотерапија како стандарден третман, со придобивка во средното време на преживување од 17 месеци наспрема 14 месеци во корист на конкурентната радиохемотерапија.
- Кај болни со напреднат белодробен немикроцелуларен карцином, бројот на циклуси не треба да надмине четири (**ннд-А**).
- Предоперативната хемотерапија е стандарден третман за ресектибилен IIIa стадиум. Добиено е значително подобро преживување со индукциска хемотерапија плус хирургија отколку само хирургија (**ннд-А**).
- Податоци за адјувантна хемотерапија по операција ги дава International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), кој вклучува 1.867 болни со стадиум I-IIIa NSCLC, кои се рандомизирани да бидат третирани само оперативно или оперативно следено со cisplatin-базирана хемотерапија. Ова IALT испитување е прва студија којашто дава значително подобро 5-годишно преживување за групата со хирургија и адјувантна хемотерапија.

Хемотераписки протоколи од прва линија

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-от ден
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден
Paclitaxel	200 mg/m ² 1-от ден
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	80 mg/m ² , 1-от ден
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от, 8-от и 15-от ден
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-от ден
Docetaxel	75 mg/m ² на ден, 1-от ден
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin (AUC 5-6)	1 ден (првиот ден)
Docetaxel	75 mg/m ² на ден, 1 ден (првиот ден)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	75 mg/m ² , 1-иот ден
Gemcitabin	1250 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от ден (вкупна доза по циклус = 2500 mg/m ²)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Vinorelbine	30 mg/m ² на ден, 1-от и 8-от
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

Втора линија на хемотерапија

- Кај погодни болни кај кои настанала прогресија на болеста, втора линија, монотерапија со доцетаксел (75 mg/mg²), може да го подобри преживувањето до прогресија, вкупното преживување и квалитетот на живот (**ннд-А**).
- Во истата индикација се вклучува и пеметрексат кај селектирани болни (**ннд-В**). Пеметрексат е докажан како еквивалент на доцетаксел, но со помалку изразена токсичност.
- Во најново време, тирозин киназа инхибиторот, ерлотиниб во доза од 150 mg орално на ден, се усвојува како втора линија на терапија (**ннд-С**).

Хемотераписки протоколи од втора линија

ЛЕК	ДОЗА
Docetaxel	75 mg/m ² (1 ден), на 3 недели;
Pemetrexate	500mg/m ² (1 ден), на 3 недели ¹ ;
Erlotinib	150 mg, секој ден, перорално.

Да се прекине терапијата по 4 недели ако не е утврдена клиничка корист кај пациентот. По започнувањето на терапијата, потребна е внимателна реевалуација на ефектот. Терапијата треба да се продолжи единствено ако продолжува регресијата на туморот, болеста е стабилна и има подобрување на симптомите во врска со канцерот. Не е коректно продолжување на терапијата со ерлотиниб заради "психолошка" палијација кај пациенти со прогресивна болест.

ПРИНЦИПИ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ NSCLC

- Болни коишто се медицински неоперабилни или коишто одбиваат операција, а имаат стадиум на болеста I и II, треба да се третираат со радикална радиотерапија (**ннд-В**).
- Болни со стадиум IIIa или IIb можат да се третираат со радикална радиотерапија доколку туморот може безбедно да се опфати со зрачното поле. Погодна е за болни со добар PS 0-1, кои имаат загубено телесна тежина < 10% (**ннд-В**). Платина-базирана двојна хемотерапија треба да се комбинира со радикалната конвенционална радиотерапија кај болни со добар PS (**ннд-А**).
- Кај болни што страдаат од ендобронхална опструкција се препорачува брахитерапија, ласер-терапија или пласирање на ендобронхален стент, кај рекурентни болни што се веќе зрачени (**ннд-Д**). Стандардната RT се претпочита над ендобронхалната брахитерапија како почетен палијативен третман.
- **SVCS (syndroma venae cavae superior)** е ургентна состојба во радиотерапијата каде што итно е индицирана зрачна терапија. Доколку болниот не може да лежи врз рамна подлога, се поставува на инклинирана даска со обид да се опфатат белите дробови со две спротивни полиња. Доколку тоа не е можно, болниот се третира во седечка положба преку едно предно поле со **Cobalt 60** со доза од **4 Gy**. RT-режим е **4 Gy** до вкупно **20 Gy**, **3 Gy** до **30 Gy**. Се применува антикоагулантна и кортико терапија. Рекурентност се јавува во 19 % од случаите. Кај пациенти со синдром на вена кава супериор, предизвикана со NSCLC, треба да се размисли за стентирање како примарен третман.
- Кај симптоматски болни со метастази во коски се применува палијативна RT со единечна фракција од 8 Gy. Селектирани болни со нересектибилни и/или мултипли метастази и добар PS можат да се третираат со 20 Gy/5F, 30 Gy/10F (**ннд-А**).

Фази на радиотерапијата кај NSCLC

Позиционирање и локализација при виртуелна ЦТ-симулација

- Карактеристики на виртуелниот ЦТ-симулатор: рамен кауч, постоење на ласери, кои се подвижни и се состојат од ортогонални ласери поставени на страничните сидови и сагитален ласер, кој е рачно подвижен. Постои мрежна поврзаност на ЦТ-софтверот со пленинг системот на линеарниот акцелератор. Пациентот се поставува во супинација со раце поставени над главата, која е поставена на лежиште

на направа наречена wingboard. Местењето на болниот се прави со латералните ласери. Имено, трансверзалниот ласер на интермамарната линија и фронталниот ласер на средината на антеро-постериорниот пречник, додека сагиталниот ласер е на средината на телото (поминувајќи низ incisura jugularis и symphysis pubica). Визуелни маркери на овие точки можат да се постават. Потоа се прави прегледна слика каде што се дефинира регионот од каде до каде ќе се протегаат трансверзалните ЦТ-пресеци со дебелина од 5 mm. Тој регион се протега кранијално од горен раб на крикоидна 'рскавица до каудално на границата на L1-L2. На тој начин се добива референтниот изоцентар. Се прави маркирање на пресечните точки на ласерите на кожата на пациентот, поточно тие се тетовираат. Крајниот изоцентар се добива по завршувањето на процесот на планирање, со поместување на референтните точки или, пак, се зачувува и во тој случај се користат асиметрични полиња.

- Во палијативни случаи се користи конвенционалниот симулатор, со позиционирање на болниот во супинација со рацете покрај телото. Локализација на таргетот се прави со флуороскопија по коскени структури, што значи:
 - Кај карцином на бронхот за горен и среден лобус и на главниот бронх, кранијалниот раб се определува по incisura jugularis, а каудалната граница 5 cm под карина. Латералните граници се: 2 cm додадени маргини од страната на туморот, без контралатералниот хилус.
 - За бронхот на долен лобус, горната граница е 2 cm под стерноклавикуларните зглобови, а долната граница оди до куполите на дијафрагмата. Останатите две граници се идентични со претходните.

Контурирање при конформалната 3-D RT

- Постојат нови препораки за големината на зрачниот волумен кај NSCLC, кои се базираат врз неколку факти:
 - Имено, испитувани се патиштата на рекурентност на болеста со повеќе рандомизирани студии и увидено е дека локалната контрола на примарниот тумор останува проблем со стапка на контрола на болеста од само 20%, со појаснување дека рекурентност од 80% се појавува токму во ова подрачје.
 - Според оригиналните откритија на Г. Флечер, кои важат за епителијалните тумори – за контрола на микроскопска болест, потребната доза е 50 Gy, а за контрола на тумор со димензии од 1-3 cm, потребни се 65-75 Gy. Така, T2 бронхоген карцином е со димензии поголеми од 3 cm и стандардните радијационски дози се помали од потребните.
 - Секое зголемување на ирадијациониот волумен со елективната нодална ирадијација ја зголемува големината на ирадираните нормални ткива, т.н. органи од ризик. Во студијата на Graham et al. 1999, нема случај на ирадијационски пнеумонит од градус 3, доколку помалку од 25% од белите дробови примаат повеќе од 20 Gy. Процентот се зголемува на 23%, доколку волуменот е поголем од 40%.
- По пренесување на трансверзалните пресеци, добиени со симулација во planning системот, најпрво со користење на автоматска или рачна алатка, се контурираат телото, коските, спиналниот мозок, белите дробови, срцето и хранопроводот.
- Потоа се пристапува кон контурирање на GTV (gross tumor volume), кој го содржи видливиот тумор со зафатените лимфни јазли (≥ 1 cm во трансверзален дијаметар виден на СТ-скен) и инвазијата на околните структури. Се користиме со белодро-

бен и медијастинален прозорец. Со додавање на маргини од 5-8 mm се добива CTV (Clinical Tumor Volume), кој го означува супклиничкото ширење на болеста. Со додавање на нова маргина од 10 mm, се добива PTV (Planning Tumor Volume). PTV има за задача да ги компензира респираторните движења, движењата на пациентот во текот на третманот и човечкиот фактор при секојдневното позиционирање.

Дефинирање на полињата

- Радијацискиот онколог ги одредува полињата што се конформираат околу претходно исконтурираните структури. Генерално се формираат AP-PA полиња околу PTV (во него е вклучена доколку е индицирана елективната ирадијација на лимфниот базен) до максимум 44 Gy. Штитењето на околните здрави структури се одвива преку мултилиф колиматор, кој исто така се конформира околу опишаната структура со додадена маргина од 0.7 cm поради пенумбрата. Постојат и планови каде што од почетокот се оди со три или повеќе неспротивни полиња, во зависност од исконтурираната структура, дозниот распоред и органите од ризик. Дозата потоа се надополнува околу PTV, кој е креиран околу примарниот тумор до 60 или максимум 66 Gy, со избегнување на спиналниот мозок. Обично оваа boost доза се изведува преку две или три полиња.

Препишување на дозата, режими на фракционирање и енергија на зраците

- Доколку RT се применува во комбинација со хемотерапијата, секвенцијално, вкупната доза на примарниот тумор се движи од 60-66 Gy.
- Доколку RT се применува конкурентно, препишаната доза е 60-66 Gy. Во обата случаи се работи за конвенционална зрачна терапија со дневна фракција од 1.8-2 Gy, 5 пати во неделата.
- Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy-CHART (54 Gy/36 F/12 дена) се претпочита во однос на 60 Gy/30F кај стадиум III на болеста (**ннд-А**).
- RTOG студии што користат комбиниран модалитет на третман покажуваат дека годините се негативен прогностички фактор. Воедно, квалитетот на живот е подобар кај стари лица ≥ 70 -75 години третирани само со RT, со сугестија дека тие немаат бенефит од комбинација на RT со хемотерапија, освен кај оние со добар работен капацитет. Радијациската терапија како самостојна метода е најдобра за контрола на симптомите и воедно контрола на болеста.
- Алтернатива на стандардниот конвенционален курс со 2 Gy дневна фракција до вкупна доза од 60-66 Gy е хипофракционирана RT, со која се зголемува дневната доза на 3 Gy, а се скратува вкупното време на зрачење до тотална доза од 45-55 Gy. Овој режим може да се користи и кај млади пациенти со лош работен капацитет. Кај болни со торакални симптоми и добар работен капацитет, но не погодни за радикална радиотерапија, се применува режим со поголеми дневни дози 39 Gy/13F 50 Gy/2.5 Gy/5 недели (**ннд-А**).
- Кај болни со торакални симптоми и лош работен капацитет може да се примени палијативна радиотерапија со 1-2 фракции 10 Gy /1F или 16 Gy /2F (**ннд-А**).
- Cobalt 60 и ортоволтажни зраци не се погодни за куративен третман. Белите дробови се орган со мал електронски дензитет. Затоа постојат одделни препораки да се избегнуваат високи енергии и да се применуваат енергии од 4-10 MeV. Големи енергии од 15 MeV се претпочитаат кога се третира голем примарен тумор, односно голема консолидација и/или ателектаза и изразита лимфаденопатија.

- Пресметување на распоредот на дозата – се врши во Eclipse-тридимензионален алгоритам каде што преку изодозниот распоред ќе се види колку примаат соодветните волумени, односно туморот и органите од ризик. Во зависност од добиените податоци, можно е коригирање на изодозните криви со менување на тежинскиот однос на дозата по поле, пренормализација на дозата на соодветна изодоза, користење на клинести филтри, менување на аголот на главата на апаратот, додавање или одземање на одредени полиња итн. Разгледувањето на секој план се цени по средната вредност добиена во PTV, минималната, максималната доза, како и информациите добиени преку DVH (dose-volume-histogram), за примарниот тумор и органите од ризик.

Имплементација на третманот и верификација

- Најдобро е првиот третман што го изведува техничарот да биде во присуство на лекарот. Верификацијата на првиот ден од третманот се изведува со on-line електронски портал. Тој се споредува со **DRR (digital reconstructive radiographs)** добиен од CT-симулацијата со око или со компјутерски софтвер со кој се совпаѓаат прво маргините на полето, а потоа фиксните коскени структури.

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ТИМ, СЛЕДЕЊЕ, ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И СИМПТОМАТСКО ЛЕЧЕЊЕ

Мултидисциплинарен тим

- Мултидисциплинарен тим (МДТ) се дефинира како група здравствени и социјални работници од одредени специјалности, кои редовно се среќаваат да дискутираат и да усвојуваат планови за третман кај болните со одреден тип карцином од одредена локализација.
- Сите болни со поставена дијагноза на белодробен карцином треба да имаат третман што ќе биде воден и планиран од МДТ. Соодветен сервис за здравствена грижа треба да му се понуди на секој болен со белодробен карцином (**ннд-D**).
- По поставување на дијагнозата и одредување на стадиумот, сите болни со белодробен карцином треба да се разгледаат од МДТ, со цел да се формира индивидуален план на третман кај секој поединечен болен. Тој тим треба да се состои од: пулмолог, радиолог, патолог, торакален хирург, онколог, специјализирана онколошка сестра, здравствени работници за соодветна здравствена нега и фармацевти.
- Дијагнозата, стадиумот и планот на третман треба да му се објаснат на болниот од страна на лекарот и сестрата навреме, јасно и недвосмислено. Болниот има полно право на сите неопходни информации за својата болест.
- Здравствените работници за соодветна здравствена грижа се одговорни за: брз пристап до МДТ, да одговорот на емоционалните, физичките, психолошките и спиритуалните проблеми и да комуницираат и соработуваат со примарната, секундарната и терцијерната здравствена заштита.
- Треба да се обезбеди обука за комуникациски вештини меѓу МДТ (**ннд-A**).

Следење

- Следењето што го изведува специјализирана онколошка сестра треба да биде дополнување на конвенционалното следење за болните со белодробен карцином.
- Треба да се стимулира развој на службата за специјализирани онколошки сестри.

- Следењето спроведено од специјализирана онколошка сестра било поефикасно и водело до поголема сатисфакција на болниот отколку следењето што го спроведува лекар (**ннд-А**).
- Болничкото следење треба да продолжи онаму каде што болничкиот третман или специјалистичкиот совет е сè уште потребен или додека трае клиничкото испитување (**ннд-Д**).
- По операцијата, во почетокот хирургот треба да ги следи сите болни, потоа следењето треба да се спроведе според локалната политика.
- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија на 2-3 месеци во првите 2 години, потоа на 6 месеци. Еднаш годишно се препорачува КТ-скен. Се препорачува престанок на пушењето.
- По спроведената палијативна терапија, следењето на болниот треба да биде договор меѓу онкологот, пулмологот и тимот за палијативна нега (**ннд-Д**)
- Пишани и вербални информации при следењето треба да бидат делени меѓу службите за примарна, секундарна и терцијална заштита.

Палијативна нега

- Сите болни со белодробен карцином треба да имаат пристап до специјализиран тим за палијативна нега (**ннд-А**).
- Нема доказ која палијативна нега се покажала подобра: домашната, во хосписи или болничката. Сервис за палијативна нега треба да му биде достапен на болен којшто пројавил желба да почине во својот дом.

Симптоматско лечење

- Болните со белодробен карцином презентираат поголемо симптоматско влошување-страдање, во компарација со болните од други малигноми.
- Првично бодување на симптоматското страдање, кога се поставува самата дијагнозата, е од корист и овозможува клиничката интервенција за нивно подобрување да биде планирана и водена индивидуално.
- Влошувањето на симптомите е поврзано со психолошкото страдање и лош квалитет на живот.
- Симптомите треба да бидат решавани од страна на цел мултидисциплинарен тим.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Carney DN. Lung-cancer time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346(2):126-128
2. Finkelstein DM, Ettinger DS, Rucksheshel JC. Long-term survivors in metastatic non-small lung cancer: an Eastern Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4(5):702-709
3. Deterbeck FC, Rivera MP. Findings on chest radiograph at presentation in 345 patients with lung cancer. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for practicing clinician*. Philadelphia:WB Sanders;2001.p.48
4. Laroche C, Fairbern J, Moss H, et al. Role of computed investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000;55(95):359-63.
5. Deterbeck FC, Rivera MP. Sensitivity of bronchoscopy in diagnosing lung cancer. *Diagnosis and treatment of lung cancer:an evidence-based guide for practicing clinician*.

- Philadelphia:W.B.Saunders;2001.p.54.
6. Detterbeck FC,Rivera MP Reliability of needle biopsy of pulmonary nodules to asses the presence of cancer. Diagnosis and tretment of lung cancer:an evidence-based guide for practicing clinicain. Philadelphia:W.B.Saunders;2001.p.57.
 7. Gould MK,Macleane C, Kushner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions;a meta-analysis JAMA 2001;285(7):314-24.
 8. Web WR, Gatsouis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic oncology Group. Radiology 1991;178(3):705-13.
 9. Mack MJ, Hazelrig SR, Landreneau RJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. ANN Thorac Surg 1993;56(4):825-32.
 10. Jolly PC, Li W, Anderson RP. Anterior and cervical mediastinoscopy for determining operability and predicting resectability in lung cancer. J. Thorac Cardiovas Surg 1980;79(3):366-71.
 11. Ginsler RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinom of the single upper lobe. J Thorc Cardiovas Surg 1987;94(5):673-8.
 12. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal medistinal lymph nodes: number size according to the American Thoracic Society mapping. (1985) Am J Roentgenol 144-261.
 13. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clinic North Am 1987;67(5);1037-1049.
 14. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer.Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995;60(3):615-23.
 15. Greene FL. Balh CM, Fleming ID, et al. In AJCC (American Joint committee on Cancer) (ed.): Cancer Staging handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition. New york:Springer-verlag 2002.
 16. Keller SM, Adek S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completed resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern cooperative Oncology Group. N engl J Med 2000;343(17):1217-22.
 17. PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. (Cochrane Review).In:The Cochrane Library, Issue 1,2004. Chichester.UK: Johon Wiley & Sons,Ltd.
 18. Uematsu M, Shioda A, Suda A at al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer; a 5-year experience. In J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:666-670.
 19. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stagel/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) (cichrane Review). In:The Cochrane Libery, Issue 2,2004.Chichester.UK:Johon Wiley & Sons,Ltd.
 20. Eberhardt WE, Albain KS, Pass H, et al. Induction treatment before surgery for NSCLC. Lung Cancer 2003;42 Suppl 1:9-14.
 21. Rosell R. gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. N Eng J Med 1994;330:153-158.
 22. Rowell N. O'Rourke N. Concurrent chemoradiothrapy in non-small cell lung cancer. Cochrain database Syst Rev 2004;4:CD002140.

23. Shaw P, Agarwal P, Pleurodesis for malignant pleural effusion (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
24. Hopwood P, Stephous PJ, Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implication for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1999;71(3):633-6.
25. Mintz AH, Kestle J, Rothbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single cerebral metastases. *Cancer* 1996;78(7):1470-6
26. Porte HL, Rounmilhac D, Grazana JP, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(2):331-5.
27. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced NSCLC: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59(10):828-36.
28. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin ifosfamide and cisplatin in unresectable NSCLC: effect on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3188-94.
29. Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable NSCLC: RTOG, ECOG and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-364.
30. Anderson H, Hopwood P, Stepheus RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable NSCLC- a randomized trial with quality of life as the primary outcome, UK NSCLC Gemcitabine Group. *Br J Cancer* 200;83(4):447-53.
31. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced NSCLC. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001;6 Suppl:4-7.
32. Ranson M Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-80.
33. Roszkowski K, Pluzanska A, Krakowski M, et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy naïve patients with metastatic or non-resectable localized NSCLC. *Lung Cancer* 2000;27(30):145-57.
34. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIB/IV NSCLC. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1335-43.
35. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004.
36. Shepard FA, Dancey J, Ramli R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus BSC in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103.
37. Shepherd FA, Pereira J. The role of erlotinib in patients with advanced NSCLC following failure on 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol* 2004;22(14).
38. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment of NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323
39. Langendijk H, de Jong J, Tjawa M, et al. External irradiation versus external irradiation plus brachytherapy in inoperable NSCLC: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58(3):257-68.
40. Lung Cancer Disease Site Group. Altered fractionation of radical radiation therapy in the

management of unresectable NSCLC. Ontario:Cancer Care Ontario Practice Guidance Initiative;2000.

41. Wernwr-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 RTOG patients with locally-advanced NSCLC (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. Int J Rad Oncol Biol Phys 48:1475-1482,2000.
 42. Movsas B, Scott C, sause W, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-depent in patients with locally advanced NSCLC:a quality-adjusted survival analysis of RTOG chemoradiation studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45:1143-1149,1999
 43. Nguyen LN, Komaki R Allen P et al. Effectiveness of accelerated radiotherapy for patients with inoperble NSCLC: a retrospective review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:1053-1056,1999.
1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2005 www.sign.ac.uk**
 2. **NCI. National Cancer Institute-Cancer Topics, www.cancer.gov/cancer_information, last update 19.07.2005..**
 3. **ESMO-European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations, www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm, last update 22.06.2005.**
 4. **NCCN Physician Guidelines Index, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, last update 02.2006.**
 5. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 6. Предвидено следно ажурирање до февруари 2007 година.

СИТНОКЛЕТОЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризик
- Третман по стадиуми
- Принципи на хемотерапија кај SCLC
- Принципи на радиотерапија кај SCLC
- Мултидисциплинарен тим, следење, палијативна нега и симптоматско лечење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Според груба проценка, инциденцата на белодробниот карцином изнесува 52.5/100.000 годишно, со стапка на морталитет од 48.7/100.000 годишно. Од тоа, кај машкиот пол 82.5 и 77/100.000 годишно, односно 23.9 и 22.3/100.000 годишно кај женскиот пол. Микроцелуларниот белодробен карцином е застапен кај 20% од

заболените од белодробен карцином. Околу 90% од стапката на mortalитет кај машката популација и 80% кај женската популација се поврзани со пушачки навик.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата се поставува според начелата на Светската Здравствена Организација (СЗО), од материјал земен бронхоскопски, со Tru-cut, хируршка биопсија или тенкоиглена биопсија.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ НА БОЛЕСТА И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Стадиумот се одредува според принципите на Veteran's Administration Lung Cancer Study Group, како ограничена и/или проширена болест.

Ограничена болест

- Дефиницијата се базира врз можноста за опфаќање на сите детектирани тумори во едно "толерабилно" радијациско поле. Пациентите со ограничена болест имаат тумори ограничени во еден хемиторакс со ипсилатерални хиларни, супраклавикуларни, медијастинални и контралатерални хиларни лимфни жлезди.

Раширена болест

- Тоа е болест чијшто тумор(и) се наоѓа надвор од горенаведените граници, вклучувајќи ипсилатерални белодробни метастази и малиген плеврален излив. Како додаток на комплетната историја и физикалниот преглед, staging-процедурите го вклучуваат најмалку уште и следново:
 1. Ртг-на белодробие, комплетна крвна слика, хепатални и бубрежни комплетни лабораториски анализи (LDH, Na+) и КТ-скен на градниот кош и горниот дел на абдоменот.
 2. Дополнителни тестови за дефинирање на ограниченоста на болеста, заедно со симптомите и абнормалностите при физикалниот преглед, се: КТ-скен или МР на мозок или, пак, биопсија од коскената срцевина.
 3. Во случај само еден од овие тестови да е позитивен, раширеноста на болеста е потврдена и нема потреба да се спроведат останатите тестови (**ннд-D**).

ТРЕТМАН ПО СТАДИУМИ

Упатства за лекување на ограничена болест

- Рутинска хируршка интервенција кај ограничена болест SCLC не се препорачува (**ннд-A**).
- Кај пациенти што се во ран стадиум на SCLC треба да се размисли за ресекција по која следува екстензивно испитување на стадиумот на болеста (**ннд-D**). Треба да се размисли за примена на адјувантна хемотерапија по ресекција на SCLC во ран стадиум.
- Контролата на симптомите и средното преживување се зголемуваат со комбинирана хемотерапија наспроти монотерапијата. Но, и покрај сè, двегодишното преживу-

вање е скромно (25%)¹.

- Стандардните режими, дури и кај пациентите што се дијагностицирани хируршки, се базираат врз лекови чијашто основа е платина во комбинација со етопозид, како што е комбинацијата Cisplatin-Etoposid или Cyclophosphamid-Doxorubicin, кои се даваат во 4-6 циклуси (ннд-А).
- Etoposid-Cisplatin е широко прифатен како модерен хемотерапевтски режим за раширена болест, особено поради тоа што може да биде комбиниран со конкурентна ирадијација, без неприфатлива токсичност (ннд-А).
- Не се препорачува хемотерапија на одржување по третман со хемотерапевтиците од првата линија.
- Радиотерапијата на градниот кош ги зголемува локалната контрола и преживувањето. Таа би требало да биде спроведена кај сите пациенти со ограничена болест.
- Неколку студии сугерираат ран почеток на торакалната радиотерапија за време на хемотерапијата (ннд-А).
- Кај пациенти со торакални симптоми и добар PS, кои имаат локално напреднат карцином на белите дробови и не се погодни за радикална радиотерапија, треба да се размисли за примена на фракционирана радиотерапија со високи дози како што се 39 Gy/13F (ннд-А).
- Пациенти со торакални симптоми и лош PS, кои имаат локално напреднат карцином на белите дробови и не се погодни за радикална радиотерапија, треба да примаат палијативна радиотерапија со режим од 10 Gy/1F или 16 Gy/2F (ннд-А).
- Профилактичката кранијална радиотерапија е индицирана кај пациенти со комплетна ремисија и со ограничена болест и таа го намалува ризикот од развивање на церебрални метастази со продолжување на преживувањето (ннд-А).

Упатства за лекување на раширена болест

- Болеста не е курабилна, со двегодишно преживување под 5%. Комбинираната хемотерапија се покажала поефикасна и помалку токсична од монотерапијата, на пр. етопозид перорално.
- Хемотерапијата се дава според истите протоколи како кај ограничената болест, 4-6 циклуса. Хемотерапијата го продолжува преживувањето и на најефективен можен начин ги ублажува клиничките симптоми (ннд-А).
- Како прва линија на хемотерапија се препорачува режим со лекови базирани врз платина плус иринотекан (cisplatin плус иринотекан)²³ или режим со лекови базирани врз платина плус етопозид (cisplatin плус етопозид или карбоплатин плус етопозид) (ннд-А).

Втора линија на хемотерапија

- Треба да се размисли за примена на втора линија на хемотерапија во зависност од времетраењето на одговорот постигнат со првата линија на хемотерапија и PS на пациентот. Користа од примена на втора линија на хемотерапија е веројатна само кај пациенти што имале најмалку шестмесечен период без присуство на болеста по примена на првата линија на хемотерапија (ннд-А).
- Како втора линија на хемотерапија кај пациенти со рекурентен SCLC по терапија со хемотерапевтици од првата линија може да се употреби топотекан. За употребата на топотекан треба да се размисли ако релапсот на болеста се јавува по временски период од најмалку 60 дена по хемотерапија со хемотерапевтици од

23 Не може да се приложи протокол за комбинацијата cisplatin плус иринотекан

првата линија.

Терапија кај пациенти во понапредната возраст

- Кај повозрасни болни, возраста и лошата општа состојба се третираат поединечно. 168 студии дале заклучок дека примената на стандардната хемотерапија не треба да се базира исклучиво само врз возраста туку и врз перформанс-статусот (**ннд-А**). Комбинираната хемотерапија може да се применува и над 70-годишна возраст со PS 0-2 (**ннд-А**).

Лекување на опструкција на вена кава супериор

- Кај пациенти со опструкција на вена кава супериор, предизвикана од SCLC, се препорачува хемотерапија/радиотерапија како иницијален третман, а стентирање во случај на релапс или перзистентна опструкција на вена кава супериор (**ннд-В**).

Проценка на одговорот

- Проценката на одговорот се препорачува најрано да се спроведе на крајот од третманот, со повторување на веќе спомнатите иницијални радиолошки иследувања (**ннд-Д**).

Намалување на токсичноста за време на терапијата

- Во систематични прегледи на голем број студии е докажано дека не треба рутински да се користат фактори коишто го стимулираат растот на гранулоцити и макрофаги (**ннд-А**).
- Амифостин не треба да се користи заедно со cisplatin (**ннд-А**).

ПРИНЦИПИ НА ХЕМОТЕРАПИЈА КАЈ SCLC

Хемотераписки протоколи од прва линија

ЛЕК	ДОЗА
Cisplatin	25 mg/m ² , три дена (од првиот до третиот ден)
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена (од првиот до третиот ден)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Carboplatin	AUC 5, само првиот ден, доза = AUC x (GFR + 25)
Etoposide	100 mg/m ² на ден, 3 дена (од првиот до третиот ден)
Вкупно 4-6 циклуси, на 21 ден	

ЛЕК	ДОЗА
Doxorubicin	50 mg/m ²
Vincristine	1.2 mg/ m ² (max = 2 mg)
Cyclophosphamide	1000 mg/ m ²
Вкупно 4 циклуси, на 21 ден	

Хемотераписки протоколи од втора линија

ЛЕК	ДОЗА
Topotecan	1.5 mg/m ² на ден во период од 5 дена

ПРИНЦИПИ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ SCLC

- Консолидирачка радиотерапија кај ограничена болест го продолжува преживувањето кај оние пациенти кај кои е постигната комплетна или парцијална ремисија по комбинирана хемотерапија (**ннд-А**).
- Конкурентната радиохемотерпија кај ограничена болест е контрадикторна по прашањето на ефикасноста. Постојат студии што покажуваат корист од рано вклучување на радиотерапијата (**ннд-А**). Наспроти нив, постојат студии кај кои нема разлика дали радиотерапијата е вклучена рано или доцна. А и поимот за рано се разликува меѓу студиите (**ннд-А**). Во секој случај, конкурентната хеморадијација ја зголемува токсичноста.
- Хиперфракционирана радиотерапија кај пациенти со ограничена болест се спроведува на два начина:
 1. Split-course на радиотераписка техника во контролната група;
 2. Со вториот се реализираат 45Gy во 25-фракции (5-недели).
- Хиперфракционираниот акцелериран конкурентен хемотераписки режим се покажал поефикасен, наспроти еднодневниот хемотераписки конкурентен режим (**ннд-А**).

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ТИМ, СЛЕДЕЊЕ, ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И СИМПТОМАТСКО ЛЕЧЕЊЕ

Мултидисциплинарен тим

- Мултидисциплинарен тим (МДТ) се дефинира како група на здравствени и социјални работници од одредени специјалности, кои редовно се среќаваат да дискутираат и да усвојуваат планови за третман кај болните со одреден тип карцином од одредена локализација.
- Сите болни со поставена дијагноза на белодробен карцином треба да имаат третман којшто ќе биде воден и планиран од МДТ. Соодветен сервис за здравствена грижа треба да му се понуди на секој болен со белодробен карцином (**ннд-Д**).
- По поставување на дијагнозата и одредување на стадиумот, сите болни со белодробен карцином треба да се разгледаат од МДТ, со цел да се формира индивидуален план на третман кај секој поединечен болен. Тој тим треба да се состои од: пулмолог, радиолог, патолог, торакален хирург, онколог, специјализирана онколошка сестра, здравствени работници за соодветна здравствена нега и фармацевти.
- Дијагнозата, стадиумот и планот на третман треба да му се објаснат на болниот од страна на лекарот и сестрата навреме, јасно и недвосмислено. Болниот има полно право на сите неопходни информации за својата болест.
- Здравствените работници за соодветна здравствена грижа се одговорни за: брз пристап до МДТ, да одговорот на емоционалните, физичките, психолошките и спиритуалните проблеми и да комуницираат и соработуваат со примарната, секундарната и терцијалната здравствена заштита.
- Треба да се обезбеди обука за комуникациски вештини меѓу МДТ (**ннд-А**).

Следење

- Следењето, кое го изведува специјализирана онколошка сестра, треба да биде дополнување на конвенционалното следење за болните со белодробен карцином.
- Треба да се стимулира развој на службата за специјализирани онколошки сестри.
- Следењето спроведено од специјализирана онколошка сестра било поефикасно и водело до поголема сатисфакција на болниот отколку следењето што го спроведува лекар (**ннд-А**).
- Болничкото следење треба да продолжи онаму каде што болничкиот третман или специјалистичкиот совет е сè уште потребен или додека трае клиничкото испитување (**ннд-Д**).
- По операцијата, во почетокот хирургот треба да ги следи сите болни, потоа следењето треба да се спроведе според локалната политика.
- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија на 2-3 месеци во првите 2 години, а потоа на 6 месеци. Еднаш годишно се препорачува КТ-скен. Се препорачува престанок на пушењето.
- По спроведената палијативна терапија, следењето на болниот треба да биде договор меѓу онкологот, пулмологот и тимот за палијативна нега (**ннд-Д**).
- Пишани и вербални информации при следењето треба да бидат делени меѓу службите за примарна, секундарна и терцијална заштита.

Палијативна нега

- Сите болни со белодробен карцином треба да имаат пристап до специјализиран тим за палијативна нега (**ннд-А**).
- Нема доказ која палијативна нега се покажала подобра: домашната, во хосписи или болничката. Сервис за палијативна нега треба да му биде достапен на болен којшто пројавил желба да почине во својот дом.

Симптоматско лекување

- Болните со белодробен карцином презентираат поголемо симптоматско влошување - страдање, во компарација со болните од други малигноми.
- Првично бодување на симптоматското страдање, кога се поставува самата дијагнозата, е од корист и овозможува клиничката интервенција за нивно подобрување да биде планирана и водена индивидуално.
- Влошувањето на симптомите е поврзано со психолошко страдање и лош квалитет на живот.
- Симптомите треба да бидат решавани од страна на цел мултидисциплинарен тим.
- Не постои доказ дека е потребно следење на асимптоматските пациенти. Специфичните клинички иследувања се спроведуваат само при клиничка индицијација.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphanide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results form a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002; 20: 4665–4672.

2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
 3. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ et al. Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 892–898.
 4. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484. Coordinating authors for the ESMO Guidelines Task Force: E. Felip¹, N. Pavlidis² & R. A. Stahel³
 6. Gillenwater HH, Socinski MA. Extensive stage small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 360-75
 7. Simon GR, Wagner H. Small sell lung cancer. *Chest* 2003;123(1Suppl):259S-71S
 8. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomized trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348(9027):563-6
 9. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618-24
 10. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-5
 11. De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects. *Radiother Oncol* 2000;55(1):1-9
 12. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2681-91
 13. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-71
1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2005 www.sign.ac.uk**
 2. **ESMO-European Society for Medical Oncology. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small –cell lung cancer (SCLC). *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i30–i31, 2005 www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm, last update December 2004.**
 3. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 4. **Предвидено следно ажурирање до февруари 2007 година.**

**ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И
СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГЕН
ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ**

МАЛИГЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМОТ (МПМ)

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стејџинг и процена на ризикот
- ▶ План на третман
- ▶ Хемотераписки протоколи
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Малигниот плеврален мезотелиом е ретка болест со инциденца околу 1/100.000 жители во Западна Европа, но со тенденција за пораст. Иако е ретко заболување, претставува една четвртина од причините за смрт на милион жители во Западна Европа. Потекнува од мезотелијалните клетки, кои ја обложуваат плеврата. Како главна причина во 70-80% за појава на ова заболување се обвинува професионалното излагање на азбест. Опишана е и причината кога азбестот е вграден во градежните материјали, кои пак се користат за изградба на живеалишта. Обично МПМ се јавува во педесеттата или седумдесеттата декада од животот, со застапеност на мажи спрема жени 3.6:1.

ДИЈАГНОЗА

- Болните од ова заболување обично се жалат на болки во градите и диспнеа. Дијагнозата се поставува со користење на техники за визуелизација со кои се гледа како унилатерална плеврална маса и плеврална ефузија, а важно е и добивање на професионална анамнеза. Цитологија на плевралната течност и тенкоишлената аспирациска биопсија не се доволни за поставување на дијагнозата затоа што не можат да ги разграничат другите болести на плеврата како: метастатскиот аденокарцином и изразената атипичност. Плеврална биопсија или **VATS (Video Assisted Thoracoscopy)** се потребни за да се добие доволен материјал за патохистолошка дијагноза.

СТЕЈЏИНГ И ПРОЦЕНА НА РИЗИКОТ

- За стејџинг на МПМ денес се користи системот TNM (tumor-nodus metastasis) од International Mesothelioma Interest Group3 (Табела 1). Овој систем ги содржи критериумите за поширеноста на туморот, како и екстензијата во лимфните јазли, што е важно за терапија. Имено, кај локално напреднат тумор, треба да се направи разлика меѓу T3, кој е потенцијално операбилен и T4, кој е неоперабилен.
- МПМ ретко дава дистантни метастази и најчесто се открива во локално напредната форма.

- Во употреба е и прогностичкиот систем предложен од European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC) 4 и од Cancer and Leukaemia Group B (CALGB) 5. Направен е со статистичка анализа на голема група болни, кои биле вклучени во хемотераписки трајали. Тие ги вклучуваат следниве прогностички значајни фактори: работен капацитет, години, хистолошки тип, загуба на телесната тежина и белите крвни елементи. Високо ризична група е таа што содржи три или повеќе од овие фактори.

Табела 1. TNM класификација кај MPM

Стадиум	TNM	Коментар
Ia	T1a N0 M0	Примарен тумор ограничен на ипсилатерална париетална плеура
Ib	T1b N0 M0	Фокално зафаќање и на висцералната плеура
II	T2 N0 M0	Како кај Ia и Ib, но и со обемно зафаќање на дијафрагма или висцерална плеура или бел дроб
III	T3 N1/N2 M0 Кое било T3M0, Кое било N1M0, N2M0	Локално напреднат тумор, потенцијално ресектибилен тумор, едностран со зафатеност на бронхопулмонарни/ хиларни лимфни јазли; супкаринални или ипсилатерални медијастинални лимфни јазли
IV	T4, N3, M1 Кое било T4 Кое било N3 Кое било M1	Локално напреднат технички неоперабилен тумор; зафатени контралатерални медијастинални, долж а. <i>Mataria interna</i> , ипси или контралатерални супраклавикуларни лимфни јазли; далечни метастази

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Хируршки

- Екстраплеурална пнеумонектомија со ексцизија на дијафрагмата и на перикардот ан блок, во комбинација со хемотерапија и/или радиотерапија, се препорачува. Меѓутоа, бројот на болни што се операбилни е мал, со морталитет што се движи од 6% до 30%. Треба да биде изведена од хирург-експерт во таа област и од посебен онколошки тим (**ннд-D**).²⁴
- Плеуректомија и декортикација или плеуродеза се палијативни методи, кои го ослободуваат болниот од плевралниот излив и болката, со мал оперативен морталитет <2%.

Радиотерапија

- Употребата на конвенционалната радиотерапија е лимитирана поради неможноста да се избегне висока радијациска доза на подолу сместеното белодробие. Таа се користи во палијативни цели. Модерните радиотераписки техники можат да распределат многу големи радијациски дози со куративна цел, по изведената екстраплеурална пнеумонектомија. Профилактичната радиотерапија покажува дека ја редуцира инциденцата на локалните метастази (**ннд-A**).

Хемотерапија

- Аналози на платина, doxorubicin и некои антимераболити (methotrexate, etatrexate,

²⁴ Ннд= ниво на доказ

remetrexed, raltitrexed) имаат покажано скромно ефект употребени како монотерапија (**ннд-В**).

- Подобра контрола на симптомите на болеста може да се постигне со комбинација на gemcitabine со cisplatin (**ннд-Д**).
- Комбинацијата на remetrexed²⁵ (antifolat) и cisplatin ги подобрува преживувањето и квалитетот на живот во компарација со cisplatin употребен како монотерапија (**ннд-А**). Оваа хемотерапевтска шема е препорачана како стандарден третман.
- Достапните податоци укажуваат на слично водење и на екстраплеурален тип на малиген мезотелиом (**ннд-Д**).

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

ЛЕК	ДОЗА
Pemetrexed*	500 mg/m ²
Cisplatin	75 mg/m ²
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден	
* Pemetrexed се користи со суплементација на витамини, и тоа: фолна киселина 350-1000 µg p.o. 1-2 недели пред првата доза и додека трае третманот, плус витамин В12 1000 µg i.m. 1-2 недели пред третманот и потоа на 9 недели, додека трае третманот.	

ЛЕК	ДОЗА
Gemcitabine	1250 mg/m ² /ден 1, 8 ден
Cisplatin	75 mg/m ²
Вкупно 6 циклуси, на 21 ден	

СЛЕДЕЊЕ

- Препораките сугерираат физикален преглед и рендгенографија во зависност од симптоматологијата. По потреба се препорачува СТ-скен.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia c, et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. Br J Cancer 2004;90:1022-1024.
2. Carbone M, Rdzanek MA. Pathogenesis of malignant plural mesothelioma. Clin. Lung Cancer 5 (Supp 2)2004:46-50
3. Patz EF, Rusch VW, Heelan R. the proposed new international TNM staging system for malignant plural mesothelioma: application to imaginig. Am J Roentgenol 1996;166:323-327.
4. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with MPM: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. J Clin Onc 1998;16:145-152.
5. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factor predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by Cancer and Leukemia Group B. Chest 1998;113:723-731.
6. Waller DA. The role of surgery in diagnosis and treatment of MPM. Current Opinion in Oncology 2003;15:139-143.

7. Sennan S. Indications and limitations of radiotherapy in malignant plural mesothelioma. *Current Opinion in Oncology* 2003;15:144-147.
8. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of MPM:review of 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4-9.
9. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in MPM: a review. *J Clin Oncol* 1996;14:1007-1017.
10. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicenter phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J cancer* 2002;87:491-496.
11. Vogelzang Nj, rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with MPM. *J clin Oncol* 2003;21:2636-2644.

- 1. European Society for Medical Oncology, december 2004 www.esmo.org**
- 2. BC Cancer Agency www.bccancer.bc.ca**
- 3. Упатството треба да се ажурира на една година.**
- 4. Следното ажурирање е во јануари 2007.**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ДОЈКАТА

РАК НА ДОЈКА

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиумите и проценка на ризикот
- План за третман
- Третман на дуктален карцином *in situ*
- Системска терапија
- Хемотераписки протоколи
- Адјувантна радиотерапија
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Грубата инциденца на ракот на дојката во Европската Унија изнесува 109.9, а морталитетот 38.4 случаи на 100.000 жени годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата е базирана врз клиничка палпација, билатерална мамографија и ехо на дојката. Патолошка дијагноза се поставува со тенкоиглена биопсија (**fine-needle aspiration**) или јадрена иглена биопсија (**core-needle biopsy**) и треба да се направи пред секоја хируршка процедура. Конечната патолошка дијагноза треба да биде направена според класификацијата на Светската Здравствена Организација и **TNM-staging** системот, преку анализирањето на сето извадено ткиво.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Иницијалните испитувања вклучуваат: комплетна крвна слика, биохемиски анализи (хепатални проби, алкална фосфатаза, калциум), мамографија, рендгенографија на белите дробови, ехотографија на абдоменот, естрогенски и прогестеронски рецептори, Хер2/неу тест, p56 тест, Ки 67 тест, S-фаза, туморски маркери СЕА и СА15-3. При постојна симптоматологија, СТ-скен и скен на коски.
- Стадиумот на болеста се утврдува според TNM системот.
- TNM класификација за рак на дојка се базира врз подготовката, стандардизираниот градинг, опишувањето на хистолошкиот тип и маргините на ресекција.
- Одредувањето на естрогенските и прогестеронските рецептори (**ER** и **Pgr**) е мандаторно и е најпожелно тоа да се прави со имунохистохемија.
- Извештајот од имунохистохемијата на **ER** и **Pgr** треба да го вклучи и процентот на **ER** и **Pgr** позитивни клетки.
- Во исто време, треба да се направи и детерминација на ХЕР2 рецепторска експресија. Утврдување на Хер-2-неу статусот е индицирано во смисла на една потенцијална терапија со трастузумаб.

TNM – Класификација според American joint committee on Cancer (AJCC)

- **Примарен тумор (T)** – дефинициите за класифицирање на примарниот тумор (T) се идентични за клиничката и за патолошката класификација. Ако големината на туморот се одредува со физикален преглед, тогаш се користат основните групи (T1, T2, T3). Ако се користат други мерења, како мамографски или патолошки мерења, тогаш можат да се користат и подгрупите на T1 групата. Туморите треба да се мерат со прецизност од 0,1 см.
 - TX - Примарниот тумор не може да се процени
 - T0 - Нема доказ за постоење на примарен тумор
 - Tis - Carcinoma in situ
 - Tis (DCIS) - Дуктален carcinoma in situ
 - Tis (LCIS) - Лобуларен carcinoma in situ
 - Tis (Paget) - Пејџетова болест на брадавката, без тумор во подлабоките делови на дојката
 - Забелешка: Пејџетовата болест асоцирана со тумор во подлабоките делови на дојката се класифицира според големината на туморот
 - T1 - Тумор со помалку од 2 см во најголемиот дијаметар
 - T1mic - Микроинвазивен тумор со најголем дијаметар од 0,1см или помалку
 - T1a - Тумор со најголем дијаметар поголем од 0,1см, но не поголем од 0,5см
 - T1b - Тумор со најголем дијаметар поголем од 0,5см, но не поголем од 1см
 - T1c - Тумор со најголем дијаметар поголем од 1см, но не поголем од 2 см
 - T2 - Тумор со најголем дијаметар поголем од 2см, но не поголем од 5 см
 - T3 - Тумор поголем од 5 см со најголемиот дијаметар
 - T4 - Тумор со која било големина, но со директна екстензија на сидот на градниот кош или кожата, како што е подолу наведено
 - T4a - Инфилтрација на сидот на градниот кош, без зафаќање на пекторалниот мускул
 - T4b - Едем (вклучително и peau d'orange) или улцерација на кожата на дојката или сателитски кожни нодули ограничени на истата дојка
 - T4c - Здружени промени од T4a и T4b
 - T4d - Инфламаторен карцином
- **Регионални лимфни јазли (N)**
 - NX - Не може да се процени состојбата на регионалните лимфни јазли (на пр. претходно биле отстранети)
 - N0 - Нема метастази во регионалните лимфни јазли
 - N1 - Метастази во истострани подвижни аксиларни лимфни јазли
 - N2 - Метастази во истострани аксиларни лимфни јазли, кои се фиксирани еден за друг или за околните структури; или клинички манифестни²⁶ истострани лимфни јазли, долж внатрешната мамарна артерија, во отсуство на клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни јазли
 - N2a - Метастази во истостраните аксиларни лимфни јазли, кои се фиксирани еден за друг или за други структури
 - N2b - Метастази само во клинички манифестни²⁷ истострани лимфни јазли, долж внатрешната мамарна артерија, во отсуство на клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни жлезди

26

27 Клинички манифестни лимфни јазли се дефинираат како промени видливи на imaging иследувања (освен лимфосцинтиграфија) или детектибилни со физикален преглед или хистопатолошки докажани

- N3 - Метастази во ипсилатералните инфраклавикуларни лимфни јазли, со или без зафаќање на аксиларните јазли, или при клинички манифестни²⁸ ипсилатерални лимфни јазли долж внатрешната мамарна артерија, со присутни клинички евидентни метастази во аксиларните лимфни јазли; или метастази во ипсилатералните супраклавикуларни лимфни јазли со или без зафаќање на аксиларните или лимфните јазли долж внатрешната мамарна артерија
- N3a - Метастази во истостраните инфраклавикуларни лимфни јазли
- N3b - Метастази во истостраните аксиларни и лимфни јазли долж внатрешната мамарна артерија
- N3c - Метастази во истостраните супраклавикуларни лимфни јазли
- **Метастази (M)**
 - MХ - Не може да се процени дали постојат метастази
 - M0 - Нема метастази
 - M1 - Докажани метастази

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Адјувантна системска хемотерапија

- Селекционирањето на најсоодветната адјувантна системска терапија се базира врз прогностичките фактори коишто ни даваат индикација за големината на ризикот за релапс или смрт од рак на дојка кај индивидуалниот пациент. Потенцијалната корист од адјувантната терапија мора, исто така, да се процени и во однос на возраста, општата здравствена состојба, како и желбите на пациентот.
- Клуч за евалуирање на потенцијалното влијание на адјувантната терапија е проценката на апсолутниот ризик од појава на рецидив кај поединечни жени.
- Развиени се неколку прогностички формулации, засновани примарно врз големината на туморот, хистолошкиот градус и зафатеноста на лимфните јазли. Според публикуваните податоци од контролни групи од неколку рандомизирани студии за адјувантна терапија, вкупното 10-годишно преживување од карцином на дојка, со хистолошки негативни лимфни јазли, за пациентки под 50-годишна возраст изнесува 71,9%, а во старосната група од 50-69 години е 64,8%, додека кај пациентките со позитивни лимфни јазли изнесува 42,4% и 46,3% за гореспомнатите старосни групи соодветно.
- Зафатеноста на аксиларните лимфни јазли останува и понатаму најзначајниот индикатор на ризикот од рецидивирање и смрт, при што зафаќањето на повеќе од 4 јазли се поврзува со особено висок ризик. За карциномите што не ги зафатиле лимфните јазли, генерално постои согласност дека големината на туморот е најзначајниот прогностичен фактор за дефинирање на ризикот од релапс на болеста. Опишани се уште неколку други прогностички показатели, кои сè уште не си го нашле своето место во рутинската практика. Концентрацијата на стероидни рецептори, која има дефинитивна прогностичка вредност за одговорот на хормонотерапијата на ракот на дојка, е една од нив, но таа претставува само слаб прогностички фактор кај рана болест.

Поволни прогностички фактори (пациенти со низок ризик)

28 Клинички манифестни лимфни јазли се дефинираат како промени видливи на imaging иследувања (освен лимфосцинтиграфија) или детектибилни со физикален преглед или хистопатолошки докажани

- големина на туморот <1 см
- хистолошки градус (градус I)
- хистолошки тип (тубуларен, медуларен)
- нуклеарен градус (градус 1)
- естроген рецептор (+)
- прогестерон рецептор (+)
- плоидност (диплоид)
- процент на С фазата (< од 7 %)
- катепсин Д (<30)
- негативна онкогена експресија на п 53 и Хер 2 неy

Неповолни прогностички фактори (пациенти со висок ризик)

- тумор поголем од 3 см во дијаметар, независно од кој и да е друг прогностички фактор
- тумор поголем од 1 см во дијаметар, заедно со кој и да е друг неповолен прогностички фактор (градус 3, естроген рецептор негативен)
- инвазивен дуктален карцином со нуклеарен градус 2 и 3 и со инвазивен фокус > 5мм во дијаметар
- естроген рецептор(-)
- онкогена експресија на Хер 2/неy и p53
- карцином со сквамозна метаплазија

ТРЕТМАН НА ДУКТАЛЕН KARCINOM IN SITU

Избор на мастектомија или презервирачка техника како хируршки третман

- Пациентите со дуктален karcinom in situ (ДКИС) можат да бидат оперирани или со изведување на мастектомија или лумпектомија со зачувување на дојката.
- Стапките на смртност во тек на пет години биле слични за пациентите третирани со операција со зачувување на дојката или мастектомија (4.2%; 95% ЦИ, 1.4% до 8.5% и 3.9%; 95% ЦИ, 1.7% до 6.8%, соодветно). Интерпретацијата на овие податоци е ограничена во голем дел од споредбите во cross study, недостатокот на рандомизација, недостатокот на споредбени групи во некои студии и потенцијалниот кохортен ефект.
- **На жените со дуктален karcinom in situ, кои се кандидатки за операција на дојката, треба да им биде понуден изборот за презервирачка операција или мастектомија (ннд-В).**²⁹

Зрачна терапија по операција со зачувување на дојката

- Три големи рандомизирани клинички испитувања откриле значителна корист за ирадијација на ипсилатералната дојка по операција со зачувување на дојката, во редукција на ризикот од инвазивна и неинвазивна повторна појава на болеста во ипсилатералната дојка.
- Контралатералните карциноми на дојка се појавувале во 4.5% од пациентите во групата со само изведена лумпектомија и во 7.3% од пациентите во групата на

29 Ннд=Ниво на доказ

изведена лумпектомија плус радиотерапија во тек на 12-годишно следење (незначително).

- EORTC 10853 клиничкото испитување ја истражувало улогата на радиотерапијата во операција со зачувување на дојката за пациенти со ДКИС. Немало значителни разлики во далечните метастази, смрт или преживување без нови настани.
- Клиничкото испитување го поддржува наоѓањето дека радиотерапијата не го редуцира повторното појавување на ДКИС и инвазивната болест.
- Радиотерапијата за карцином на дојка малку придонесува кон веќе високиот ризик за секундарен карцином во спротивната дојка.
- **На жените што подлегнале на операција со зачувување на дојката треба да им биде понудена постоперативна ирадијација на дојката (ннд-А).**
- За пациентите со граници > 10 mm, немало корист од зрачната терапија во смисла на стапките на повторна појава на болест во тек на осум години.
- Пациентите со мали (<2.5 cm), добродиференцирани тумори со хистолошки испитани чисти граници (>10 mm) можат да имаат доволно низок ризик за повторна појава на болест, во однос на ирадијацијата на дојката. Понатамошни клинички испитувања се потребни во оваа област за да се утврди користа.

Улогата на тамоксифен во ДКИС

- Едно рандомизирано клиничко испитување известило дека употребата на тамоксифен кај жени со ДКИС е асоцирана со понизок степен на повторна појава на болеста, особено кај жени помлади од 50 години или со рецептор-позитивна болест. Тамоксифен не е лиценциран за третман на ДКИС надвор од сетингот на клинички испитувања.
- Употребата на тамоксифен треба само да биде земена предвид во контекст на клиничко испитување, дури и кај естроген-рецептор позитивните пациенти.

СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА

Адјувантна хемотерапија

- Способноста на постоперативната адјувантна хемотерапија да го редуцира ризикот од повторна појава и смрт од карцином на дојка била утврдена со серии мета-анализи од многу клинички испитувања. Концептот на адјувантната хемотерапија е тежок за многу пациенти. Честопати е тешко да се објаснат причините за давање токсичен третман, кој би излекувал само мал број од оние што го примаат, додека пропорцијата да се има некоја корист ќе зависи од вкупниот ризик за повторна појава на болеста. Да им се помогне на пациентите да направат коректни избори за третманот е важно, со оглед на тоа што хемотерапијата вообичаено го нарушува и онака краткиот период на добар квалитет на живот.
- Нема јасен консензус за тоа како треба да бидат секвенционирани поединечните хемотерапевтски лекови. Лековите вообичаено се комбинираат и има ограничени докази дека блокирање на секвенционалната администрација може да биде подобро. Со поддршка со стимулативен фактор на колонии на гранулоцити, можат да бидат дадени повеќе режими „со погуста доза“, кои, пак, можат да го подберат преживувањето без болест. Стимулативните фактори на колонии на гранулоцити се достапни како пегилирани (бавноослободувачки депоа) препарати, кои се даваат еднаш во тек на хемотерапевтски циклус, кои можат да бидат ефективни

како и стандардниот препарат и можат да бидат подобри во превенирањето на неутропичната треска. Резултатите од понатамошните клинички испитувања се очекуваат. Биолошките маркери, кои служат за да се предвиди ризикот од релапс, се покажале како ефективни, иако отежнувањето во регрутацијата на пациенти во такви клинички испитувања сугерира дека се сè уште попотребни поедноставени отколку веродостојни тестови.

- Кај жени над 70-годишна возраст има недостаток на податоци за користа од адјувантната хемотерапија, без јасен доказ за или против нејзината употреба.
- Нема податоци што сугерираат дека степенот на корист може да биде редуциран со покачување на возраста. Има докази дека употребата на структурирано визуелно помагало може да ги подобри сатисфакцијата на пациентот и разбирањето на рационалноста за употреба на адјувантна хемотерапија.
- Одлуката во поглед на тоа на кои пациенти треба да им биде понудена адјувантна хемотерапија се базира врз анализата на ризик-користа направена врз основа на нивните туморски детали, вклучително и тоа дали ракот бил или не откриен со помош на скрининг; возраста; и типот на терапијата што е понудена. Во утврдување на прогнозата, има бројни средства што се достапни, од упатства до биолошки анализи и едноставни и комплексни математички/компјутерски модели, но ниту еден модел не бил валидиран во проспективно-рандомизирано клиничко испитување. Хемотерапијата има негативен ефект врз сексуалноста на пациентот, која не се разрешува по прекинување на третманот. Додавањето хормонска терапија кон хемотерапијата не ја нарушува понатаму сексуалноста (иако употребата само на хормонална терапија ја нарушува сексуалната функција).
- **Сите жени под 70-годишна возраст, со карцином на дојка во ран стадиум, треба да бидат земени предвид за адјувантна хемотерапија (ннд-А).**
- Некои од корисните ефекти на адјувантната хемотерапија можат да бидат регулирани со оваријална супресија. Оние пациентки што стануваат аменореични за време на хемотерапијата имаат помалку релапси. Ендокрината терапија сама по себе (оваријална супресија со или без тамоксифен), кај пременопаузални жени над 35 години со среден или висок ризик за естроген-рецептор (ER) позитивни тумори, е ефективна како и самата хемотерапија со циклофосфамид, methotrexate и 5-флуороурацил (CMF) и дури може да биде супериорна. Други студии пронашле дека додавањето на CMF хемотерапијата кон тамоксифен е од корист за пременопаузални жени со вклучени помалку од четири аксиларни лимфни јазли.
- Има малку податоци околу додавањето тамоксифен кон хемотерапијата кај пременопаузалните жени, иако нема докази дека тоа не е од дополнителна корист. Слично на ова, нема јасни податоци за користа од дополнителната оваријална супресија кај жени со хормон-рецептор позитивни тумори, кои веќе примаат хемотерапија и тамоксифен.
- Пациентите со карцином на дојка на возраст помала од 35 години имаат понизок степен на преживување и повисока стапка на релапси отколку постарите пациенти. Во студија во која повеќето пациенти не примиле дополнителна ендокрина терапија, помладите пациенти со естроген-рецептор позитивна болест имале понизок степен на стапки на преживување отколку оние со естроген-рецептор негативна болест. Ако не се даде хормонска терапија кај помлади пациенти, може да биде многу негативно за исходот на нивната болест.
- **Жените со естроген-рецептор позитивни тумори коишто примаат хемотерапија треба да бидат земени предвид за дополнителна ендокрина терапија, особено ако тие се под 35-годишна возраст (ннд-С).**

Неоадјувантна хемотерапија

- Нема добри квалитетни докази дека нема разлика во долготрајното преживување ако истата хемотерапија се даде пред отколку по операцијата за пациенти со операбилни карциноми на дојка, со додадена корист од тоа што се чини дека неоадјувантната хемотерапија е асоцирана со редуција во потребите за мастектомија. Честопати е понудено да се забрза операцијата кај жени било со Т3 тумори кај кои мастектомијата може да биде тешка за изведување, било со големи Т2-Т3 тумори каде што зачувувањето на дојката не е можно во моментот, но би било соодветно ако туморите биле помали. Има некои докази што покажуваат дека типот на дадената хемотерапија може да влијае врз бројот на комплетните патолошки одговори, кои се гледаат, иако разликата помеѓу режимите не е секогаш очигледна.
- **Неоадјувантната хемотерапија треба да биде земена предвид за жени со големи малигни тумори, бидејќи таа ја подобрува стапката на зачувување на дојката и не е негативна во однос на долготрајниот исход на болеста (ннд-А).**

Терапија со антрациклини и таксани

- Во адјувантен сетинг постојат докази дека антрациклините нудат супериорни резултати во преживувањето споредено со неантрациклинските режими (каков што е на пр. CMF). Тие се потоксични, со повисоки стапки на миелодисплазија (абнормалности на коскената срцевина) и неутропенична сепса во некои студии. Тие се исто така асоцирани со скроман ризик за оштетување на срцето.
- Таксаните се активни во адјувантен сетинг, но иако тие покажале дека ја подобруваат состојбата наспроти некои режими што се базирани врз адриамицин, нема сè уште никакви објавени податоци дека тие нудат дополнителни бенефити во преживувањето наспроти оптималните антрациклински режими.

Напредната болест

- **Epirubicin**
 - Рандомизирани контролирани студии во напреднат карцином на дојка покажале дека epirubicin и doxorubicin имаат еквивалентна ефикасност според стапките на одговор или преживувањето. Во извлечена анализа на шест клинички испитувања, кои споредуваат еднакви дози на овие лекови, сами или како дел од комбинирана терапија, стапките на одговор биле еквивалентни (PR, 1.04; 95% ЦИ, 0.92 до 1.18; $p=0.51$). Во дози еднакви на doxorubicin, epirubicin покажал помала кардиотоксичност (промени во електрокардиограмот, намалување во вентрикуларната ежекциска фракција, покачување во рациото на предежекциски период/лево вентрикуларен предежекциски период), (PR, 0.43; 95% ЦИ, 0.24 до 0.77; $p=0.0044$) и помалку епизоди на конгестивна срцева инсуфициенција. Стапките на одговор се повисоки со покачување на дозите на epirubicin, но преживувањето е исто, иако токсичните ефекти се почести со покачување на дозата. British National Formulary препорачува максимум кумулативна доза од 0.9-1 г/м² за да се помогне во избегнувањето на кардиотоксичноста. Scottish Medicines Consortium советувал (декември 2003) дека пегилираниот липозомален препарат на doxorubicin не се препорачува за метастатски карцином на дојка. Иако покажано дека употребата на хемотерапија базирана врз антрациклини во напредната болест е асоцирана со скромна предност во преживувањето.

- **Антрациклините треба да бидат препишани во предност кон не-антрациклинските режими во адјувантент сетинг, бидејќи тие нудат дополнителни бенефити. Epirubicin може да биде претпочитан бидејќи тој предизвикува помалку кардијални несакани ефекти (ннд-А).**

Таксани

- Метаанализа на четири клинички испитувања на паклитаксел, еден агенс за прволиниски третман, покажала 25-34% од вкупната стапка на одговор со време до прогресија на болеста од пет месеци. Повеќето пациенти релапсират во тек на 12 месеци и средното преживување е 17-22 месеци. Кога се користи паклитаксел во комбинација со други агенси за прволиниски третман, неутропенија се гледа кај 40-68% од случаите, иако е нејасно дали комбинирањето со антрациклин ја влошува неутропенијата. Тромбоцитопенија (намалување на бројот на крвни плочки) е почеста кога паклитаксел е употребен во комбинација, периферна невропатија се гледа во стапка од 10% и алопеција се јавува кај 3/4 од пациентите, но со незначителна разлика во квалитетот на живот кога се додава паклитаксел (четири студии, n=1545). Подобрената стапка на одговор и предноста во преживувањето биле реплицирани во други клинички испитувања.
- **Таксаните треба да бидат земени предвид кај пациенти со напредната болест (ннд-А).**

Третмани со биолошки агенси

- **Монотерапија со трастузумаб**
 - Систематски преглед на трастузумаб како монотерапија пронашол некои антитуморски ефекти во смисла на вкупен одговор (парцијален и комплетен) на скала од 12% до 24%. Прегледот вклучил едно рандомизирано клиничко испитување, кое споредувало два режими на трастузумаб како единствен агенс кај жени со метастатски карцином на дојка, кои претходно не примиле хемотерапија. Објективната стапка на одговор била 24% (95% ЦИ, 18.0 до 34.3%) помеѓу 111 пациенти достапни за евалуација. Средното времетраење на преживувањето било 24.4 месеци. Една ретроспективна анализа, која го евалуирала одговорот кон трастузумаб, според прекумерната експресија на хуманиот епидермален фактор на раст рецептор 2 (HER2), демонстриран со флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH), пронашла дека пациентите со FISH-позитивни тумори (n=79) имале стапка на одговор од 34% (95% ЦИ, 23.9% до 45.7%) споредено со 7% (95% ЦИ, 0.8% до 22.8%) кај 29 жени со тумори, кои биле FISH-негативни. Стапката на одговор кај таквите пациенти е споредлива со некои други системски третмани кога се употребени како прволиниска терапија за метастатски карцином на дојка, како што се: тамоксифен (20-45%-на стапка на одговор), летрозол (30%), doxorubicin (32%) и doxorubicin плус винорелбин (39%).
- **Трастузумаб треба да биде резервиран за оние пациенти чишто тумори имаат прекумерна експресија на HER2 (ннд-С).**
- **Адјувантна терапија со трастузумаб**
 - Неколку големи меѓународни клинички испитувања се спроведуваат за да се тестира бенефитот од овој агенс кај карцином на дојка во ран стадиум. Прелиминарните извештаи од некои од нив индицираат дека едногодишниот третман обезбедува значителна корист.

- ХЕРА-клиничкото испитување ги рандомизира жените што имале комплетирана локорегионална терапија и адјувантна хемотерапија до една година на терапија со трастузумаб на секои три недели, две години на терапија со трастузумаб или опсервација. Интерим резултатите се достапни за споредба помеѓу опсервација и една година на терапија. Било известно за вкупно 127 први настани во групата што примала трастузумаб во тек на една година и 220 во опсервацииската група. Неприспособениот hazard ratio во групата што примала трастузумаб, споредено со опсервацииската група, бил 0.54 (95% confidence интервал, 0.43 до 0.67; $p < 0.0001$), кои кореспондирале со апсолутен бенефит во преживувањето без болест од 8.4% во тек на две години. Приближно 2/3 од репортираните први настани биле далечни метастази. Hazard ratio во моментот на повторна појава на болеста на далечно место во групата што примала трастузумаб во тек на една година, споредено со опсервацииската група, било 0.49 (95% confidence интервал, 0.38 до 0.63; $p < 0.0001$).
- Две клинички испитувања, кои ја споредувале адјувантната хемотерапија со или без конкурентен трастузумаб кај жени со хируршки отстранет ХЕР2-позитивен карцином на дојка, ги објавија комбинираниите резултати.
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project клиничко испитување Б-31 ги споредува doxorubicin и циклофосфамид следени со паклитаксел на секои 3 недели (група 1) со истиот режим плус 52 недели на трастузумаб, даден конкурентно со паклитаксел (група 2). North Central Cancer Treatment Group клиничко испитување Н9831 ги споредува doxorubicin и циклофосфамид следени со паклитаксел на една недела (група А), со истиот режим плус 52 недели на трастузумаб, започнати коммитантно со паклитаксел (група Ц). Студиите биле коригирани да вклучат здружена анализа, која ќе ги споредува групите 1 и А (контролна група, $n=1679$) со групите 2 и Ц (трастузумаб групата, $n=1672$). Во интерим анализата, трастузумаб групата била асоцирана со приближно половина од бројот на настани (повторна појава на ракот, секундарен примарен карцином, или смрт пред повторната појава на болест) отколку контролната група; (261 наспроти 133 настани; hazard ratio, 0.48; 95% ЦИ, 0.39 до 0.59, $p < 0.0001$).
- Имало приближно 1/3 помалку смртни случаи во групата на трастузумаб отколку во контролната група (92 наспроти 62; hazard ratio 0.67 95% ЦИ 0.48 до 0.93; $p=0.015$).
- Времето до далечна повторна појава на болест во трастузумаб групата било приближно половина од тоа во контролната група (193 наспроти 96 пациенти со повторна појава на болест; hazard ratio 0.47 95% ЦИ, 0.37 до 0.61; $p < 0.0001$).
- Во моментов има недоволно докази за долготраен исход достапен да го испита балансот токсичност-бенефит за различни групи на пациенти или режими на третман. Прелиминарните резултати се охрабрувачки, но сè додека има средно ниво на докази за бенефитот и ослободување од несаканите кардијални ефекти, не е возможно да се направи каква било јасна препорака за или против употребата на овој агенс во адјувантен сетинг. Ова истражување во моментот е во прогрес. Кое било абдејтирање поврзано со употребата на трастузумаб ќе биде забележано на веб-страницата на Scottish Intercollegiate Guidelines Network www.sign.ac.uk.
- **Комбинирана терапија со трастузумаб**
 - Трастузумаб додаден кон паклитаксел или адриаамин/циклофосфамид (комбинација асоцирана со висока инциденца на кардијална дисфункција) даваат

подобро време до прогресија на болеста (седум наспроти пет месеци), подобра вкупна стапка на одговор (50% наспроти 32%) и поголемо едногодишно преживување (средно преживување 25 наспроти 20 месеци) отколку истата хемотерапија дадена самостојно. Комбинацијата на хемотерапија плус трастузумаб не била асоцирана со некоја значителна разлика во квалитетот на живот. Една студија во фаза 2 на трастузумаб со cisplatin покажала 24% стапка на одговор и пет месеци средно време до прогресија на болеста. Во втората студија во фаза 2 на терапија со трастузумаб и неделно даден паклитаксел, стапката на одговор била 61%. Пациентите со XEP2-негативни тумори биле вклучени во клиничкото испитување, но одговарале на дадениот третман поретко, што сугерира дека додавањето на трастузумаб не било од корист кај овие тумори. Средното времетраење на одговорот било седум месеци. Стапката на кардијална дисфункција била слична со хемотерапијата базирана врз doxorubicin (кои било настани 7%, тешки 5%), но била повисока ако трастузумаб бил комбиниран со кој било антрациклин (кои било настани 28, тешки 19%). РЦТ покажало дека трастузумаб даден еднаш неделно плус доцетаксел (100mg/m² на секои 3 недели) се покажал супериорен во споредба со истата доза на доцетаксел даден како единствен агенс во сите цели, вклучително и вкупната стапка на одговор (61% наспроти 34%; p=0.0002), вкупното преживување (средно, 31.2 наспроти 22.7 месеци; p=0.0325), време до прогресија на болеста (средно, 11.7 наспроти 6.1 месеци; p=0.0001), време до неуспех на третманот (средно, 9.8 наспроти 5.3 месеци; p=0.0001) и времетраењето на одговорот (средно, 11.7 наспроти 5.7 месеци; p=0.009).

- **Комбинирана терапија на трастузумаб со таксан се препорачува кај жени со метастатски карцином на дојка (ннд-А).**
- **Времетраење на терапијата**
 - Не биле идентификувани податоци од рандомизирани клинички испитувања, кои го испитуваат прашањето за времетраењето на терапијата. Во РЦТ на трастузумаб прикажан во секцијата 4.3., третманот бил продолжен сè до прогресија на болеста. Не биле идентификувани рандомизирани податоци за да се адресира прашањето дали да се прекине терапијата со трастузумаб по прогресијата.

Терапија со винорелбин и капецитабин

- Не биле идентификувани докази за да се поддржи употребата на овие агенси во адјувантен сетинг, иако има студији што се во тек, а кои ќе ја адресираат нивната улога. Два систематски прегледи известуваат за следниве докази кај пациенти со метастатска болест.
- **Винорелбин**
 - Единствен РЦТ бил идентификуван, кој го споредувал винорелбин даден како единствен агенс наспроти мелфалан кај пациенти што не успеале да одговорат на хемотерапија којашто содржи антрациклини (n=179). Студијата покажала корист во преживувањето за винорелбин (p=0.034). Средното време на преживување било 35 наспроти 31 недела, со подобрен квалитет на живот. Една студија во фаза 2 на винорелбин/винорелбин плус 5-флуороурацил (5-FU), плус leucovorin и митоксантрон плус 5-FU плус leucovorin (n=99), покажале еквивалентни објективни стапки на одговор и време на преживување во сите три групи (PP 21-30%). РЦТ, кое го испитувало винорелбин наспроти винорелбин плус doxorubicin (n=289 достапни за испитување), не покажало разлика во од-

- говорот, времетраење на одговорот, или преживувањето. Токсичноста во најголем дел била од хематолошка природа и алопеција била забележана во 12%.
- Винорелбин е активен лек во третманот на напредната болест, но неговата оптимална позиција во алгоритмот за третман не е јасна, како резултат на недостаток од рандомизирани клинички испитувања.
 - **Капецитабин**
 - Една студија во фаза 2 на капецитабин наспроти паклитаксел за пациенти што не одговориле на третман со антрациклини била прекината порано, поради силната преференца на пациентите за капецитабин со резултати што покажале слична ефикасност. Капецитабин покажал 8/22 одговори од кои три биле комплетни, (36%, ЦИ 17-59%) и паклитаксел 4/20, со некомплетни одговори, (21%; 6-46%). Средното време до прогресија на болеста било исто така намалено на над 90 дена. Несаканите ефекти, типично неутропенија и невропатија, биле почести со паклитаксел.
 - Една студија во фаза 2 на капецитабин кај пациенти со метастатски карцином, резистентен на паклитаксел, покажала 20%-на стапка на одговор, три комплетни одговори, средно времетраење на одговорот од осум месеци, средно преживување од 13 месеци, средно време до прогресија на болеста од три месеци и едногодишно преживување од 52%. Имало 30%-на стапка на одговор кај пациентите што биле сметани за резистентни и на антрациклин и на паклитаксел. Несаканите ефекти што биле нотирани биле: дијареа, замор, стоматитис, гадење и неутропенија во 3%.
 - Како прволиниски третман во метастатска болест, една студија во фаза 2, која споредувала капецитабин со CMF, покажала 25% PP за капецитабин и 16% PP за CMF (n=95). Средното време до прогресија било 132 дена за капецитабин и 92 за CMF.
 - Едно рандомизирано клиничко испитување во фаза 3 на доцетаксел со или без капецитабин кај пациенти што претходно подлегнале на третман со антрациклини покажало дека стапката на одговор била повисока со комбинацијата (42% наспроти 30%). Средното преживување било 14 месеци со комбинацијата и четири месеци кога бил даван само доцетаксел. Средното време до прогресија на болеста било шест месеци за комбинацијата и четири месеци за капецитабин. Како и да е, на пациентите не им било препишано да примаат капецитабин по прогресијата во групата на пациенти што примале само доцетаксел како единствен агенс.
 - Капецитабин се чини дека е ефективен како прва линија и втора линија на третман на напредната болест, дури и по антрациклини и таксани. Не е можно да се направи силна препорака за неговото прецизно место во третманот на напреднат карцином на дојка, со оглед на недостатокот од рандомизирани клинички испитувања.
 - **Било капецитабин било винорелбин треба да бидат земени предвид за пациенти со напреднат карцином на дојка (ннд-А).**

Ендокрина терапија

Пременопаузални жени

- Оваријалната супресија и тамоксифенот како адјувантен третман покажале дека го подобруваат петгодишното преживување, дури и кога се даваат на популација за која естроген-рецептор статусот не е познат.

- Има податоци што потврдуваат дека не е од корист кај пациенти чишто тумори немаат експресија на хормонални рецептори. Стандардна практика е да се мери хормоналниот статус кај пациент со карцином на дојка. Оваријалната супресија се покажала исто така ефективна како и CMF хемотерапијата сама и кога е дадена во комбинација со тамоксифен. Таа се покажала дури и како поефективна. Само ендокрина терапија не била никогаш споредувана со режими базирани врз антрациклини или таксани на кои сега се гледа како на стандарден третман.
- Бидејќи нема јасни податоци што сугерираат дека користа од тамоксифен додаден на хемотерапијата, кој се гледа кај постменопаузалните жени, не се гледа кај пременопаузалните жени, иако ова не било формално евалуирано.
- Во напреднат карцином на дојка, додавањето на тамоксифен кон оваријалната супресија со агонисти на ослободувачки хормон на лутеинизиращкиот хормон (ЛХРХ) ја подобрува стапката на одговор и вкупното преживување.
- **Пременопаузалните жени, чии тумори не покажуваат отсутни естроген или прогестерон рецептори, треба да се сметаат за кандидатки за адјувантна ендокрина терапија (ннд-А).**
- **Кај пременопаузалните жени со напредната болест, комбинацијата на тамоксифен плус оваријална аблација треба да им биде понудена пред терапија само со тамоксифен (ннд-А).**

Постменопаузални жени

- Тамоксифен даден на пациенти со напредната болест, во тек на петгодишен период во адјувантен сетинг, значително ја редуцира повторната појава на карциномот на дојка, развитокот на втори карциноми на дојка, и го подобрува вкупното преживување. Сепак, пациентите можат сè уште да релапсират и наспроти неговата употреба. Асоциран е со токсични ефекти, вклучително и тромбо-емболична болест и ендометријално задебелување, атипича и ретко карцином. Овие промени можат да бидат превенирани со употреба на интраутерини прогестаген-ослободувачки направи, иако овие можат да не бидат прифатливи за сите жени. Употребата на ароматазен инхибитор, која е асоцирана со такви утерини ефекти, е алтернатива кај приемчиви жени.

Адјувантна терапија

- Единствената група жени што немаат корист од тамоксифен се оние со естроген-рецептор негативни тумори. За постменопаузалните жени, кои се кандидатки за адјувантна ендокрина терапија, пет години на терапија со тамоксифен не е оптималниот режим во смисла на кратко/средно преживување без болест, со супериорност што се покажува за пет години со анастразол, пет години на тамоксифен следен со средно две и пол години со летрозол, или две до три години на тамоксифен, следено со две до три години со ексеместан или анастразол. Некои од овие алтернативи треба допрва да покажат убедувачки бенефит во вкупното преживување, иако речиси е известно за супгрупа на пациенти. MA17 клиничкото испитување, кое истражувало дали продолжената адјувантна терапија со ароматазен инхибитор летрозол по тамоксифен го редуцира ризикот за доцни повторни појавувања на болеста, покажало дека летрозол го подобрува преживувањето без болест (XP) за повторно појавување на болеста или контралатерален карцином на дојка = 0.58, 95% (ЦИ) = 0.45 до 0.76; $p < 0.001$). Вкупното преживување било исто и во двете гранки (XP за смрт од која било причина = 0.82, 95% ЦИ = 0.57 до 1.19; p

= 0.3). Помеѓу пациентите со позитивни лимфни јазли, вкупното преживување било статистички значително подобро со летрозол (ХР = 0.61, 95% ЦИ = 0.38 до 0.98; $p = 0.04$). Дополнително, има различен профил на несакани ефекти, со помалку гинеколошки и тромботични настани, но со повеќе мускулоскелетни нарушувања, вклучително и фрактури.

Неoadјувантна терапија

- Нема докази дека употребата на неколку недели или месеци на ендокрина терапија пред локарегионална операција има какви било долготрајни корисни или негативни ефекти. Тоа може, како и со неoadјувантната хемотерапија, да ги забрза оперативните можности, но нема податоци за да се потврди ова. Четири месеци летрозол нуди повисока стапка на одговор отколку тамоксифен за истото времетраење.

Напредната болест

- Нема јасни докази дека која било особена секвенца на ендокрини агенси нуди предност врз вкупното преживување врз другата. Третата генерација ароматазни инхибитори покажува докази за супериорност во клинички значајни крајни цели, вклучително и стапката на одговор и времето до прогресија на болеста споредено со тамоксифен, без оглед на претходната употреба адјувантно на тамоксифен. Има добри докази дека кај пациентите што не даваат одговор на терапија со тамоксифен третата генерација ароматазни инхибитори се супериорни во однос на мегестрол ацетат.
- **Кај постменопаузалните жени со карцином на дојка тамоксифенот останува третман на избор како иницијална терапија во адјувантен сетинг. Ако има релативни контраиндикации за неговата употреба (висок ризик на тромбоемболизам или ендометријални абнормалности) или нетолеранција, ароматазниот инхибитор може да биде користен на негово место (ннд-А).**
- Постменопаузалните пациентки треба да бидат земени предвид за пренасочување (switch) кон ароматазен инхибитор по две или три години или по пет години на терапија со тамоксифен (ннд-А).
- Кај постменопаузалните жени со напредната болест, третогенерациските ароматазни инхибитори треба да бидат земени предвид пред тамоксифен или мегестрол ацетат (ннд-А).

Временско одредување на операцијата и хемотерапијата

- Ниеден доказ не бил идентификуван за да ја поддржи препораката за одложување на операцијата зависно од системската терапија. Одложувањето на радиотерапијата за адјувантна хемотерапија може да ја покачи стапката на локална повторна појава на болеста, додека одложувањето на хемотерапијата за радиотерапија може да има некој негативен импакт, во смисла на системска повторна појава на болеста.
- Има контрадикторни докази во однос на ефектот од одложувањето на хемотерапијата по операција кај жени со ER негативни тумори. Една метаанализа покажа дека стапката на 10-годишно преживување без болест кај жени што започнале со хемотерапија во тек на 21 ден била значително повисока отколку кај оние што започнале со хемотерапија на 21-86-ти ден по операцијата (60% наспроти 34% (ХР), 0.49; 95% (ЦИ), 0.33 до 0.72; $p=0.0003$).

- Една ретроспективна анализа на слична кохортна група од 1.161 пациенти не пронашла значителна разлика во преживувањето без болест помеѓу оние жени што примиле хемотерапија во тек на 21 ден од операцијата и оние што започнале со хемотерапија подоцна.
- **Сите третмани за пациентите со ран карцином на дојка треба да бидат започнати колку што е можно порано. Младите жени со естроген-рецептор негативни тумори можат да имаат корист особено од раното започнување со хемотерапија по операцијата (ннд-С).**

Справување со менопаузалните симптоми

- Има добри докази дека и ниска доза на мегестрол ацетат и депо интрамускуларно даден медроксипрогестерон ацетат можат да ја редуцираат фреквенцијата на топли бранови кај постменопаузалните жени со карцином на дојка. Има помалку податоци за тоа дали овие агенси влијаат врз исходот од третманот на карциномот на дојка. Нема јасни податоци дали употребата на конвенционалната хормон-заместителна терапија ги намалува овие симптоми или го менува исходот кај жени со карцином на дојка третирани со ендокрини агенси. Моменталната употреба на хормон-заместителна терапија е асоцирана со покачен ризик за инцидентен и фатален карцином на дојка; ефектот е супстанцијално поголем за естроген-прогестаген комбинациите отколку за другите типови на хормон-заместителна терапија. Се чини дека клонидинот има некои ефекти врз контролата на топли бранови, но има некои докази дека тој не го подобрува квалитетот на живот.
- **Мегестрол ацетат или депо интрамускуларно даден медроксипрогестерон ацетат може да биде земен предвид за да се контролира силината на топлиите бранови кај жени со карцином на дојка (ннд-В).**

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

Хормонотерапија

Прва линија

- Антиестрогени (тамоксифен) 20 mg/ден во траење од 5 години
- Ароматаза инхибитори

Втора или трета линија

- Ароматаза инхибитори
- ЛХ-РХ-агонисти
- Прогестагени (мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат)
- Кастрација (хируршка, зрачна)

Протоколи за адјувантна хемотерапија

- CMF
- FAC
- FEC
- AC60
- AC60 + Taxol

- Taxol-FAC
- FEC + Taxol
- AC60+Taxol+Herceptin
- TAC
- Taxol (Paclitaxel) + Herceptin (Trastuzumab)

CMF-cyclophosphamide, metotrexate, 5-Fluorouracil

- cyclophosphamide 600mg/m² i.v. во 100 до 250 ml физиолошки раствор во тек на 20 до 60 мин.
- 5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v. болус со промивка со 100 ml физиолошки раствор
- metotrexate 40 mg/m² i.v. инфузија во 100 ml физиолошки раствор.
- Се повторува на 3 недели во 6 циклуси.

FAC-cyclophosphamide, doxorubicin, 5-Fluorouracil

- cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. во 100 до 250 ml физиолошки раствор во тек на 20 до 60 мин.
- 5-Fluorouracil 500mg/m² i.v. болус со промивка со 100 ml физиолошки раствор
- doxorubicin 50 mg/m² i.v. болус во перфузор со промивка од 100 ml физиолошки раствор
- Се повторува на 3 недели во 4 до 6 циклуси. (Се прекинува во отсуство на одговор или прогресија на болеста или кардиотоксичност.)

FEC-cyclophosphamide, epirubicin, 5-Fluorouracil

- cyclophosphamide 500-600 mg/m² i.v. во 100 до 250 ml физиолошки раствор во тек на 20 до 60 мин.
- 5-Fluorouracil 500 mg/m² i.v. болус со промивка со 100 ml физиолошки раствор
- epirubicin 50-60 mg/m² i.v. болус во перфузор со промивка од 100 ml физиолошки раствор
- Се повторува на 3 недели во 6 циклуси. (Се прекинува во отсуство на одговор или прогресија на болеста или кардиотоксичност.)

AC60-cyclophosphamide, doxorubicin

- cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. во 100 до 250 ml физиолошки раствор во тек на 20 до 60 мин.
- doxorubicin 60 mg/m² i.v. болус преку перфузор со промивка од 100 ml физиолошки раствор
- Се повторува на 3 недели во 4 до 6 циклуси. (Се прекинува во отсуство на одговор или прогресија на болеста или кардиотоксичност.)

AC60 придружен со Taxol (Paclitaxel)

- Третман: по остварени 4 циклуси на AC60 протокол се продолжува со 4 циклуси taxol 175 mg/m² со соодветна премедикација на секои 3 недели.

Taxol-FAC

- Таксол (paclitaxel) 80 mg/m² i.v. едночасовна инфузија во траење од 12 недели. Потоа FAC 4 циклуси

FEC+Taxol

- Fluorouracil 500 mg
- Epirubicin 100 mg
- Cyclophosphamide 500 mg
- Три циклуси. Потоа Docetaxel 100 mg три циклуси.

AC60 придружен со Taxol и Herceptin

- Индикации: терапија на избор кај млади жени со позитивни аксиларни лимфни јазли, висок ризик за релапс на болеста и позитивитет на XEP 2 Heu тест од +3.
- Третман: 4 циклуси на AC60 протокол.
- Циклус 5:
 - Ден први: trastuzumab 8 mg/kg
 - Ден втори: paclitaxel 175 mg/m²
- Циклус 6,7,8
 - Trastuzumab 6mg/kg
 - Paclitaxel 175mg/m²
- Повторувано на 21 дена во траење од 4 циклуси

TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide)

- docetaxel 75 mg/m² i.v.
- cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. во 100 до 250 ml физиолошки раствор во тек на 20 до 60 мин.
- doxorubicin 50 mg/m² i.v. болус преку перфузор со промивка од 100 ml физиолошки раствор
- На секој 21 ден во 6 циклуси

Taxol (paclitaxel) и Herceptin (Trastuzumab)

- Индикации: терапија на избор кај жени со позитивитет на XEP 2 Heu тест од +3.
- Основни испитувања пред третманот: комплетна крвна слика (ККС), диференцијална КС, тромбоцити, билирубин, хепатални проби, креатинин, срцева функција.
- Испитувања пред секој третман: ККС, тромбоцити и диференцијална КС, срцева функција по потреба.
- Третман: неделно дозирање
 - Trastuzumab Loading доза 4 mg/kg (прв ден само во првиот циклус)
 - Доза на одржување: 2 mg/kg (8 и 15 ден само во првиот циклус)
 - Docetaxel 100 mg/m² (прв ден)
- Циклусот се повторува на 21 ден, trastuzumab до постигнување на стабилна болест или метастатска прогресија, docetaxel до 6 циклуси.

Протоколи за третман на метастатска болест

- CMF
- FAC
- FEC
- Taxani + Doxorubicin
 - Doxorubicin 60 mg/m² ден 1 и Taxol 175 mg/m² ден 2, се повторува на 3 недели
- Taxotere + Capecitabine
 - Taxotere 75 mg/m² ден 1, Capecitabine 1875 mg/m²
 - Се повторува на 21 ден, сè до постигнување на стабилна болест или метастатска прогресија или токсичност.

- **Xeloda - Capecitabine**
 - Препорачана доза за монотерапија со Xeloda е 1000-1250 mg/m² администрирана двапати дневно (наутро и навечер; еднакво на 2000-2500 mg/m² вкупна дневна доза), во тек на 14 дена следена со седумдневен период на одмор. Xeloda таблетите треба да бидат проголтани со вода во тек на 30 минути по оброк. Третманот да се прекине ако по два циклуси нема одговор.
- **Taxol (paclitaxel) и Herceptin (Trastuzumab)**
 - Индикации: терапија на избор кај жени со позитивитет на ХЕР 2 Неу тест од +3.
 - Основни испитувања пред третманот: комплетна крвна слика (ККС), диференцијална КС, тромбоцити, билирубин, хепатални проби, креатинин, срцева функција.
 - Испитувања пред секој третман: ККС, тромбоцити и диференцијална КС, срцева функција по потреба.
 - Третман: Неделно дозирање
 - Trastuzumab Loading доза 4 mg/kg (прв ден само во првиот циклус)
 - Доза на одржување: 2 mg/kg (8 и 15 ден само во првиот циклус)
 - Docetaxel 100mg/m² (прв ден)
 - Циклусот се повторува на 21 ден, trastuzumab до постигнување на стабилна болест или метастатска прогресија, docetaxel до 6 циклуси.

АДЈУВАНТНА РАДИОТЕРАПИЈА

Вовед

- Адјувантната радиотерапија продолжува да има важна улога во справувањето со карциномот на дојка. Повеќето пациенти сега се третираат со радиотерапија по мастектомијата отколку што тоа беше случај пред 10 години. Распоредот на радиотерапијата е важна тема и е адресиран во оваа секција.

Адјувантна радиотерапија

- Додавањето на радиотерапија кон операцијата и адјувантниот систематски третман го редуцираат ризикот од какво било повторно појавување на карциномот на дојка за 30%, во најголем дел како резултат на зголемениот број локорегионални контроли. Една голема метаанализа пресметува дека ризикот од локорегионално повторно појавување на болеста е редуциран за 2/3 по адјувантната радиотерапија. Било согледано дека ефектот во голем дел е независен од типот на пациентот или од типот на радиотерапијата (8.8% наспроти 27.2% локално повторно појавување на болеста во текот на десеттата година). Како резултат на подобрената локална контрола, mortalитетот од карцином на дојка бил редуциран (p=0.0001), но другиот, особено васкуларен, mortalитет бил покачен (p=0.0003). Вкупното 20-годишно преживување било 37.1% кај пациентите што примале радиотерапија наспроти 35.9% кај пациентите во контролната група (p=0.06).

Радиотерапија по мастектомија

- Ефектот на радиотерапијата по мастектомија на mortalитетот е варијабилен. Еден систематски преглед (вклучувајќи 34 РЦТ) споредувал само мастектомија со мастектомија следена со радиотерапија на градниот кош и пронашол дека радиотерапијата не ја редуцирала смртноста од која било причина или смртноста од карци-

ном на дојка по само мастектомија или мастектомија плус чистење на аксилата. Радиотерапијата ги редуцира севкупната смртност и смртноста од карцином на дојка по мастектомија плус семплинг на аксилата. Во прегледот, радиотерапијата може да биде асоцирана со доцни несакани ефекти, кои се ретки, вклучително и: пневмонитис, перикардитис, едем на раката, брахијална плексопатија и радионекротична фрактура на ребро, во најголем дел како резултат на застарени радиотерапевтски техники коишто веќе не се во употреба. Оваа студија испитувала приближно 20.000 жени внесени во рандомизирани клинички испитувања на адјувантна радиотерапија пред 1990. Радиотерапевтските техники и дозите користени во студиите се помалку напреднати отколку оние денес. Како додаток, популацијата на пациенти е различна од оние што се презентираат во моментот, со потрепрезентација на пациенти со тумори, кои биле детектирани со скрининг и на оние што примале тамоксифен во тек на пет години. На пр., повеќето од студиите вклучени во овој преглед биле од клинички испитувања на зрачење на градите, аксилата, супраклавикуларната јама и внатрешниот синџир на лимфни јазли во дојката – во мал број (7%) пациенти што примиле радиотерапија само за дојката. Ова може да го објасни средното, но значително покачување во смртностите, кои не се поврзани со карциномот, како што се смртностите поради васкуларни причини. Во голем број, смртните случаи се исто така евидентни од две години по радиотерапијата, но особено се значителни ако повеќе од 10 години елапсирале по адјувантната радиотерапија. Во моментот, и можеби конзервативно, пресметано е дека ако се избегнуваат несаканите ефекти, кои се поврзани со долготрајниот третман, тогаш адјувантната радиотерапија може да понуди 1%-но подобрување во стапката на смртност за жените со низок ризик (на пр. оние со мали карциноми што биле откриени со скрининг или без докази за вклучени лимфни јазли по мастектомија со чистење на аксилата) и 2-4%-но подобрување кај оние со висок ризик.

Радиотерапија по операција со зачувување на дојката

- Еден систематски преглед и една последователна РЦТ пронашле дека додавањето радиотерапија кон операција со зачувување на дојката го редуцира ризикот од локална повторна појава на болеста, споредено со само направена операција со зачувување на дојката. Прегледот пронашол дека постоперативната радиотерапија значително го редуцира годишниот ризик од смртност од карцином на дојка, споредено со фактот без да се даде радиотерапија, но не пронашол значителна разлика помеѓу третманите во годишниот ризик на севкупната смртност (odds ratio (OR) за смртност поради карцином на дојка 0.86; $p=0.04$; OR за севкупната смртност 0.94; $p>0.1$). Прегледот пронашол дека постоперативната радиотерапија значително го намалува годишниот ризик за изолирана повторна појава на болест, споредено со фактот без постоперативна радиотерапија (OR 0.32; $p<0.00001$). Тоа, исто така, индицира дека радиотерапијата ја покачува годишната стапка на смртност не поради карциномот на дојка. Споредено со фактот без радиотерапија, ова покачување било од гранична значителност (OR 1.34; $p=0.05$).
- Едно супсеквентно РЦТ, кое вклучило 1187 жени со инвазивен карцином на дојка во стадиум I-II со негативни лимфни јазли, не пронашло значителна разлика во вкупното преживување помеѓу адјувантната радиотерапија и без адјувантна радиотерапија, но пронашло дека адјувантната радиотерапија значително ја редуцира повторната појава на болест на ипсилатералната дојка споредено со фактот без адјувантна радиотерапија во тек на пет години (вкупно преживување на пет години:

(PP) 1.16, 95% (ЦИ) 0.81 до 1.65; повторна појава на болест на ипсилатералната дојка на пет години: апсолутен ризик 14% без радиотерапија наспроти 4% со радиотерапија; PP 3.33, 95% ЦИ 2.13 до 5.19).

- Еден систематски преглед и едно дополнително РЦТ биле идентификувани споредувајќи ја радиотерапијата по операција со зачувување на дојката наспроти едноставна или модифицирана радикална мастектомија кај жени со инвазивен карцином на дојка. Прегледот не пронашол значителна разлика во годишниот ризик од смрт над 10 години (ОР 1.02; $p=0.7$), или годишен ризик за која било повторна појава на болест или локална повторна појава на болест (вкупен ОР за која било повторна појава на болест; мастектомија наспроти зачувување на дојка плус радиотерапија 0.96, 95% ЦИ 0.88 до 1.04; апсолутен ризик; AP за локална повторна појава на болест: 6.2% со радиотерапија по операција со зачувување на дојката наспроти 5.9% со радикална мастектомија; незначително).
- **Радиотерапијата треба да биде дадена по мастектомија или операција со зачувување на дојката, за да ја редуцира локалната повторна појава на болест каде што бенефитот за поединецот се чини ги надминува ризиците за морбитет поврзан со зрачењето (ннд-А).**

Селектирање на соодветното место за зрачење

Радиотерапија на граден кош и супраклавикуларна јама

- Прашањето дали адјувантна радиотерапија треба да биде аплицирана на градниот кош и супраклавикуларната јама е адресирано во други guidelines-и. Помалку податоци се достапни коишто ја дискутираат користа од радиотерапија по мастектомија, во подгрупи на пациенти со специфични броеви на позитивни аксиларни лимфни јазли. Неуспехите кај супраклавикуларните лимфни јазли се почести кај незрачените пациенти со 4 или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли.
- Во една серија, неуспех кај супраклавикуларните лимфни јазли се појавува во 17% кај незрачените или несоодветно зрачените пациенти (17 од 102), споредено со 2% од 56% зрачени пациенти. Во други серии, ризикот од неуспех кај супраклавикуларните лимфни јазли бил 13% (шест од 46) помеѓу незрачените пациенти со четири или повеќе позитивни лимфни јазли, споредено со 4% (две од 52) кај оние што биле зрачени.
- Едно РЦТ покажало подобрувања во ризикот за локорегионален неуспех кај зрачените пациенти во подгрупите со една до три-четири или повеќе позитивни лимфни јазли. Разликата во стапките за пациентите со 1-3 позитивни лимфни јазли била од гранична значителност помеѓу гранките (20% во контролната група и 8% во зрачената група, $p=0.066$), додека разликата помеѓу гранките за пациентите со 4 или повеќе позитивни лимфни јазли останува високо значителна (стапки на локорегионален неуспех од 51% и 17% во двете гранки, соодветно, $p=0.004$).
- Во друго клиничко испитување, пациентите со една до три позитивни лимфни јазли и оние со 4 или повеќе позитивни лимфни јазли имало статистички значителни подобрувања во преживувањето без болест кога била давана радиотерапија по мастектомија, како додаток на хемотерапијата, но само пациентите со 4 или повеќе вклучени лимфни јазли имале значителна предност во преживувањето, специфично за карциномат од додавањето на радиотерапијата по мастектомијата.
- **Супраклавикуларното поле треба да биде зрачено кај сите пациенти со четири или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли (ннд-D).**

Аксиларна радиотерапија

- Американското друштво за клиничка онкологија препорачува, по соодветна операција со комплетна или аксиларна дисекција на ниво I/II, дека рутинската адјувантна аксиларна радиотерапија не е неопходна и дека може да придонесе за морбидитет.

Радиотерапија на внатрешниот синџир на лимфните јазли на дојката

- Има студии што адресираат дали радиотерапијата на внатрешниот синџир на лимфни јазли на дојката е од корист. Доказите за ова се конфликтнозни.
- Две клинички испитувања не покажале подобрување во преживувањето на пациентите што подлегнале на дисекција на внатрешните лимфни јазли на дојката, како додаток на стандардната радикална мастектомија.
- Едно клиничко испитување со 150 пациенти, со вклученост на внатрешните лимфни јазли на дојката, ги рандомизира поединците било на радикална дисекција на внатрешниот супраклавикуларен синџир на дојката, зрачење на супраклавикуларните и внатрешните лимфни јазли на дојката, било без понатамошна операција или врзувачка ирадијација на овие полиња. Стапките на петгодишно преживување без болест биле слични во овие три гранки (57%, 53%, и 51%, соодветно), иако ризикот за супраклавикуларна и/или повторна појава на болеста во внатрешниот синџир на дојката бил најнизок во озрачената група (12%, 0%, и 16% соодветно).
- Еден преглед на серии случаи и рандомизирани контролирани клинички испитувања не покажале корист за радиотерапијата на внатрешниот синџир на лимфни јазли на дојката. Студиите што ги прегледувале податоците од вклучените пациенти, од 1938 па наваму, ја покачиле можноста дека несаканите ефекти од неадекватните третмани можеле да влијаат врз резултатите против ирадијацијата на внатрешниот синџир на лимфни јазли на дојката. Нема докази дека ваквата ирадијација треба да биде изведувана рутински во која било група пациенти.
- Бројот на карциноми што биле детектирани со скрининг се покачува и заедно со фактот дека помалку пациенти се презентираат со локално напреднати карциноми, треба да резултира со редукција во вклучување на внатрешниот синџир на лимфни јазли на дојката.

Распоред на радиотерапијата

- Оптималниот тајминг на адјувантната радиотерапија по операција не бил утврден во рандомизирано клиничко испитување. Во едно големо РЦТ, 244 пациенти биле рандомизирани да примат хемотерапија прво или радиотерапија прво следено со конзервативна операција на дојката. Немало значајни разлики помеѓу гранките на хемотерапија прво и радиотерапија прво во времето до кој било настан, далечни метастази, или смрт. Студијата заклучува дека нема предност во давањето радиотерапија пред адјувантната хемотерапија. Како и да е, оваа студија нема доволно статистичка моќ да изведе клинички важен бенефит во преживувањето за која било секвенца. Вообичаено за критериумите за вклучување во клиничкото испитување е тоа дека радиотерапијата е започната во тек на најмалку 12 недели по операцијата, ако не прима адјувантна хемотерапија. Доказот за ова е опишан во упатството што вклучува пациенти коишто имале операција со зачувување на дојката, но не е неразумно ова да се екстраполира исто така и за пациентите што подлегнале на мастектомија. Достапноста кон радиотерапија во тек на 4 недели е

моменталната политичка цел. Минимум 95% од пациентите што примиле радиотерапија за дојката по конзервацијата за инвазивен карцином е посакуван критериум во тек на 4 недели од конечната доза на операција/хемотерапија.

- Има недоволно докази за да се препорача идеално секвенционирање на радиотерапија по мастектомија и по системската терапија.

Фракционирање на дозата

- Еден систематски преглед сугерира дека локалната повторна појава на болеста може да биде висока под одредени биолошки ефективни дози. Моменталниот доказ не е способен да идентификува оптимална доза/фракционирање за постоперативната радиотерапија. Затоа е разумно да се третираат пациенти со моментално прифатените режими, како што се 50 греа во 25-дневни фракции во тек на 5 недели, 45 греа во 20 фракции, или 40 греа во 15 или 16 фракции. Резултатите од клиничките испитувања што се во тек и го истражуваат фракционирањето се очекуваат.

СЛЕДЕЊЕ

- Најголем дел од пациентките заболени од карцином на дојка го завршуваат третманот, по што се враќаат во своите домови. Таму за нив се грижат нивните матични лекари и другите медицински лица вклучени во примарното здравство, но многу од нив исто така се следат и во онколошките центри. Пациентките што се јавуваат на контролни прегледи по завршениот третман можат да се поделат во 2 групи:
 - пациентки што завршиле со примарниот третман и се во ремисија
 - пациентки со активна болест, т.е. пациентки со локално напредната и/или метастатска болест.
- Следењето на болните по примарната терапија се спроведува со цел порано да се открие евентуалниот релапс на болеста и со евентуално порано отпочнатиот третман да се подобри квалитетот на живот. Ретроспективните студии укажуваат на фактот дека историјата на болеста и физичкиот преглед откриваат 50 до 90 % од релапсите.

Фреквентност на рутинските контроли

- Нема дефиниран оптимален режим на рутински контроли. Практично би било пациентките да се јавуваат на секои шест месеци во тек на првите две години, а потоа еднаш годишно, со рутински мамографии по гореспомнатиот распоред.
- Анамнеза, рутински физички прегледи на секои 3-6 месеци за период од 3 години, а потоа годишно (**ннд-А**).
- Ипсилатерална (попошtedна операција на дојката) и контралатерална мамографија на секои 1-2 години (**ннд-Д**).

Пациентки со активна болест

- Рутински дијагностички тестови за скрининг на далечни метастази не треба да се прават (**ннд-А**).

РЕФЕРЕНЦИ

1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network december 2005(214) www.sign.ac.uk**
2. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of primary breast cancer, February, 2005(17) www.esmo.org**

3. Cancer Care Ontario www.cancercare.on.ca
4. BC Cancer Agency www.bccancer.bc.ca
5. Упатството треба да се ажурира на 6 месеци.
6. Предвидено следно ажурирање во јуни 2006.

УЛОГАТА НА БИФОСФОНАТИТЕ И КОСКЕНИТЕ ЗДРАВСТВЕНИ ПРОБЛЕМИ КАЈ ЖЕНИТЕ СО РАК НА ДОЈКАТА

- ▶ Бифосфонати и метастатска болест
- ▶ Улога врз контролата на болката како резултат на коскените метастази
- ▶ Бифосфонати во адјувантната терапија
- ▶ Коскено то здравје кај жените со остеопорозна превенција на ракот на дојка
- ▶ Референци

БИФОСФОНАТИ И МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

- Улогата на бифосфонатите во напредната болест била детално истражувана. Три систематични прегледи и препораки базирани врз докази се однесуваат на ефикасноста на овие лекови кај пациенти со метастатска болест. Бифосфонатите имаат корисен ефект на коскената болка и ја редуцираат стапката на скелетни настани кај пациенти со метастатска коскена болест.
- Оптималното времетраење на терапијата е нејасно, иако предностите на оваа терапија во најголем дел се базирани врз клинички испитувања, кои користеле терапија во тек на две години.
- Немало јасна корист од примената на терапијата со бифосфонати во напредната болест, без знаци на коскени метастази, дефинирани со развитокот на коскените метастази во групите третирани со бифосфонат, споредено со плацебо или без дополнителен третман.
- Користејќи индиректни споредувања, третогенерацискиот бифосфонат ибандронат е сличен на памидронат и може да биде користен како алтернатива.
- Третогенерацискиот бифосфонат золедронат покажал 20% супериорност над памидронат во рандомизирано контролирано клиничко испитување.
- Има докази за ниско ниво на бубрежна токсичност, особено со некои интравенски бифосфонати, што мора да се земе предвид за време на нивната употреба кај пациенти со напреднат карцином на дојка.
- Бифосфонатите треба да се користат рутински во комбинација со другата системска терапија кај пациенти со метастатски карцином на дојка, со симптоматски коскени метастази. Изборот на агенсот за секој поединечен пациент зависи од индивидуалните околности (**ннд-А**).

УЛОГА ВРЗ КОНТРОЛАТА НА БОЛКАТА КАКО РЕЗУЛТАТ НА КОСКЕНИТЕ МЕТАСТАЗИ

- Кај жените со напреднат рак на дојка и клинички евидентни коскени метастази, употребата на бифосфонатите (орални или интравенски) го редуцира ризикот за развој на коскени настани, ја намалува стапката на коскени настани и го зголемува временскиот интервал до појава на коскени настани.
- Некои бифосфонати, исто така, можат да ја редуцираат коскената болка кај жените со напреднат рак на дојка и клиничко евидентни коскени метастази и со тоа можат да го подобрат глобалниот квалитет на живот. Оптималното време на започнување на терапијата со бифосфонати и должината на третманот остануваат непознати:³⁰
 - Вклучени се дваесетиедна рандомизирана студија. Во девет студии (2.189 жени со напреднат рак на дојка и постојни коскени метастази), бифосфонатите го намалиле ризикот за јавување на скелетни настани за 17% (SR 0.83; 95% CI 0.78 до 0.89; $P < 0.00001$). Најефикасен бифосфонат во редуцирање на ризикот за јавување на скелетни настани од 41% бил золендронат, 4 mg интравенски (SR 0.59, 95% CI 0.42-0.82).
 - Жените со напреднат рак на дојка и клинички евидентни коскени метастази, кои биле третирани со бифосфонати, покажале значително задоцнување на средното време на појавата на коскени настани. Во седум студии било соопштено подобрување на болката кај пациентите третирани со бифосфонати, споредено со плацебо или без бифосфонати. Подобрување на целокупниот квалитет на живот било соопштено само во три студии на интравенски или орален ибандронат.
 - Не се покажало дека третманот со бифосфонати има влијание врз преживувањето кај жени со напреднат рак на дојката.
 - Во три студии на бифосфонати, кај 320 жени со напреднат рак на дојка, без клинички евидентни коскени метастази, не постои значително редуцирање на инциденцата на скелетни настани (SR 0.99; 95% CI 0.67-1.47; $P = 0.97$).
 - Токсичноста или несаканите дејства се опишани во 18 студии од 21. Во принцип, неколку сериозни несакани дејства биле соопштени. Токсичноста асоцирана со бифосфонатите во принцип е умерена и ретка.
- Треба да се применат тековните стандарди за справување со болката за времетраењето на терапијата со бифосфонати. Овие тековни стандарди за справување со канцерската болка вклучуваат:
 - Аналгетици,
 - Кортикостероиди,
 - Интервенциски процедури,
 - Нестероидни антиинфламаторни агенси,
 - Системски радиофармацевтици и
 - Локална радиотерапија.
- Покрај останатите терапевтски опции, интравенскиот памидронат или золедроничната киселина можат да бидат од корист кај жените што имаат болка причинета од коскените метастази, кога се користат истовремено со системска хемотерапија и/или хормонална терапија, поради тоа што нивната употреба е поврзана со скромна корист од контролата на болката во рандомизирани студии.
- Инсуфициентни се доказите што ја поддржуваат улогата на интравенските бифос-

30 Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 1

фонати, како дополнително на радиотерапијата кај жени со болка причинета од метастатската болест на коските, кога не се употребува системска хемотерапија и/или хормонална терапија.

- Улогата на бифосфонатите, наспроти радиотерапијата, како единечни третмански модалитети, сè уште не е утврдена.
- Кај жени што биле претходно третирани со радиотерапија, а имаат постоечка рецидивантна болка, бифосфонатите се атрактивна но малку студирани спасителна терапија.

БИФОСФОНАТИ ВО АДЈУВАНТНАТА ТЕРАПИЈА

- Доказите за ефикасноста на бифосфонатите во редуција на коскените метастази кај пациенти со ран стадиум на карцином на дојка со висок ризик се контрадикторни.
- Најголемото клиничко испитување (n=1,069) покажало дека, иако опсервираната инциденца на коскени метастази била пониска во групата на клодронат (12% наспроти 15% со плацебо), разликата помеѓу клодронат и плацебо во однос на петгодишниот период на следење не била статистички значителна (релативен ризик, 0.77; 95% CI, 0.56 до 1.08; p=0.127).
- Кога анализата била ограничена на двегодишен период на третман, релативниот ризик бил 0.44 (95% CI, 0.22 до 0.86; p=0.016). Овие податоци претставуваат конечна анализа на клиничко испитување, кое било дизајнирано со цел да открие 50%-на редуција во инциденцата на коскените метастази на три години и 25%-на редуција на пет години (ННД-А).

КОСКЕНОТО ЗДРАВЈЕ КАЈ ЖЕНИТЕ СО ОСТЕОПОРОЗНА ПРЕВЕНЦИЈА НА РАКОТ НА ДОЈКА

- Повеќето од жените со новодиагностициран рак на дојка се со голем ризик за остеопороза поради нивната возраст или третманот.
- Онколозите, особено медицинските онколози, треба да заземат место во рутинските редовни проценки на коскениот здравје кај овие жени.

РЕФЕРЕНЦИ

1. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. J Clin Oncol 2003 Nov 1;21(21):4042-57. [67 references]
 2. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1
 3. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. J Clin Oncol 2003 Nov 1;21(21):4042-57 (67 references), <http://www.asco.org>
1. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of breast cancer in women, december 2005, www.sign.ac.uk**
 2. Упатството треба да се ажурира еднаш на
 3. Предвидено следно ажурирање до

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА ДИГЕСТИВНИ- ОТ СИСТЕМ

ЕЗОФАГЕАЛЕН КАРЦИНОМ

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризик
- План за третман
- Третман по стадиуми
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Според груба проценка, инциденцата на езофагеалниот карцином во Европската Унија е 6.6/100.000 годишно, а вредноста за морталитетот изнесува 6.1/100.000 годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Дијгнозата треба да се постави со ендоскопска биопсија и хистологијата да биде во согласност со критериумите дадени од Светската Здравствена Организација (СЗО). Ситноклеточниот карцином мора да биде идентификуван и издвоен од планоцелуларниот, како и од аденокарциномот. Следствено на тоа, треба да бидат третираны соодветно.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ НА БОЛЕСТА И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Утврдувањето на стадиумот на болеста вклучува клиничко испитување, лабораториски испитувања на крвта, тестови за функција на црн дроб и бубрези, ендоскопија (вклучувајќи ја аеродигестивната ендоскопија, во случај на планоцелуларен карцином) и КТ-скен на градниот кош и абдоменот. Кај пациентите што се кандидати за хируршка ресекција, ултразвучниот преглед мора да се додаде за да се евалуира Т (и N) на туморот (**ннд-С**).
- Во случај на локално напреднати (Т3/Т4) аденокарциноми на езофаго-гастричниот премин, со лапароскопија може да се исклучи постоењето на перитонеалните метастази (**ннд-С**).
- При изборот на локалниот третман, туморите треба да се поделат на цервикален (интраторакален езофагус) или како тумор на езофаго-гастричниот премин (**ннд-D**).
- Стадиумот се дава во согласност со TNM³¹ 2002 систем и AJCC³² стадиумско групирање, како што е покажано во Табела 1.

31 TNM - Tumor Node Metastasis System

32 AJCC - American Joint Committee on Cancer

Табела 1. Утврдување на стадиуми во согласност со TNM 2002 систем и АЈСС стадиумско групирање

Стадиум 0	Tis	N0	M0
Стадиум I	T1	N0	M0
Стадиум IIA	T2, T3	N0	M0
Стадиум IIB	T1, T2	N1	M0
Стадиум III	T3	N1	M0
	T4	Кое било N	M0
Стадиум IVA	Кое било T	Кое било N	M1a
Стадиум IVB	Кое било T	Кое било N	M1b

M1a – метастази во цервикални лимфни јазли за горни торакални тумори, метастази во целијачните лимфни јазли за долни торакални тумори, не може да се примени за туморите локализирани во средниот дел од градниот кош;

M1b – останати метастази во лимфни јазли или далечни метастази.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

- Задолжително е мултидисциплинарно планирање на третманот.
- Хирургијата се смета како стандарден тип на третман за операбилните пациенти со локализирани тумори (Tis-T3 N0-1 M0). Трансторакалната езофагеотомија со двострана ресекција се препорачува за интра-торакалниот планоцелуларен карцином (**ннд-D**).
- Никаков стандарден третман не може да биде дефиниран за карциномите на цервикалниот дел од езофагусот.
- Употребата на хируршкиот пристап кај аденокарциномите е сè уште дискутабилна.
- Со употребата на трансхијаталната езофагектомија е добиен понизок степен на морбидитет, споредено со трансторакалниот пристап со en-bloc лимфаденектомија, но долгорочното преживување може да биде намалено (**ннд-B**).
- Најмалку шест регионални лимфни јазли треба да бидат отстранети и испитани.
- Предоперативната (со или без постоперативна) радиотерапија нема влијание врз преживувањето во споредба со употребата само на хирургија (**ннд-A**).
- Според резултатите на три метаанализи, предоперативната хеморадијација има влијание врз преживувањето (**ннд-B**). Како и да е, не е јасно кој пациент (стадиум, локализација на туморот, хистологија) ќе има најголема корист. Адјувантната хемо(радио)терапија не се препорачува со оглед на недостатоци од дефинитивни сознанија.

ТРЕТМАН ПО СТАДИУМИ

Упатства за лекување на ран стадиум на езофагеален карцином (Tis-T1a N0)

- Хируршкиот третман е терапија на избор.

Упатства за лекување на локализирана болест (T1-T2 N0-1)

Планоцелуларен карцином (Squamous cell carcinoma)

- Хируршкиот третман се смета за стандарден третман, и покрај тоа што долгорочното преживување не надминува 25%, во случај на зафатеност на регионалните лимфни јазли.

- За пациентите што не можат или не сакаат да се подложат на оперативна интервенција, хеморадиотерапијата е супериорна во однос на радиотерапијата употребена како единечен терапевтски модалитет (**ннд-А**).

Аденокарцином (Adenocarcinoma)

- Хируршкиот третман се употребува рутински кај овој тип тумори.
- Ограничувањата што се однесуваат на долгорочното преживување се слични на оние кај планоцелуларниот карцином.

Упатства за лекување на локално напредната болест (T3-T4 N0-1)

- Хируршкиот третман е недоволен како единствен терапевтски модалитет, поради тоа што не е можна комплетна туморска ресекција во приближно 30% на рТ3 и во 50% на рТ4 тумори.
- Долгорочното преживување ретко надминува 15%, дури и по направена комплетна туморска ресекција.

Планоцелуларен карцином (Squamous cell carcinoma)

- Кај пациентите со локално напредната болест, може да се аплицира предоперативна хемотерапија или особено предоперативна хеморадиотерапија, со зголемена тенденција на комплетна туморска ресекција, со што се подобрува локална контрола на туморот, а со самото тоа и се зголемува преживувањето (**ннд-С**). Како и да е, предоперативната хеморадиотерапија може да го зголеми постоперативниот mortalitet.
- Пациентите со туморски одговор на иницијалната хемотерапија може да немаат корист од хируршкиот третман, па според тоа треба да бидат третираны со дефинитивна хеморадиотерапија (**ннд-С**).

Аденокарцином (Adenocarcinoma)

- Третманот спроведен со Cisplatin/5-fluorouracil (5-FU), комбинирани со радиотерапијата, по кои следува оперативен зафат, може да се смета за најдобра опција (**ннд-С**). Сепак, не е јасно дали радиотерапијата го зголемува преживувањето во споредба со предоперативната хемотерапија, како единствен терапевтски модалитет и кој од пациентите нема да има корист од хирургија.

Упатства за лекување на метастатска болест (Stadium IV)

- Терапијата е палијативна. Хемотерапијата може да се даде кај селектираните пациенти (**ннд-Д**).
- Езофагеалното стентирање претставува ефикасна метода за враќање на перорална исхрана (**ннд-Д**). Дисфагијата се подобрува по апликацијата на стентот, но уште поголемо подобрување на дисфагијата на подолгорочен период може да се постигне со 12 Gy единечна доза, аплицирана со интракавитарна брахитерапија (**ннд-С**).

Упатства за лекување на рекурентен езофагеален карцином

- Се лекува со палијативните стандардни методи. Ако тоа не е можно, тогаш се третира симптоматски³³.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИТЕ

- Не постои доказ дека регуларното следење на пациентите, по завршувањето на иницијалната терапија, влијае врз исходот. Контролите при следењето на пациентите би требало да бидат концентрирани на симптоматологијата, исхраната и психо-социјалните проблеми (**ннд-D**).

РАДИОТЕРАПИЈА И ХЕМОТЕРАПЕВТСКИ РЕЖИМИ

- Радиотерапијата може да се спроведува предоперативно, постоперативно и како единствен терапевтски модалитет или конкурентно кај неоперабилните случаи.
- При конкурентно спроведување се исполнува TTD=50.0 Gy, со што од првиот до четвртиот ден се аплицира Cisplatin од 75mg/m² (1 ден) + 5 FU од 1000mg/m² (1-4 ден). Во последните 4 дена се повторува истата шема. Шемата се повторува во првата, шестата и единаесеттата недела, по што следуваат контроли.³⁴
- При конкурентно спроведување, хеморадиотерапијата може да се даде и според следнава шема: 5FU од 1000 mg/m²/дневно во тек на 4 дена како континуирана интравенска инфузија + Cisplatin од 25 mg/m²/дневно растворен во 100 mL физиолошки раствор, се дава во времетраење од 20-30 минути во тек на 3 дена.³⁵
- Cisplatin-базирачкиот хеморадијациски режим, кој содржи paclitaxel со или без 5FU, е сè уште во тек на клиничка евалуација во САД. Фазата II на single-arm trial објави дека комбинацијата на paclitaxel-cisplatin, дадена предоперативно со радијација, добро се толерирала и покажала патолошки комплетен одговор и комплетна ресекција слична на оние студии што ги практикуваат режимите коишто содржат само 5FU (**ннд-D**).³⁶

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bollschweiler E, Wolfgang E, Gutschow C et al. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001; 92: 549–555.
2. Hulscher JBF, Van Sandick JW, De Boer A et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662–1669.
3. Siewert JR, Stein HJ, Feith M et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001; 234: 360–369.
4. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.
5. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979–1984.
6. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727–1733.
7. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*

34 Види референца 15

35 GIEFUP, BCCA Protocol, www.bccancer.bc.ca

36 NCI, www.cancer.gov

- 2001; 19: 305–313.
8. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 130a (abstr. 519).
 9. Adelstein DJ, Rice T, Rybicki LA et al. Does Paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregional advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2032–2039.
 10. Conroy T, Etienne PL, Adenis A et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002; 13: 721–729.
 11. Stahl M, Wilke H, Walz MK et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 250 (abstract 1001).
 12. Stahl M, Wilke H, Stuschke M et al. Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 67–72.
 13. Fiorca F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–930.
 14. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1497–1504.
 15. Cooper JS; Guo MD; Herskovic A, et al.: Chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: long term follow up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281 (17): 1623-7, 1999 (PUBMED abstr.)
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of esophageal cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i26–i27, 2005 www.esmo.org**
 2. **NCI (National Cancer Institute) PDQ Esophageal cancer 2.2.2005 www.cancer.gov**
 3. **BCCA Protocol Summary for Combined Modality Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer using Cisplatin, Infusional Fluorouracil and Radiation Therapy, GIEFUP, Date last revised: 01 Nov 2005 www.bccancer.bc.ca**
 4. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 5. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007.**

ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО КАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАС

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризик
- ▶ Лекување на ресектибилни тумори
- ▶ Лекување на локално напредната или метастатска болест
- ▶ Евалуација на терапевтскиот одговор
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата и морталитетот од кацином на панкреас во Европската Унија се 11/100.000 годишно. Кај околу 5 % од пациентите е утврдена генетска основа за појава на болеста.

ДИЈАГНОЗА

- Патохистолошката дијагноза, според препораките на Светската Здравствена Организација, треба да биде утврдена со биопсија или тенкоиглена аспирациска биопсија. Дукталните аденокарциноми сочинуваат 95% од епителните тумори на панкреасот.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ НА БОЛЕСТА

- Стадиумот на болеста се утврдува со историја на болеста, физикален преглед, хепатограм, хемограм, рендгенографија на бели дробови, ултрасонографски преглед и компјутеризирана томографија или магнетна резонанца на абдомен, по можност и ендоскопски ултрасонографски преглед.
- TNM системот на класификација се користи за одредување на стадиумот на болеста (Табела 1) .

Табела 1. TNM систем на класификација

Стадиуми	TNM (тумор, лимфни јазли, метастаза)
Стадиум 0	Tis N0, M0
Стадиум I	T1, N0, M T2, N0, M0
Стадиум II	T3, N0, M0
Стадиум III	T1, N1, M0 T2, N1 M0 T3, N1, M0
Стадиум IV A	T4, кое било N, M0
Стадиум IV B	Кое било T, Кое било N,M1

- За проценка за операбилност се употребува хируршки пристап, лапароскопија за исклучување на клинички окултни интраабдоминални и метастази во лимфните јазли.
- Оперативниот третман се применува кога нема знаци на екстрапанкреатична болест или директна туморска екстензија во целијачна оска и горна мезентерична артерија.
- Помалку од 20% од сите пациенти се со операбилна болест.

ЛЕКУВАЊЕ НА РЕСЕКТИБИЛНИ ТУМОРИ

- Единствен куративен третман е комплетна хируршка ресекција. Сепак, петгодишното преживување е само 10-20%. Долгогодишно преживување кај N+ тумори е ретко.
- Користа од предоперативна или постоперативна хемотерапија со или без радиотерапија е контроверзна.

ЛЕКУВАЊЕ НА ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТА ИЛИ МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

- Главна улога во лекување на метастатската болест има оптималната симптоматска терапија, при што може да се примени стент, бајпас при опструктивен иктерус или при стеноза на пилорус.
- Ако хемотерапијата се користи за палијација, се препорачува gemcitabine како единечен цитостатик (ннд-В)³⁷.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ТЕРАПЕВТСКИОТ ОДГОВОР

- Евалуација на терапевтскиот одговор со радиографски испитувања не е неопходна. Таа треба да биде водена од симптомите на болеста.

СЛЕДЕЊЕ

- Со оглед на ограничената ефикасност на лекувањето, следењето на пациентите треба да биде основано врз физикален преглед и лабораториски иследувања.

ЦИТОСТАТСКИ РЕЖИМ³⁸

Циклус	Цитостатик	Доза	Начин на администраирање
1	Gemcitabine	1000 mg/m ² /неделно во тек на 7 недели, потоа 1 недела пауза (=8-неделен циклус)	и.в. во 250 mL физиолошки раствор во тек на 30 минути
За време на првиот циклус: Ако две последователни дози се прескокнат, се прекинува циклусот и откако ќе се повлечат токсичните ефекти, се продолжува со вториот циклус со 75% од претходната доза на лекот.			
2, итн.	Gemcitabine	1000 mg/m ² /неделно x 3 недели потоа 1 недела пауза (=4-неделен циклус)	и.в. во 250 mL физиолошки раствор во тек на 30 минути

Циклус	1								2				3						
Недела	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	и т.н.		
Хемо	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			

- Лекувањето е континуирано сè додека постои клинички одговор, најчесто делумен одговор или стабилна болест манифестирана со подобрување на симптомите (намалување на болка, зголемување на телесна тежина, подобар перформанс-статус) или сè до неприфатлива токсичност.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–2413.
2. John TG, Greig JD, Carter DC et al. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995; 221: 156–164.
3. National Comprehensive Cancer Network: <http://www.nccn.org> (date last accessed, 26 February 2005).
4. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776–782.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234: 758–768.

38 Germond C, Maroun J, Moore M, Zwaal C, Wong S, and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Use of gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma [full report]. June 24, 2005, www.cancercare.on.ca

1. ESMO guidelines , December 2004, www.esmo-guidelines.com
2. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-I. GUT 2005;54:1-16, http://gut.bmjournals.com/cgi/content/full/54/suppl_5/v1.
3. Germond C, Maroun J, Moore M, Zwaal C, Wong S , and members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Use of gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma [full report]. June 24, 2005, www.cancercare.on.ca
4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
5. Предвидено следно ажурирање до февруари 2007 година.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА ЖЕЛУДНИК

- Инциденца
- Дијагноза
- Утврдување на стадиум на болеста и проценка на ризикот
- План за третман
- Третман по стадиуми
- Следење
- Цитостатска терапија-режими
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Во Европската Унија, во последнава декада има грубо намалување на инциденцата на карциномот на желудник и сега е приближно 18.9/100.000 годишно, морталитетот е 14.7/100.000 годишно и 1,5 пати почесто се појавува кај мажи отколку кај жени со пик-инциденца во седмата декада. Инфекцијата со *Helicobacter pylori* го зголемува ризикот за појава на карцином на желудник. Други фактори на ризик се: машки пол, пернициозна анемија, пушење, Menetrier-ова болест и генетски фактори, како што е херeditарен неполипозен карцином на колон.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата би требало да се постави со гастроскопска или хируршка биопсија и хистологијата треба да биде во согласност со критериумите дадени од Светската Здравствена Организација (СЗО).
-

УТВРДУВАЊЕ НА СТАДИУМ НА БОЛЕСТА И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Утврдувањето на стадиумот на болеста се состои од клиничко испитување, лабораториски испитувања на крвта, тестови за функција на црн дроб и бубрези.
- Иако генерално не е корисен за рана детекција на карциномот, AFP (alpha-fetoprotein) би можел да има дијагностичка вредност при карциномот на желудник. Во однос на туморските маркери:³⁹
 - CA (CA19-9 carbohydrate antigen) – може да покажува зголемени вредности при карцином на желудник, но исто така, може да биде зголемен и при холецистит, цироза, цистична фиброза, жолчни камења и панкреатит.
 - TPA (tissue polypeptide antigen) – се зголемува и при други болести како што се: холангит, цироза, хепатит, пневмонија и инфекции на мочните патишта. Присуството на наброените пептиди има слабо влијание врз прогнозата (estrogen receptor, epidermal growth factor receptor, the e-erb-b2 protein, и plasminogen activator inhibitor type 1).
 - SEA (carcinoembryonic antigen level) – е корисен при востановување на дијагнозата и при рекурентноста на туморите коишто ја секретираат оваа супстанца, како и во следење на прогресијата на болеста. Ако SEA е зголемен, враќање на нормалната вредност се очекува во рамки на 48 часа од комплетната ексцизија на туморот.
- За одредување на стадиумот на болеста се користат и рендгенографијата на граден кош и компјутеризирана томографија на абдомен, како и ендоскопијата. Ендоскопски ултразвук и лапароскопија можат да помогнат за оптимално одредување на ресектабилноста.
- Стадиумот се дава во согласност со TNM⁴⁰ 2002 систем и AJCC⁴¹ стадиумско групирање, како што е покажано во Табела 1.
- Алтернативниот јапонски хируршки систем за утврдување на стадиуми ја зема предвид инвазијата на сероза наместо T-стадиумот, користи различни дефиниции за N-стадиумите и го зема предвид и ширењето на перитонеалните и хепаталните метастази.

Табела 1. Утврдување на стадиуми во согласност со TNM 2002 систем и AJCC стадиумско групирање

Стадиум 0	Tis	N0	M0
Стадиум IA	T1	N0	M0
Стадиум IB	T1 T2a/b	N1 N0	M0 M0
Стадиум II	T1 T2a/b T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
Стадиум IIIA	T2a/b T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
Стадиум IIIB	T3	N2	M0
Стадиум IV	T4 T1-3 Кое било T	N1-3 N3 Кое било N	M0 M0 M1

39 Ограничено достапни во Р.Македонија

40 TNM - Tumor Node Metastasis System

41 AJCC - American Joint Committee on Cancer

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

- Задолжително е мулти – дисциплинарно планирање на третманот.
- Хируршката ресекција е единствена понтенцијално куративна опција и се препорачува за стадиумите: T1s-T3N0-N2M0 или T4N0M0. Големината на регионалната лимфаденектомија потребна за добивање на оптимални резултати сè уште се дебатира. Според NGC⁴², за комплетно одредување на стадиумот потребна е дисекција на 15 до 30 јазли.

ТРЕТМАН ПО СТАДИУМИ

Упатства за лекување на локализирана болест (стадиуми 0-II: T1s-T2; N0-N2, T3N0)

- Хируршки третман се препорачува за стадиумите 0 и IA.
- За стадиумите IB и II, каде што туморот пенетрира во muscularis propria, по изведениот хируршки третман се препорачува да се спроведе адјувантна комбинирана хеморадиотерапија. Стандардниот протокол се состои од еден циклус на хемотерапија со 5-Fluorouracil (425 mg/m²/на ден) и leucovorin (20mg/m²/на ден) аплицирани i.v. во болус, во дневен режим за пет дена, следено со еден месец подоцна со радиохемотерапија, и тоа радиотерапија со вкупна доза од 4,500 cGy (180cGy на ден) дадена со 5-Fluorouracil (400 mg/m²/на ден) и leucovorin (20 mg/m²/на ден), i.v. во болус, во првите 4 дена од зрачењето и последните 3 дена од зрачниот третман. Зрачните полиња ги вклучуваат областите на регионалната лимфна дренажа на претходно извадениот желудник. Еден месец по завршување на зрачењето, се даваат уште два циклуса на 5FU (425 mg/m²/на ден) и leucovorin (20mg/m²/на ден) во дневен режим за пет дена, со интервал од еден месец помеѓу двата циклуса.
- Врз база на метаанализите, адјувантна хемотерапија дадена самостојно дава мала добивка во преживувањето. Поради токсичноста на хемотерапијата, потребна е внимателна селекција на пациентите (ннд-С).

Упатства за лекување на локално напредната болест (Стадиум III:T3 -4,N+)

- Некои пациенти со локално напредната болест можат да имаат добивка од предоперативна хемотерапија, со намалување на стадиумот и повишување на процентот на ресектабилност, но резултатите на студиите од фаза II се конфликтни и сè уште не е дефиниран оптимален режим (ннд-С).
- Други пациенти можат да се третираат како оние со локализирана болест (види погоре).
- Терапијата за пациентите со некомплетна ресекција останува палијативна.

Упатства за лекување на метастатска болест (Стадиум IV)

- Пациентите со стадиум IV би требало да се земат предвид за палијативна хемотерапија. Генерално се користат комбинирани режими, кои вклучуваат: Cisplatin, 5-Fluoracil со или без антрациклини. Epirubicin 50 mg/m², cisplatin 60 mg/m² и продолжена венозна инфузија на 5-fluorouracil 200 mg/m²/на ден (ECF) е меѓу еден од најактивните и најдобро поднесувани режими на комбинирана хемотерапија (ннд-

А). Алтернативните режими коишто вклучуваат oxaliplatin, irinotecan, docetaxel и орални fluoropyrimidini можат да бидат земени предвид.

Упатства за лекување на рекурентен желудочен карцином

- Преживувањето е лошо со сите расположиви третмански модалитети и пациентите би требало да бидат кандидати за фаза I и II во клинички студии за тестирање на нови антиканцерски лекови. Кај пациентите со опструктивни тумори во гастричната кардија, може да им се олесни дисфагијата со ендоскопски Nd : Yag или електрокаутерна деструкција на опструктивната лезија. Радиотерапијата како палијација може да се користи при крвавење, болка и опструкција.

СЛЕДЕЊЕ НА БОЛНИ

- Нема доказ дека регуларно интензивно следење по првичната терапија го подобрува исходот на болеста. За најголем број случаи се препорачуваат прегледи водени од симптоматологијата (**ннд-D**).
- Следењето се состои од физикален преглед и комплетна анамнеза, со анализи на крв, ако се појават симптоми на релапс. Радиолошки испитувања се назначуваат кај пациенти што се кандидати за палијативна хемотерапија.

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА-РЕЖИМИ⁴³

1. **5-Fluorouracil**⁴⁴ (15 mg / kg / дневно x 5)
2. **FAMTX**⁴⁵: fluorouracil + doxorubicin + висока доза methotrexate (5-FU 1500 mg / m² i.v. 1 ден, doxorubicin 30 mg / m² i.v. 15 ден, methotrexate 1000 – 1500 mg / m² i.v. 1 ден, folinic acid 15 mg / m² орално на секои 6 часа, вкупно 12 дози, почнувајќи 24 часа по дозата со methotrexate. Оваа шема се повторува на 4 недели)
3. **FAM**⁴⁶: fluorouracil + doxorubicin + mitomycin (5-FU 600 mg / m² i.v. ден 1,8,29 и 36; doxorubicin 30 mg / m² i.v. ден 1 и 29 ; mitomycin 10 mg / m² i.v. 1 ден. Оваа шема се повторува по 8 недели)
4. **FAP**⁴⁷: fluorouracil + doxorubicin + cisplatin (5-Fluorouracil 300 mg / m² i.v. денови 1-5, doxorubicin 40 mg / m² i.v. ден 1 и cisplatin 60 mg / m² i.v. ден 1 како 3-часовна инфузија со хидрација)
5. **ECF**⁴⁸: epirubicin + cisplatin + fluorouracil (epirubicin 50 mg / m², cisplatin 60 mg / m² и долготрајна венозна инфузија од 5-FU 200 mg / m² / на ден)
6. **ELF**⁴⁹: etoposide + fluorouracil + leucovorin (leucovorin 300 mg / m² i.v. како 10 мин. инфузија денови 1-3, etoposide 120 mg / m² i.v. како 50 мин. инфузија ден 1-3 и 5-Fluorouracil 500 mg / m² i.v. како 10 мин. инфузија денови 1-3. Се повторува на 3-4 недели)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management.

43 NCI (National Cancer Institute) PDQ Gastric cancer 2.2.2005 www.cancer.gov

44 Види референца 10

45 Види референца 11

46 Види референца 12

47 Види референца 13

48 Види референци 14 и 15

49 Види референца 16

- Cancer Treat Rev 2000; 26: 243–255.
2. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725–730.
 3. Mari E, Floriani I, Tinazzi A et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837–843.
 4. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40:309–326.
 5. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261–267.
 6. Schuhmacher CP, Fink U, Becker K et al. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001; 91: 918–927.
 7. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 1204–1209.
 8. Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 46–50.
 9. Roth AD, Maibach R, Fazio N et al. 5-Fluorouracil as protracted continuous intravenous infusion can be added to full-dose docetaxel (Taxotere)-cisplatin in advanced gastric carcinoma: a phase I-II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 759–764.
 10. Comis RL, Carter SK: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. III. Gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1974; 1 (3): 221-238.
 11. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (14): 2648-57.
 12. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980;93 (4): 533-6.
 13. Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ, Schutt AJ, Wieand HS. A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 1986; 4 (7): 1053-7.
 14. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80 (1-2): 269-72.
 15. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8): 1996-2004.
 16. Ajani JA, Ota DM, Jackson DE. Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 67 (1 Suppl): 260-5.

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i22–i23, 2005 www.esmo.org
2. NGC (National Guidelines Clearinghouse), Gastric cancer, April 2005 - April 2007 www.guideline.gov
3. NGC (National Guidelines Clearinghouse) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer, 2003 May 21, www.guideline.gov
4. NCI (National Cancer Institute) PDQ Gastric cancer 2.2.2005, www.cancer.gov.
5. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
6. Предвидено следно ажурирање во февруари 2007.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМОТ НА КОЛОНОТ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиум на болеста
- ▶ Тераписки можности
- ▶ Следење на пациентите
- ▶ Цитостатска терапија-режими
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Колоректалниот карцином е третиот најчест малигном кај мажите и кај жените, со мала разлика во инциденцата и mortalитетот помеѓу половите. Инциденцата на колоректалниот карцином во земјите на Европската Унија изнесува 58/100.000 годишно, а mortalитетот е 30/100.000 годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Неопходно е дијагнозата на карциномот на колонот да биде хистопатолошки потврдена. Податоците за факторите на ризик, локализацијата на примариот тумор, како и хистолошката евалуација, треба да се документираат.
- Фактори на ризик за колоректален карцином се: позитивна фамилијарна анамнеза, фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП), херeditарен неполипозен синдром (HNPCC), анамнеза за колоректален карцином или аденом, хроничен улцеративен колитис и Крoнова болест.

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА

- Утврдувањето на стадиумот на болеста овозможува основни прогностички информации, неопходни за донесување одлука за соодветен третман (но исто така има за цел да ги открие болните со операбилен солитарен тумор, или тумор со мета-

стази во црн или бел дроб). Претретманските испитувања се состојат од: преглед, хемограм и биохемиски испитувања за утврдување на хепаталната и бубрежната функција, одредување на вредноста на СЕА⁵⁰, граfiја на белите дробови, ехотографија и КТ⁵¹ на абдоменот (и колоноскопија на целиот колон, следено со постоперативна повторена колоноскопија, доколку проксималните делови на колонот не биле достапни предоперативно) (ннд⁵²-D).

- Најважниот независен прогностички фактор, во однос на рецидивноста и преживувањето, по спроведен куративен оперативен зафат е стадиумот на болеста. Стадиумот е детерминиран со степенот на проширеност на карциномот, во смисла на инфилтрација на неоплазмата низ сидот на цревата и можниот продор кон околните ткива и органи, како и со степенот на метастазирање во регионалните лимфони одреден со бројот на метастатски зафатени лимфни жлезди. Овие параметри утврдени при хистопатолошката анализа на оперативниот материјал ја сочинуваат основата на сите класификациски системи за колоректалниот карцином.
- За примена во секојдневната практика, како и во клиничките студии, се препорачува TNM-2002 системот предложен од AJCC ⁵³.

Табела 1. Групирање по стадиуми кај карциномот на колонот

Стадиум	Групирање
Стадиум 0	Tis N0, M0
Стадиум I	T1, N0, M0 T2,N0,M0
Стадиум IIa Стадиум IIb	T3, N0, M0 T4, N0, M0
Стадиум IIIa Стадиум IIIb Стадиум IIIc	T1-2, N1, M0 T3-4, N1 M0 T1-4, N2 M0
Стадиум IV	T1-4, N 0-2, M1

ТЕРАПИСКИ МОЖНОСТИ

- Терапискиот пристап за колоректалниот карцином е одреден, пред сè, од стадиумот на болеста, односно нејзината локална проширеност, лимфогеното и хематогено метастазирање, дефинирани со pTNM класификацијата.

Стадиум I

- Стандарден начин на лекување е оперативниот третман (хемиколектомија или сегментна ресекција). Постоперативно системско лекување (хемотерапија, имунотерапија, хормонска терапија или ирадијација) кај овие пациенти не е потребно поради високиот процент на преживување, кој се постигнува со оперативното лекување. Петгодишното преживување на пациентите со болест во стадиум I, со адекватно оперативно лекување, изнесува 75-100%.

50 СЕА-carcinoembrionic antigen

51 КТ-компјутеризирана томографија

52 Ннд=ниво на доказ

53 American Joint Committee on Cancer - Американскиот комитет за рак

Стадиум II

- Стандардно лекување на пациентите со овој стадиум е радикална хируршка ресекција. Во групата пациенти со стадиум II, преживувањето е варијабилно. Кај пациентите со стадиум IIa (pT3 pN0 M0), петгодишното преживување е 70%, додека кај пациентите со понапреднат стадиум (pT4 pN0 M0), преживувањето по хирурското лекување, како единствен третмански модалитет, изнесува само 30%.
- Пациентите кај кои е утврден стадиум II се сметаат за пациенти со висок ризик, доколку е присутен еден од следниве критериуми:
 - T4 тумор
 - постоење на предоперативна опструкција или перфорација на цревото
 - хистолошки утврдено постоење на васкуларна инвазија (крвни или лимфни садови), или перинеурална инфилтрација
 - висок градус - G3
 - возраст < 50 години
 - отстранети помалку од 12 лимфни жлезди
- Овие болни имаат полоша прогноза, која е слична како кај пациентите со стадиум III.
- Пациенти со стадиум II на колонот не треба да се третираат рутински со адјувантна хемотерапија (**ннд-А**)
- Во постоперативната постапка за пациентите со висок ризик се советува адјувантна хемотерапија
- Адјувантна хемотерапија може да дојде предвид кај селектирана група на болни со незафатени лимфни нодуси (**ннд-А**)

Стадиум III

- Петгодишното преживување на пациентите со стадиум III (T1-4 pN+M0) е 30-50%. Бројот на лимфните жлезди во кои се присутни метастатски депозити е важен прогностички фактор. Пациентите со помалку од три позитивни лимфоноди имаат подобра прогноза во однос на преживувањето, од оние со поголем број (четири и повеќе) метастатски позитивни лимфни жлезди.
- Стандардно лекување е радикална хируршка ресекција, по која се применува постоперативна адјувантна системска хемотерапија (**ннд-А**).

Адјувантна хемотерапија

- Адјувантна терапија се применува за стадиум T1-4, N1-2, Mo (стадиум III) (**ннд-А**) и селектирани пациенти со N0 (стадиум IIb, со присутен фактор на висок ризик) (**ннд-А**).
- Со адјувантниот третман се отпочнува во временски период од најмногу шест недели по извршената операција.
- Хемотераписките можности за адјувантна терапија вклучуваат примена на 5FU (флуоропиримидин) базирана хемотерапија со или без Oxaliplatin. Пероралниот флуоропиримидин капецитабин е тераписка опција со еквивалентен тераписки ефект на Мауо-clinic протоколот (**ннд-А**), а помалку изразени несакани дејства (подобар токсичен профил) во споредба со истиот режим.
- De Gramont режимот и оралниот капецитабин се поефективни отколку режимите што користат болус 5-ФУ, во однос на степенот на одговор, а исто така се и помалку токсични (**ннд-А**)⁵⁴.

Стадиум IV

- Стадиум IV на карциномот на колон означува постоење на метастатска болест. Петгодишното преживување на оваа група на болни изнесува помалку од 10%.
- Третманот на пациентите со овој стадиум, како и на пациентите со рекурентен карцином на колонот, зависи од локализацијата на метастатските промени, утврдени при физикалниот преглед и/или радиографските испитувања.
- Дијагнозата на напреднатиот колоректален карцином треба да се потврди со биопсија, направена при првата презентација или при појавата на релапс манифестиран подоцна. Тој може да биде потврден со тенкоиглена аспирациска биопсија или радиографски испитувања во случаите на ран релапс.
- За да се идентификуваат пациентите со можност за хируршко лекување во прет-третманското испитување, треба да се направат: преглед, хемограм и биохемиски испитувања за утврдување на хепаталната и бубрежната функција, CEA⁵⁵, графија на белите дробови, ехотомографија и КТ⁵⁶ на абдоменот (**ннд-D**).
- КТ на белите дробови и други додатни испитувања, зависно од присутната симптоматологија, се препорачува да се направат пред спроведување на поголем абдоминален оперативен зафат со куративна интенција (**ннд-D**).

Третмански можности

- Хируршка ресекција на примарниот карцином, со анастомоза или бајпас-операција во случаите кога ресекција не е можна, во комбинација со хемотерапија.
- Хируршка ресекција на локален рецидив (локалниот рецидив, како што е рецидивот во предел на анастомозата, може да биде ресектибилен и да се третира хируршки).
- Хируршка ресекција на изолирани (поединечни) метастатски промени во белите дробови, црниот дроб, овариумите (Krukenberg), во комбинација со хемотерапија аплицирана пред оперативниот третман и/или постоперативно.
- Палијативна радиотерапија.
- Палијативна хемотерапија.

Хемотерапија на напреднат, метастатски колоректален карцином

- Индикација за спроведување на цитостатска терапија кај напреднатиот, метастатски колоректален карцином се поставува индивидуално, односно одделно за секој пациент, земајќи ги предвид неговата општа состојба, проширеноста на болеста, вредностите на релевантните биохемиски параметри. При одредување на проширеноста на болеста се зема предвид бројот на регии/органи каде што се присутни метастатски промени и процентуалната зафатеност на паренхимот на одделните органи.
- Хемотерапијата го продолжува преживувањето и го подобрува квалитетот на живот на пациентите со метастатски колоректален карцином. Дури и кога намалувањето на туморските промени не може да биде радиолошки забележливо, стабилизацијата на болеста е поврзана со продолжување на преживувањето и намалување на симптомите причинети од присуството на метастатските промени (**ннд-B**).

Прва линија на хемотераписки третман

55 CEA-carcinoembryonic antigen

56 КТ-компјутеризирана томографија

- Со примена на првата линија на хемотерапија треба да се отпочне рано, а третман на избор се 5-флуороурацил-базиран режим во различни комбинации. Режимите вклучуваат неколку цитотоксични агенси, чија активност е потврдена кај колоректалниот карцином, а се аплицирани во комбинација 5-флуороурацил/leucovorin со иринотекан, оксалиплатин, капецитабин. Во одредени случаи, можна е нивна примена во монотераписки режим.
- Генерално, инфузиските режими на 5-флуороурацил се помалку токсични од режимите во кои 5-флуороурацилот се применува како болус (**ннд-В**). Оралниот флуоропиримидин, капецитабин, е алтернатива на инфузискиот 5-флуороурацил/leucovorin.
- Капецитабин или урацил плус тегафур (UFT)⁵⁷, плус фолна киселина, е прифатливо како хемотерапија од прва линија кај напреднат колоректален карцином (**ннд-В**).
- Врз основа на резултатите од повеќе рандомизирани студии, комбинираниите режими на 5-флуороурацил/leucovorin со иринотекан (IFL, AIO, FOLFIRI) и комбинираниите режими со оксалиплатин (FOLFOX 4, FOLFOX 6) се сметаат за стандардни и се препорачани во терапијата на метастатскиот колоректален карцином.
- Комбинираната хемотерапија со 5FU/ЛВ/оксалиплатин или 5FU/ЛВ/иринотекан резултира со подобро преживување во однос на 5FU/ЛВ (**ннд-А**).
- Нови агенси, како што се моноклоналните антитела против рецепторите на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF)⁵⁸ и на епидермалниот фактор на раст (EGFR), во комбинација со хемотерапија, можат да дојдат предвид кај внимателно избрани пациенти.

Втора линија на хемотераписки третман

- Во случај на релапс, кај пациентите што се во добра општа состојба се применува хемотерапија од втора линија (**ннд-А**).
- Изборот на третманот од втора линија на пациентите што манифестирале прогрес на болеста, по спроведена хемотерапија од прва линија, е одреден од тоа кој цитостатски режим бил аплициран. Пациентите што биле третирани со оксалиплатин (FOLFOX) базиран режим треба да го продолжат лекувањето со режим базиран врз иринотекан. Пациентите што веќе примале режим со иринотекан, по прогрес на болеста, би требало да примаат режим со оксалиплатин (FOLFOX-базиран режим).

СЛЕДЕЊЕ

- Контролните прегледи на пациентите со карцином на колонот, по завршениот третман, имаат за цел дијагностицирање на релапс на болеста и идентификување на пациентите кај кои ќе се спроведе понатамошно лекување со цел да се подобри квалитетот на живот.
- Покрај прегледот, за следење на пациентите се потребни следниве испитувања:
- Ректосигмоидоскопија се прави на секои 6 месеци во текот на 2 години, за пациентите со карцином на дисталниот сигмоиден колон.
- Колоноскопија се прави една година по третманот, а потоа на секои три години со цел да се утврди присуство на метакхрони аденоми или карцином (**ннд-В**).
- Ехотомографија на црниот дроб, на секои 6 месеци, во тек на три години, а потоа еднаш годишно.

57 Недостапно во Р Македонија
58 Види референци 17, 18 и 19

- Рендгенографија на белите дробови има мала сензитивност, но се препорачува да се направи еднаш годишно, во тек на петгодишното следење.
- Одредување на СЕА на секои 3-6 месеци, во тек на три години, а потоа во интервал од 6 до 12 месеци, во тек на четвртата и петтата година по операцијата.
- Други клинички, лабораториски и радиолошки испитувања се прават кај пациентите со суспектна симптоматологија (**ннд-А**).

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА-РЕЖИМИ

Мауо-Clinic (GIFFAD) режим⁵⁹

- Индикации: адјувантна терапија, палијативен третман на напредната болест, аплициран конкурентно со зрачна терапија со својство на радиосензибилизатор при постоперативна ирадијација на карцином на колонот
- 1 до 5 ден leucovorin 20 mg/m²
- 1 до 5 ден 5-флуороурацил 425 mg/m²
- leucovorin и 5-флуороурацил се аплицираат како интравенски болус во тек на 5 дена, циклусот трае четири недели (1-3 циклус), односно 5 недели (4-6 циклус)

De Gramont (AIO) режим⁶⁰

- Индикации: третман на метастатски колоректален карцином
- фолна киселина 200 mg/m² (2 часа) 1 и 2 ден
- 5-флуороурацил 400 mg/m² (болус) 1 и 2 ден
- 5-флуороурацил 600 mg/m² (22 часа) 1 и 2 ден⁶¹
- Циклусот се повторува на секои две недели.

Capecitabine (GIAJCAP) Tbl. Xeloda⁶²

- Индикација: адјувантна постоперативна терапија и прва линија на метастатска болест
- capecitabine (Tbl. xeloda) во поединечна доза од 1250 mg/m², два пати на ден во текот на 14 дена. Циклусот трае 21 ден. Во адјувантниот режим се аплицираат 8 циклуси, со вкупно траење на третманот од 24 недели, односно шест месеци.

IFL или SALTZ-ов режим (иринотекан, 5-флуороурацил, leucovorin)⁶³

- Индикација: прва линија на метастатска болест
- 1 ден иринотекан 125 mg/m², 90 мин. инфузија
- 1 ден leucovorin 20 mg/m² i.v. болус,
- 1 ден 5-флуороурацил 500 mg/m², i.v. болус
- Терапијата се аплицира еднаш неделно, во тек на четири недели.
- Циклусот трае шест недели.

59 Преземено од ВССА

60 Преземено од NICE

61 Не постојат технички можности за спроведување на континуирана инфузија

62 Преземено од ВССА

63 Преземено од NCI

FOLFIRI или Douillard-ов режим (leucovorin, 5-флуороурацил, иринотекан)⁶⁴

- Индикација: прва линија на метастатска болест
- 1 ден иринотекан 180 mg/m², 2-часовна инфузија
- 1 и 2 ден leucovorin 200 mg/m² 2-часовна инфузија, по што следува
- 1 и 2 ден 5-флуороурацил 400 mg/m², i.v. болус, потоа 5-флуороурацил 600 mg/m² како континуирана i.v. инфузија во траење од 22 часа⁶⁵
- Циклусот се повторува на секои две недели.

Режим FOLFOX 4 (оксалиплатин, leucovorin, 5-флуороурацил)⁶⁶

- Индикација: прва линија на метастатска болест
- 1 ден оксалиплатин 85 mg/m² 2-часовна i.v. инфузија
- 1 и 2 ден leucovorin 200 mg/m² 2-часовна i.v. инфузија
- 1 и 2 ден 5-флуороурацил 400mg/m² i.v. болус
- 1 и 2 ден 5-флуороурацил 600mg/m² (континуирана интравенска инфузија во траење од 22 часа)
- Циклусот се повторува на секои 14 дена.

Режим FOLFOX 6 (оксалиплатин, leucovorin, 5-флуороурацил)^{67 68}

- Индикација: прва линија на метастатска болест
- 1 ден оксалиплатин 85-100 mg/m² 2-часовна i.v. инфузија
- 1 ден leucovorin 400 mg/m² 2-часовна i.v. инфузија
- 1 ден 5-флуороурацил 400 mg/m² интравенски болус, потоа 5-флуороурацил 2400-3000 mg/m² (континуирана интравенска инфузија во траење од 22 часа)
- Циклусот се повторува на секои 14 дена.

IFL + бевацизумаб (иринотекан, 5 флуороурацил, leucovorin+ бевацизумаб)^{69 70}

- Индикација: прва линија на метастатска болест
- 1 ден иринотекан 125 mg/m², 90 мин. инфузија
- 1 ден leucovorin 20 mg/m² i.v. болус,
- 1 ден 5 флуороурацил 500 mg/m², i.v. болус
- бевацизумаб 5 mg/kg телесна тежина, на секои 14 дена
- Терапијата се аплицира еднаш неделно, во тек на четири недели.
- Циклусот трае шест недели.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Greene FL , Page DL, Fleming I et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer Verlag , 2002
2. Mamounas EP, Rockette H, Jones J: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy

64 Преземено од NCI

65 **Не постојат технички можности за спроведување на континуирана инфузија**

66 Преземено од NCI

67 Преземено од NCI

68 **Оксалиплатинот не е достапен во Македонија**

69 Преземено од NCI

70 **Бевацизумабот не е достапен во Македонија**

- in patients with Dukes B vs. C colon cancer from four NSABP adjuvant studies (CO1,CO2,CO3,CO4). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15:205.
3. Dube S, Heyen F, Jenicek M.: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma : results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 35-41
 4. International Multicentre Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials (IMPACT): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*: 1995; 345: 939-944
 5. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J et al: Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference : Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin 2001), *Eur J Cancer* 2002; 38: 1429-36
 6. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K et al: 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer; long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol* 2003; 395-399
 7. Benson A, Shrag D, Somerfield M et al. American Society of clinical Oncology recommendations on adjuvant treatment for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1-12
 8. W.Scheithauer, J.Mc Kendrick, S.Begbie et al: Oral capecitabine as an alternative to i.v 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Annals of Oncology* 14: 1735-1743, 2003
 9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704
 10. Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1993; 29 A: 2077-2079
 11. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer. A randomized trial. *J.Clin.Oncol.*1992; 10: 904-908
 12. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G et al: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306:980-987
 13. De Gramont A, Bosset JF, Milan C et al: Randomized trial comparing monthly low dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J.Clin.Oncol.*1997; 15 (2): 808-815
 14. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 905- 914
 15. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J.Clin. Oncol.*2004; 22(2): 229-237
 16. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al: Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *British Journal of Cancer* 2004; 90:1190-1197
 17. Kabbinnavar FF, Hambleton J, Mass D et al: Combined analysis of Efficacy : the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005; 16: 3706-3712
 18. Kabbinnavar FF, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al: Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) /leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003; 21: 60-65
 19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42
 20. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al: Cetuximab (C225) alone or in combination with

irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MRCC) Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 22:A-1012,252,2003

21. Pfister D, Benson A, Somerfield M et al: Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2357-2382
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i16–i17, 2005 www.esmo.org**
 2. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i18–i19, 2005 December 2004 www.esmo.org**
 3. **National Cancer Institute, NCI Colon Cancer Treatment 20/10/2005 www.cancer.gov**
 4. **British Columbia Cancer Agency, www.bccancer.bc.ca**
 5. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, www.sign.ac.uk**
 6. **NICE, The National Institute for Clinical Excellence, www.nice.org.uk**
 7. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 8. **Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 г.**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМОТ НА РЕКТУМОТ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиум на болеста
- ▶ Тераписки можности
- ▶ Зрачна терапија
- ▶ Цитостатска терапија
- ▶ Следење на пациентите
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на ректалниот карцином е околу 35% од вкупната инциденца на колоректалните карциноми, што изнесува 15-25/100.000 годишно. Морталитетот е 4-10/100.000 годишно, при што пониските вредности се однесуваат за жените, а повисоките за мажите.

ДИЈАГНОЗА

- За поставување на дијагнозата, потребен е ректален преглед, вклучувајќи и ригидна проктоскопија при која се прави биопсија, која е неопходна за хистопатолошко верифицирање на постоечката лезија. Туморите со дистална екстензија од 15 cm

или помалку, сметајќи од аналната маргина, се класифицираат како ректални, додека оние сместени проксимално се дефинираат како карциноми на колонот.

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА

- Утврдувањето на стадиумот на болеста овозможува добивање на основните прогностички информации неопходни за донесување одлука за соодветен третман.
- Преттретманските испитувања се состојат од преглед, хемограм и биохемиски испитувања за утврдување на хепаталната и бубрежната функција, одредување на нивото на карциноембрионалниот антиген (CEA), графија на белите дробови, ехо-томографија и КТ⁷¹ или МР⁷² на абдоменот (црниот дроб).
- Ендосонографија или МР на ректумот се препорачуваат со цел да се селектираат пациентите кај кои ќе се спроведе предоперативна ирадијација. Неопходна е пред или постоперативна тотална колоноскопија.
- Хистопатолошкото испитување на хируршкиот оперативен материјал треба да ги вклучи: проксималните, дисталните и циркумферентните маргини и регионалните лимфни жлезди, при што најмалку 12 лимфноди треба да бидат хистолошки испитани.
- За одредување на стадиумот се користи TNM 2002 систем на класификација.

Табела 1. Групирање по стадиуми кај карциномот на ректумот

Стадиум	Групирање
Стадиум 0	Tis N0, M0
Стадиум I	T1, N0, M T2, N0, M0
Стадиум IIA Стадиум IIB	T3, N0, M0 T4, N0, M0
Стадиум IIIA Стадиум IIIB Стадиум IIIC	T1-2, N1, M0 T3-4, N1, M0 T1-4, N2, M0
Стадиум IVA	T1-4, N1, M1

ТЕРАПИСКИ МОЖНОСТИ

- Оперативниот третман е основен модалитет во лекувањето на карциномот на ректумот. За карциномите на средната и долната третина на ректумот, како хируршка метода се препорачува тоталната мезоректална ексцизија, бидејќи овој оперативен третман резултира со значително помал процент на локални рецидиви (< 10%) и добар квалитет на живот (**ннд-А**)⁷³.
- Постоперативната радиотерапија или постоперативната хемотерапија како самостојни модалитети не се опција. Постојат неколку различни стратегии во однос на пред и постоперативниот зрачен и хемотерапевтски третман.
- Неoadјувантниот и/или адјувантниот третман се индицирани за ректалните карциноми со утврден стадиум T3-T4 N0 i T1-4 N +.
- Постоперативната радиотерапија или постоперативната хемотерапија како самостојни модалитети не се опција. Постојат неколку различни стратегии во однос на

71 КТ-компјутеризирана томографија

72 МР-магнетна резонанца

73 Ннд=ниво на доказ

пред и постоперативниот зрачен и хемотерапевтски третман. Значително подобрување во вкупното преживување не е покажано со пред или постоперативна радиотерапија како единствен тераписки модалитет, со исклучок на една единствена студија (**ннд-В**).

Стадиум I

- Стандарден начин на третман е оперативното лекување. Во случаи кога со ендолуминална ултрасонографија е потврдено присуство на малигном од стадиум I, кој е помал од 3 cm и е добро диференциран, можна е примена на ендокавитарна ирадијација. Петгодишното преживување по соодветно лекување изнесува 75-100%.
- По радикалниот хируршки третман или ендокавитарната зрачна терапија, не се применува адјувантна хемотерапија. Ендокавитарното зрачење, со или без перкутана терапија кај селектирана група пациенти со тумори помали од 3 cm, добро диференцирани, и без длабоки улцерации, со отсуство на фиксација на туморот или палпабилни лимфни жлезди. Потребни се посебна апаратура и искуство за да можат да се постигнат резултати еднакви на хируршките.

Стадиум II

- Стандардно лекување за овој стадиум вклучува хируршка ресекција и ирадијација, односно хемотерапија во различен редослед на модалитетите на лекување:
- Предоперативна ирадијација со цел да се презервира аналниот сфинктер, по што следува хируршка интервенција, а по неа адјувантна хемотерапија (**ннд-А**)
- Радикална операција и постоперативна ирадијација во комбинација со хемотерапија (**ннд-А**)

Стадиум III

- Стандардно лекување за овој стадиум вклучува хируршка ресекција и ирадијација, односно хемотерапија во различен редослед на модалитетите на лекување.
- Предоперативна ирадијација со или без хемотерапија, со цел да се намали примарниот тумор и на тој начин да се овозможи презервирање на аналниот сфинктер, по што следува хируршка интервенција, со супсеквентна адјувантна хемотерапија (**ннд-А**).
- Радикална операција и постоперативна ирадијација во комбинација со хемотерапија (**ннд-А**).

Стадиум IV

- Стадиум IV на ректалниот карцином означува постоење на метастатска болест. Третманот на пациентите со овој стадиум како и на рекурентниот ректален карцином зависи од локализацијата на метастатските промени утврдени при физикалниот преглед и/или радиографските испитувања.
- Третмански можности се:
 - ресекција на метастатски промени на црниот дроб кај селектирани пациенти
 - ресекција на изолирани оваријални метастатски промени кај селектирани пациенти.
 - во селектирани случаи на метастатска болест, третманот може да вклучи оперативно лекување на резектабилни промени во белите дробови или хепарот. (**ннд-D**)

- радиотерапијата се применува со палијативна цел во третманот на одредени метастатски промени. **(ннд-А)**
- палијативна хемотерапија
- палијативна хируршка ресекција/анастомоза или премостување на опструктивен или крваречки примарен карцином кај селектирани пациенти со метастатска болест
- хируршка ресекција на локален рецидив

ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА

Ресектабилен карцином на ректум

Предоперативна радиотерапија/радиохемотерапија

- Предоперативна радиотерапија со краток режим на ирадијација (25 Gy, во 5 фракции во тек на една недела, проследена со операција во период од 7 дена) го намалува процентот на локалното рецидивирање **(ннд-А)**.
- Предоперативна хеморадиотерапија (долг режим 44-50,4 Gy, во тек на 5 недели со конкомитантна 5-флуороурацил базирана хемотерапија) се претпочита во однос на постоперативната ирадијација поради помалата токсичност. При овој режим оперативното лекување се спроведува 6-8 недели по завршувањето на хеморадиотерапискиот третман **(ннд-А)**.

Постоперативна радиохемотерапија

- Доколку не е спроведена предоперативна радиотерапија, кај пациентите со позитивни циркумферентни маргини, перфорација или во другите случаи со висок ризик од појава на локален рецидив, се спроведува постоперативна радиотерапија со конкомитантна континуирана 5-флуороурацил базирана хемотерапија **(ннд-А)**.

Примарно неоперабилен карцином и локален рецидив

- За адекватни болни со неоперабилен карцином без докажани метастази, треба да се разгледа можноста за примена на примарната радиотерапија изолирано или во комбинација со хемотерапија **(ннд-С)**.
- Кај пациентите со локално напреднат неоперабилен карцином на ректум (фиксирен тумор), се спроведува предоперативна радиотерапија со или без конкомитантна 5-флуороурацил базирана хемотерапија **(ннд-А)**.
- Во случаите на локален рецидив на ректален карцином, кога ирадијацијата не е реализирана во примарниот третман, се применува истата постапка – радиотерапија со или без конкомитантна континуирана 5-флуороурацил базирана хемотерапија⁷⁴ **(ннд-А)**.
- Оперативното лекување, доколку е можно, се спроведува 4-8 недели по завршувањето на хеморадиотерапискиот третман **(ннд-А)**.
- Целниот волумен при ирадијација на карциномот на ректумот го вклучува примарниот тумор, или туморското лежиште, пресакралната регија и регионалните лимф-

74 Кај нас нема технички услови за спроведување на конкомитантната континуирана инфузија на 5-флуороурацил. Адекватна алтернатива е примената на оралниот флуоропиримидин, капецитабин, кој делува како континуирана инфузија на 5-флуороурацил

ни жлезди. Хомогена доза на овој волумен, со минимизирање на дозата на тенките црева и мочниот меур, кои се органи од ризик, се постигнува со користење на нај-малку три влезни полиња – едно директно, задно и две латерални или две задни, коси полиња. Во некои случаи е можно користење на друг аранжман на полињата. Примена на план со две или четири полиња се применува кога постои инфилтрација на предниот абдоминален сид или на мочниот меур. Дозата при предоперативната ирадијација е 25 Gy во 5 фракции, во тек на една недела, проследени со операција во период од 7 дена. Овој режим се применува кај мобилните тумори. Друга можност за предоперативен третман е хеморадиотерапија со долг режим во кој дозата е 44-50,4 Gy, реализирани во тек на 4.5-5 недели со конкомитантна 5-флуороурацил базирана хемотерапија.

- Примената на радиотерапија со три или четири полиња се препорачува кај ректалниот карцином бидејќи ова резултира со помал морбидитет и морталитет (**ннд-С**).
- Дозата при постоперативната ирадијација е 45-50 Gy во 15 фракции. Во случај на постоење на макроскопска резидуална болест, може да се примени додатна доза (boost) од 10-15 Gy, на мал волумен, ограничен на лежиштето на примарниот карцином.
- При неоперабилен карцином или локален рецидив се применува доза од 45-50 Gy реализирана во 20-25 фракции. Доколку се очекува подолготрајно преживување, се применува додатна доза од 10-15 Gy, на мал волумен, до вкупно 55-60 Gy во траење од 6,5-7 недели. Во случаите кога бројот на доаѓањето во болница треба да се намали, се применува алтернативен палијативен режим со доза од 36 Gy, аплицирани во 6 фракции, во временски период од 3 недели.

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА

Хемотерапија на метастатски карцином на ректум

- Пациентите со докажана неоперабилна метастатска болест треба да се упатат кај онколог, за да се разгледа можноста за палијативна хемотерапија веднаш по поставувањето на дијагнозата на метастатската болест, но ова може да не е адекватно за постари болни (**ннд-В**).
- Режимите за терапијата на метастатскиот карцином на ректум се идентични со оние за третман на истиот стадиум на карцином на колонот.

Конкурентна радиохемотерапија

- 5-флуороурацил се аплицира конкурентно со зрачната терапија во својство на радиосензибилизатор во тек на пред или постоперативната ирадијација на карциномот на ректумот.
- Ирадијација + континуирана инфузија на 5-флуороурацил
 - Дозата на 5-флуороурацил изнесува 225 mg/m²/ 24 часа, 7 дена неделно, во тек на траењето на целиот зрачен третман. Се аплицира преку централен венски катетер, со користење на т.н. амбулаторна пумпа.
- Ирадијација + 5-флуороурацил/leucovorin
 - Дозата на 5-флуороурацил изнесува 400 mg/m²+leucovorin 20 mg/m², во тек на четири дена од првата и последната недела на зрачниот третман.

Постоперативна адјувантна хемотерапија за пациентите кај кои е спроведена предоперативна радиохемотерапија

- 1 до 5 ден 5-флуороурацил 380 mg/m²
- 1 до 5 ден leucovorin 20 mg/m²

Циклусот трае 28 дена, а се аплицираат 4 циклуси

- 1 ден leucovorin 500 mg/m² како двочасовна инфузија
- 1 ден 5-флуороурацил 500 mg/m² како болус, еден час по отпочнувањето на инфузијата на leucovorin

Терапијата се повторува еднаш неделно, во тек на 6 недели, циклусот трае 8 недели, а се аплицираат 3 циклуса.

Постоперативна адјувантна хемотерапија за пациентите кај кои не е спроведена предоперативна терапија

- 1 до 5 ден 5-флуороурацил 425 mg/m²
- 1 до 5 ден leucovorin 20 mg/m²

Циклусот трае 28 дена, а се аплицираат 2 циклуси, потоа се спроведува конкурентен зрачен третман (како што е наведено претходно), по што се аплицираат уште два циклуса во кои дозата на 5-флуороурацил е 380 mg/m².

- 5 флуороурацил+leucovorin, еден циклус пред и два циклуса, по спроведената радиохемотерапија
- 1 ден leucovorin 500 mg/m² како двочасовна инфузија
- 1 ден 5-флуороурацил 500 mg/m² како болус, еден час по отпочнувањето на инфузијата на leucovorin

Терапијата се повторува еднаш неделно, во тек на 6 недели, циклусот трае 8 недели.

- Режимите за терапија на метастатскиот карцином на ректум се идентични со оние за третман на истиот стадиум на карцином на колон.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

- Контролните прегледи имаат за цел да ги идентификуваат пациентите кај кои може да се спроведе палијативен хируршки третман и да превенираат секундарен коло-ректален карцином. (Нема доказ дека редовното следење по успешен хируршки третман го подобрува исходот на пациентите со ректален канцер.)
- Анамнеза и преглед на секои 3 месеци во тек на 2 години, а потоа на секои шест месеци до период од 5 години.
- Одредување на вредноста на СЕА на секои 3 месеци во тек на 2 години, а потоа на секои шест месеци до период од 5 години кај пациентите кај кои стадиумот на примарната лезија е одреден како = >T2.
- Колоноскопија по првата година, а доколку е уредна, по 2-3 години.
- КТ може да се направи доколку постои висок ризик од рецидив.
- Клинички, лабораториски и радиолошки испитувања не се со докажан бенефит и би требало да се ограничат на пациенти со суспектна симптоматологија (ннд-А).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer-is there an optimal combination? Ann Oncol 2001; 12: 1039-1046
2. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy of rectal

- cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *New Engl J Med* 1994; 331: 502-507
3. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study (EORTC) *Ann Surg*.1998; 208: 606-614
 4. Bosset J-F, Manton G, Lorchel F, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:60-65
 5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304
 7. Swedish Rectal Cancer Trial Group. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 1997; 336: 980-987
 8. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators. *New Engl J Med* 2001; 345: 638-646
 9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W al. German rectal Cancer Study Group Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
 10. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cohrane database Syst Review* 2002; I: CD002200
 11. Glynne-Jones R, Debus J. Improving chemoradiotherapy in rectal cancer *The Oncologist* 2001 ; 6(suppl 4) : 29-34
 12. De Paoli A, Chiara S, Luppi G et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable rectal cancer: a multicentric phase II study *Annals of Oncology* 2005
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i20–i21, 2005 December 2004 www.esmo.org**
 2. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i18–i19, 2005 December 2004 www.esmo.org**
 3. **National Cancer Institute, NCI Rectal Cancer Treatment 1/11/2005 www.cancer.gov**
 4. **NGC, National Guideline Clearinghouse, www.guideline.gov**
 5. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 6. **Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 г.**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ КАРЦИНОМ НА АНУС

- Инциденца
- Дијагноза
- Стадиумско групирање
- Третмански можности
- Рекурентен анален карцином
- Следење на болните
- Зрачна терапија
- Цитостатска терапија
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

Аналниот карцином е редок малигном, сочинува само мал процент (1,6%) од сите карциноми на дигестивниот тракт.

ДИЈАГНОЗА

Патохистолошката дијагноза треба да се направи според класификацијата на Светската Здравствена Организација (СЗО) од материјал добиен со биопсија од суспектната лезија.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ

За определување на стадиумот на болеста, потребно е да се направи физикален преглед, дигитална ректална палпација, ендоскопија со биопсија на суспектната промена. Компјутеризирана томографија или магнетна резонанца (МР) на малата карлица се неопходни за евалуација на нодалниот статус во оваа регија. Потребно е да се направи ХИВ (хуман вирус на имунодефициентност) тестирање, кај жените се прави гинеколошки преглед и скрининг за цервикална неоплазма.

Стадиумот на болеста се определува според TNM систем на класификација.

Табела 1. TNM класификација на аналниот канцер

Стадиум	Групирање
Стадиум 0	Tis N0, M0
Стадиум I	T1, N0, M
Стадиум II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
Стадиум IIIa	T1-3, N1, M0 T4, N0, M0

Стадиум	Групирање
Стадиум IIIb	T4, N1, M0 T1-4, N2, M0 T1-4, N3, M0
Стадиум IV	T1-4, N1-3, M1

- Негативни прогностички фактори се: локализација на промената (аналниот канал во однос на кожата на периааналната регија), големината на туморот (тумори поголеми од 2 см), нодалниот статус (присуство на метастатски депозити во лимфните жлезди).
- Карциномите со дијаметар помал од 2 см се курабилни во повеќе од 80% случаи, додека кај лезиите што имаат дијаметар поголем од 5 см, излекување се постигнува во помалку од 50% случаи.
- Општо гледано, ризикот од карцином на анусот се зголемува. Податоците покажуваат дека одредени сексуални навики, како што е рецептивниот анален сексуален однос, како и големите број сексуални партнери, го зголемуваат ризикот од појава на карцином на анусот. Инфекцијата со хуманиот папилома вирус (ХПВ) е поврзана со карциногенезата на аналниот карцином.

ТРЕТМАНСКИ МОЖНОСТИ

Стадиум 0

- Стадиум 0 на аналниот карцином е *carcinoma in situ*. Болеста ретко се дијагностицира во овој стадиум.
- Стандардни третмански можности:
- Хируршка ресекција се користи за третман на лезии од периаанална регија, кои не го зафатиле аналниот сфинктер (пристапот зависи од локализацијата на лезијата во аналниот канал).

Стадиум I

- Карциномот на анусот во овој стадиум бил третиран со абдоминоперианална ресекција. Современите конзервативни терапевтски методи овозможуваат зачувување на аналниот сфинктер.

Стандардни третмански можности:

1. Мали тумори на периааналната кожа или аналниот раб, кои не го зафаќаат аналниот сфинктер, можат адекватно да се третираат со локална ресекција.
2. Сите други стадиуми и карциноми на аналниот канал, кои го зафаќаат аналниот сфинктер или се многу големи за комплетна локална ексцизија, се третираат со перкутана радиотерапија со или без хемотерапија. Хемотерапијата со флуороурацил и митомицин, комбинирана со примарната радиотерапија, е поефикасна отколку само радиотерапија. Селектирани тумори можат да се третираат со примена на интерстицијална зрачна терапија.
3. При резидуален или рекурентен карцином, во аналниот канал по неоперативна терапија се применува радикална ресекција.
4. Доколку дојде до појава на резидуален тумор кај пациенти првично третирани конзервативно, со аплицирање на хемотерапија со флуороурацил и *cisplatin*, ком-

бинирана со радијациски boost, може да се избегне поставување на перманентна колостома.

5. Кај некои пациенти со резидуална болест, по перкутана радиотерапија, примената на интерстицијална терапија со Ir - 192 може да постигне комплетен одговор.

Стадиум II

- Третманските опции се еднакви на оние применувани за стадиум I.

Стадиум IIIa

- Стадиум IIIa клинички се презентира како стадиум II, но се одредува како IIIa поради присуството на метастатски периректални лимфоноди или зафаќање на соседните органи. За точното дијагностицирање на овој стадиум, од корист е примената на ендоректална или ендоанална ултрасонографија.

Стандардни третмански можности

1. Третман како за стадиум I и II на болеста, користејќи радиотерапија плус хемотерапија.
2. Во случаите на резидуална или рецидивна болест по спроведено конзервативно лекување, се применува оперативен третман и радикална ресекција.

Стадиум IIIb

- Постоењето на метастатски депозити во ингвинални лимфни жлезди, унилатерално или билатерално, е негативен прогностички знак.
- Стандардни третмански можности:

Радиотерапија плус хемотерапија (како што е опишана за стадиум II). Доколку се докаже присуство на резидуалната болест на примарното место, се применува хируршки третман (локална ресекција или абдоминоперинеална ресекција) и унилатерална или билатерална дисекција на површни и длабоки ингвинални јазли за резидуален или рекурентен тумор.

Стадиум IV

- Нема стандардна хемотерапија за пациентите со метастатска болест. Приоритет е палијација на симптомите. Пациентите во овој стадиум треба да се охрабруваат за учество во клинички студии.
- Третмански можности:
 1. Палијативна хирургија
 2. Палијативна ирадијација
 3. Палијативна хемоирадијација

РЕКУРЕНТЕН АНАЛЕН КАРЦИНОМ

- Локалните рецидиви или резидуум, по спроведена зрачна и цитостатска терапија или по оперативен третман, можат да се контролираат со примена на оној вид лекување што не бил користен.
- По првична радиотерапија и хемотерапија, третман за рекурентен карцином е хируршка ресекција, додека по првичен хируршки третман, за рекурентен тумор, терапија на избор е радиотерапијата.

- Третманот на пациентите со прогресивна и/или метастатска болест се спроведува со примена на додатна 5-флуороурацил/цисплатил-базирана хемотерапија.

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите се реevalуираат 8-12 недели по завршувањето на третманот. Доколку при ректалниот преглед се утврди постоење на резидуална болест, потребна е биопсија за хистолошка верификација.
- Доколку наодот е позитивен, а нема прогрес на болеста, потребни се понатамошни чести контролни прегледи (на секои 4 недели) со цел да се утврди можната понатамошна регресија на болеста. При појава на каков било симптом или знак на прогрес на болеста, неопходен е понатамошен интензивен третман.
- Контролните прегледи на пациентите со комплетна ремисија на болеста се прават на секои 3-6 месеци, во тек на 5 години. За евалуација се потребни: физикален преглед со дигитален ректален преглед, аноскопија. КТ на абдоменот и малата карлица се прави во случај на напредната болест.

ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА

Карцином на аналната маргина - T1 тумор

- Целниот волумен го вклучува примарниот тумор со маргина од 2 см
- Се применува директно поле, ирадијацијата е со електрони, со соодветна енергија, која ќе го овозможи целниот волумен да биде во 90% изодоза.

Карцином на аналната маргина - T2-T4 тумори и мали тумори на дисталниот анален канал

- Иницијалниот третман ги вклучува: примарниот тумор, аналниот канал, параректалните и пресакралните лимфни жлезди. Не се спроведува елективна ирадијација на ингвиналните жлезди, бидејќи ризикот од метастазирање во оваа регија е мал. Поради ризикот од локална инфилтрација во зрачниот волумен, мора да бидат вклучени кожата на перинеалната регија и суперфицијалното ткаење. Целниот волумен за втората фаза на зрачниот третман го опфаќа само примарниот тумор.
- Дозата на иницијалниот волумен изнесува 40-45 Gy во 20-25 фракции во тек на 4-5 недели. Додатни 20-25 Gy во 10-13 фракции се аплицираат на волуменот на примарниот тумор, така што дозата што тој ја прима да изнесува вкупно 60-65 Gy.

Сите други карциноми на аналната регија

- Иницијалниот третман ги вклучува: примарниот тумор, аналниот канал, долниот дел на ректумот, параректалните, оптураторните и хилогастричните лимфни жлезди. Се применува перкутана зрачна терапија (external beam therapy-EBM), користејќи техника со три полиња, директно задно и две коси задни полиња со агол на гантри од 45-65 степени, зависно од поставеноста на целниот волумен и неговата близина до површината на кожата. Дозата на иницијалниот волумен изнесува 40-45 Gy во 20-25 фракции, во тек на 4-5 недели.
- Доколку при иницијалните испитувања е утврдено дека туморот е со димензии соодветни за интерстицијална имплантација, оваа метода може да се спроведе шест недели по завршувањето на ЕБМ. Со интерстицијалната имплантација се

остварува доза од 20-25 Gy на 85% референтна изодоза. Се користат најчесто игли на Ir 192.

- Во некои случаи, посоодветно е додатното зрачење да биде со перкутаната терапија со намалени полиња (boost). 20-25 Gy во 10-13 фракции се аплицираат на волуменот на примарниот тумор, така што дозата што тој ја прима да изнесува вкупно 60-65 Gy .

Зрачна терапија на ингвиналните регии

- Во случаите кога има присуство на метастатски депозити во ингвиналните лимфни жлезди, се спроведува ирадијација и на ингвиналните регии. Дозата на иницијалниот волумен изнесува 40-44 Gy во 20-22 фракции, во тек на 4-4,5 недели. На регионите на палпабилните лимфноди се спроведува додатна ирадијација, а boost дозата изнесува 10-20 Gy во 5-10 фракции.
- Ирадијација само на ингвиналните регии се спроведува со електронотерапија, при што изборот на енергијата се прави така што целниот волумен да биде опфатен во 90% изодоза. Се аплицира доза од 55-60 Gy во 27-30 фракции.

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА

Цитостатски режим: митомицин – 5-флуороурацил (GIFUA)⁷⁵

1 ден Mitomycin 10 mg/m² i.v. ден 1,
1 до 5 ден 5-Fluorouracil 750 mg/m², i.v. (24-часовна континуирана инфузија)

1 ден Mitomycin 10 mg/m² i.v. ден 1,
1 до 4 ден 5-Fluorouracil 1000 mg/m², i.v. (24-часовна континуирана инфузија)

Хемотерапијата се применува конкомитантно, со радиотерапијата во тек на првата и петтата недела на зрачниот третман, но при администрирањето на цитостатската терапија, во текот на петтата недела се аплицира само 5-fluorouracil.

По завршувањето на радиохемотерапискиот третман, лекувањето се продолжува со хемотерапија:

1 ден Cisplatin 100 mg/m² интравенска инфузија во траење од еден час
1-4 ден 5-Fluorouracil 1000 mg/m² (22-часовна континуирана инфузија)
Циклусот се повторува на секоја 10, 14 и 18 недела

РЕФЕРЕНЦИ

1. Anal canal. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual.6 th ed. New York, NY: Springer, 2002. pp 125-130.
2. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal : results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996, 14(9): 2527-39.
3. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, et al: A new aproach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. Cancer 1983, 51(10): 1830-7

75 Протоколот е преземен од ВССА

4. Cummings B, Keane T, Thomas G, et al: Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1984, 54(10): 2062-8
 5. Siche B: The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11(9):1587-93
 6. Siche B, Doggett RL, Krall JM, et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no.8324. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81(11):850-6
 7. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomised trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-2049
 8. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996, 348 (9034):1049-54
 9. Fung CY, Willett CG, Efid JT, et al. Chemoradiotherapy for anal carcinoma: what is the optimal radiation dose? *Radiat Oncol Investig* 1994, 2(3):152-6
 10. John M, Pajak T, Flam M et al.: Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am*, 1996, 2(4): 205-11
 11. Hung A, Crane C, Delclos M et al. Cisplatin based combination modality therapy for anal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1195-1202
1. **National Cancer Institute, NCI Anal Cancer (PDQ): Treatment, 02,2006, www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/HealthProfessionals**
 2. **British Columbia Cancer Agency, www.bccancer.bc.ca**
 3. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 4. **Предвидено следно ажурирање во февруари 2007.**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА РЕПРОДУК- ТИВНИОТ СИСТЕМ КАЈ ЖЕНАТА

ЕПИТЕЛИЈАЛЕН ОВАРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- ▶ План за третман
- ▶ Следење
- ▶ Препораки
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Во земјите на Европската Унија, инциденцата е 18/100.000 жени годишно, со средна возраст од 63 години при дијагностицирањето. Инциденцата расте со возраста и достигнува пик во осмата декада, кога помеѓу 70-74-годишна возраст изнесува 57/100.000 жени годишно. Морталитетот изнесува 12/100.000 жени годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Неопходен е хируршки примерок за патохистолошка анализа. Патолошката дијагноза треба да се направи според класификацијата на СЗО.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Според **ФИГО**
- Хируршката интервенција треба да се направи од соодветно обучен хирург, со искуство во третманот на оваријален канцер (**ннд-D**).
- Пред хируршката интервенција и/или хемотерапијата, пациентите треба да имаат КТ-скен на абдомен и мала карлица, рендгенографија на бели дробови, серумски СА 125, диференцијална крвна слика и биохемиска анализа на хепатална и ренална функција.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

- Одредувањето на типот на хируршката интервенција и постоперативната хемотерапија зависи од стадиумот и останатите клиничко-патолошки прогностички фактори.

Ран стадиум, ФИГО I и IIa

- Хирургијата треба да се состои од тотална абдоминална хистеректомија со обострана аднексектомија и оментектомија, со внимателна експлорација на долната страна од дијафрагмата, биопсирање на пелвичниот и абдоминален перитонеум и лимфните јазли и земање испироци за цитолошка анализа. Кај млади пациентки со локализиран унилатерален тумор (стадиум I) и поволна хистологија, а кои сака-

ат да ја сочуваат фертилноста, само унилатерална салпинго-офоректомија може да не е асоцирана со висок ризик од рекуренца. Во тие случаи, ако контралатералниот овариум е суспектен на инспекција, треба да се направи клинеста биопсија. Тумори со стадиум I според ФИГО, придружени со густи адхезии, треба да се префрлат и третираат како II стадиум бидејќи процентот на релапс е сличен.

- Стадиум Ia/b според ФИГО, добро диференциран, non-clear cell: само хирургија е доволна (**ннд-А**).
- Кај лошо диференцираните тумори (Ia и Ib стадиум), адхерентни, clear-cell или оние од стадиум 1c и IIa, се препорачува оптимална хируршка интервенција и стејџинг и адјувантна хемотерапија (**ннд-А**).
- Препорачаниот стандард за пациенти со епителијален оваријален карцином со стадиум I-IIa, кај кои е индицирана хемотерапија, треба да содржи најмалку карбоплатин АУС 5-7.

Напреднати стадиуми IIb - IIIc

- Оперативниот зафат вклучува тотална абдоминална хистеректомија со обострана аднексектомија и оментектомија, со биопсии како претходно опишаните. Оправдан е максимален напор за комплетна циторедукција, без резидуална болест.
- Препорачаната стандардна хемотерапија за напреднат оваријален карцином (стадиуми IIb-IIIc) е карбоплатин АУС 5-7.5 плус паклитаксел 175 mg/m²/3 часа на секои три недели, 6 циклуси.
- Кај пациентки кај кои иницијално не била направена максимална циторедукција, а кои респондираат на хемотерапија или покажуваат стабилна болест, треба да се земе во обсервација “interval debulking surgery” како што следува: 3 циклуси хемотерапија, повторен зафат заради максимална циторедукција и повторување на уште 3 циклуси хемотерапија (**ннд-С**).
- Не постојат докази за подобро преживување со “second look” зафати, во ситуација на комплетна ремисија по завршување на сите 6 циклуси хемотерапија. Такви зафати треба да се преземат само во рамки на клинички студии. Исто така, улогата на секундарна тумор-редукција за време на second look зафати не е јасна.

Стадиум IV

- Кај пациентки со стадиум IV, максималната хируршка циторедукција може да влијае врз преживувањето, иако не постојат рандомизирани студии по ова прашање (**ннд-D**).
- Млади пациентки во добра општа состојба, со плеврална ефузија како единствен знак на болест надвор од абдоменот, метастази со мал волумен и без нарушување на функцијата на виталните органи, се кандидатки за оперативен третман.
- Во ситуација каде што оперативниот зафат не е можен, препорачана е потврда на дијагнозата со биопсија и хемотерапија – како за ФИГО стадиумите IIb-IIIc.

Евалуација на одговорот

- СА 125-нивоата можат прецизно да корелираат со одговорот и со преживувањето за време на хемотерапијата (**ннд-D**). Пред секој циклус на хемотерапија, треба да се одреди серумски СА 125.
- За пациентки со абнормален КТ-скен на почетокот, тој треба да се повтори по 6-иот циклус на хемотерапија, освен ако не постојат докази за нереспондирачка болест (пр. СА 125 не паѓа), кога тој треба да се направи порано. Пациентки со нормален КТ-скен на почетокот немаат потреба од понатамошни КТ-скенови, освен ако не

постојат клинички или биохемиски докази за прогресија на болеста. КТ-скен по три циклуси хемотерапија може да се направи кај пациентки коишто се негативни на СА 125 или кај кои се планира interval debulking surgery.

- Досегашните податоци не одат во прилог на препорачување на одржувачки/консолидациски третман повеќе од 6 циклуси. Сепак, пациентки со парцијален одговор или елевирани СА 125, по 6 циклуси хемотерапија и со континуирани докази за одговор (СА 125), можат да се земат предвид за уште три циклуси на истата хемотерапија (**ннд-D**).

СЛЕДЕЊЕ

- Се препорачуваат физикални контролни прегледи (вклучувајќи и пелвичен) по комплетирањето на третманот, на секои 3 месеци во тек на првите две години, на секои 4 месеци за време на третата година и во интервал од 6 месеци во четвртата и петтата година, или додека не се документира прогресија на болеста.
- СА 125 може точно да го предвиди релапсот (**ннд-A**) и треба да се одредува на секоја од овие визити. КТ-скен треба да се направи ако има клинички или СА 125 докази за прогресивна болест.

ПРЕПОРАКИ⁷⁶

- Карбоплатин може да им се предложи на сите пациенти со ран стадиум на епителијален оваријален канцер (**ннд-B**).

Кај напредната болест

- Првата линија на хемотерапија на епителијален оваријален канцер треба да содржи платински агенс како единечен или во комбинација, освен ако не е специфично контраиндицирано (**ннд-A**).
- Карбоплатин е лекот на избор и во единечната и во комбинираната терапија (**ннд-A**).
- Паклитаксел се препорачува во комбинираната терапија со платинум како прва линија на третман кај епителијалниот оваријален канцер по хируршката интервенција. Потенцијалниот бенефит треба да ја оправдува токсичноста на оваа терапија (**ннд-A**).
- На пациентките што ќе одберат помалку токсична терапија или коишто не се во општа состојба да примаат таксани, треба да им се понуди карбоплатин како единечен агенс (**ннд-A**).
- Циклофосфамид не се препорачува како прва линија на хемотерапија кај епителијален оваријален канцер (**ннд-A**).
- Употребата на антрациклини како прва линија на хемотерапија кај епителијалниот оваријален канцер не се препорачува освен за контролирани рандомизирани студии (**ннд-A**).
- Пациенти со платинум-рефрактерен оваријален канцер, кои не респондирале на паклитаксел, можат да бидат кандидати за клинички студии од фаза I и II, кои евалуираат нови антиканцерски медикаменти и биолошки терапии (липозомален doxorubicin, топотекан, гемцитабин, флуороурацил + leucovorin, етопозид, ifosfamide, капецитабин)⁷⁷.

76 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

77 Снопед NCI (National Cancer Institute).

Кај релапси

- Хемотерапијата кај рекурентен оваријален канцер треба да се смета за палијативна и треба да биде резервирана за симптоматска рекуренца на болеста (**ннд-В**).
- Симптоматски платинум – сензитивен рекурентен канцер може понатаму да се третира со платинум и паклитаксел (**ннд-В**).
- Тамоксифен треба да се земе во обзир онаму каде што хемотерапијата не е соодветна (**ннд-С**).
- Ако еритропоетин се користи за третман на анемија, треба да се даде само кога концентрацијата на хемоглобин е $<10\text{g/l}$ и дозата не треба да помине 450 U/kg/недела (**ннд-В**).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20 (5): 1248-59, 2002.
2. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95 (2): 105-12, 2003.
3. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21 (17): 3194-3200, 2003.
4. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 332 (10): 629-34, 1995.
5. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92 (9): 699-708, 2000.
6. The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group.: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 360 (9332): 505-15, 2002.
7. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334 (1): 1-6, 1996.
8. du Bois A, Luck HJ, Meiert W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1320-1330
9. Rustin GJ, Nelstrop AE, Mc Lean P et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol*1996; 14: 1545-1551.
10. Markman M, Liu PY, Wilszynski et al. Southwest Oncology Group. Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer alter complete response to platinum and paclitaxel based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 2460-2465
11. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical

- cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004; 351: 2489-2497.
12. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). J Natl Cancer Inst 2004; 96: 487-488.
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma cancer**, www.esmo.org, 2005
 2. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline.** Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003 Oct. 36 p. (SIGN publication; no. 75). [182 references]
 3. **National Cancer Institute (NCI), www.cancer.gov. Ovarian Epithelial Cancer (PDQ®): Treatment [92 references]**
 4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 5. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007.

ЕНДОМЕТРИЈАЛЕН КАРЦИНОМ

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- План за третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Ендометријалниот аденокарцином е најчеста малигна неоплазма на гениталниот тракт на жената во САД, со околу 40.100 нови случаи годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Во околу 90% од случаите, прв и единствен знак на болеста е абнормално вагинално крвавење, обично во менопауза.
- Дијагнозата се потврдува со клинички преглед, ултразвучен преглед и дефинитивно со биопсија на ендометриумот (фракционирана експлоративна киретажа).

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Искрпна анамнеза и комплетен физикален преглед, гинеколошки преглед, колпоскопски преглед, ултразвучна дијагностика на мала карлица, хистерометрија, хистероскопија и биопсија, фракционирана ендоцервикална и ендометријална киретажа, вагинален и ректален преглед под анестезија, КТ (во случаи кога се сомнева за авансиран канцер) на карлица и абдомен и врз основа на нив, одредување на стадиумот според ФИГО.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Локализирана болест

Стадиум I

- Тотална абдоминална хистеректомија, со обострана аднексектомија и селективна биопсија на лимфните јазли, е третман на избор. Понатаму третманот се планира во зависност од патохистолошкиот извештај.
- Кај пациентки со патохистолошки верификуван карцином на ендометриумот стадиум I, градус 1 или 2, адјувантен третман не е потребен, опција е вагинален апликатор за брахитерапија на оперативниот цикатрикс.
- Постоперативната радиотерапија, особено во случаи со позитивни пелвични лимфни јазли, придонесува за подобрување на локалната контрола, но со поизразити токсични ефекти.
- За пациентки коишто се неоперабилни поради коморбидни состојби, дефинитивниот зрачен третман е опција што нуди нешто пониска стапка на курабилност.

Стадиум II

- Операција што вклучува хистеректомија, билатерална аднексектомија и селективна дисекција на пелвичните лимфатици и евентуална биопсија на парааортални лимфатици, е стандарден третман за пациентки со ендометријален карцином во втор стадиум.
- Сите се подложни на постоперативен јонизантен третман, било само перкутана, било во комбинација со брахитерапија.

Стадиум III

- Пациентките во трет стадиум се третираат оперативно и со радиотерапија.
- Неоперабилните случаи се третираат главно со комбинација на перкутана радиотерапија и брахитерапија. Оние што не се кандидатки за оперативен или зрачен третман можат да се подложат на терапија со прогестациски агенси. Статистички, кај голем процент од овие пациентки се најдени дистантни метастази, дури и на екстра абдоминални локации, што ја оправдува употребата и на цитостатската терапија. Цитостатски режими на избор се: **cisplatin co doxorubicin**; или **cisplatin, doxorubicin** и **paclitaxel**.⁷⁸
- Комбинираната хемотерапија се претпочита во однос на единечната, поради повисоките стапки на одговор.
- Паклитаксел во комбинација со цисплатил/doxorubicin (со фактор на стимулација на гранулоцитните колонии) се супериорни во однос на комбинацијата цисплатил/doxorubicin (**HND-B**); сепак, употребата на оваа тројна комбинација е асоцирана со зголемена токсичност.
- Хормонската терапија може да биде терапевтска опција за пациентките со минимални симптоми или животни незагрозувачки форми на напреднат или рекурентен ендометријален канцер.

Метастатска и рецидивантна болест

Стадиум IV

- Третманот на метастатската болест, во голема мера, е дефиниран од местото на метастазирање и од симптомите предизвикани од метастазите.
- За масивна пелвична болест, палијативната радиотерапија во вид на комбинирана перкутана и интракавитарна терапија е метод на избор.
- Кога се присутни дистантни, особено пулмонални метастази, прогестациските агенси можат да бидат корисни со антитуморски одговор во околу 15-30% случаите, особено оние кај кои е изразено присуството на прогестеронски и естрогенски рецептори на клетките од ендометријалниот карцином, кои се и добро диференцирани. Најчесто користени се: хидроксипрогестерон, медроксипрогестерон и мегестрол.

Рецидивантна болест

- Кај изолирани вагинални рецидиви, постоперативно нетретирани, пелвичната ирадијација комбинирана со брахитерапија е куративна.
- Во зависност од рецидивот, или метастазата и нејзината локализација, радиотерапијата може да даде добри палијативни резултати.
- Прогестините, во ситуација каде што се проверени и позитивни хормонските рецептори, претставуваат ефикасна терапија, наспроти случаите кај кои хормонските рецептори се негативни и кај кои се очекува подобар одговор од цитостатската терапија. Околу 20%, од пациентките што не одговараат на прогестинска терапија ќе дадат одговор на терапија со тамоксифен.
- Цитостатската терапија е еднаква како кај напреднатата и метастатска болест.

Радиотерапија

- Препораките за перкутаната зрачна терапија, било постоперативна, било дефинитивна, кај неоперираниите пациентки се исти како наведените за зрачење на цервикалниот карцином.
- Разликата е во брахитерапискиот пристап. Оптимизацијата на дозата од брахитерапијата се врши со цел да се добие изодозен распоред, кој ќе ја следи целата дебелина на миометриумот, сè до серозата. За реферирање на дозата се користи точка **My (Myometrium)**, која се наоѓа на два сантиметри дистално и два сантиметри латерално од врвот на интраутериниот апликатор. Вкупните дози се еднакви како кај третманот на цервикалниот карцином.

СЛЕДЕЊЕ

- Не постојат цврсти препораки за следењето на пациентките со ендометријален карцином по завршениот третман. Најчесто се вршат контроли на секои 3 месеци во тек на првите две години, потоа наредните две години на 4 месеци, по што контролите се закажуваат на 6 месеци.
- Контролата вклучува гинеколошки преглед со брис, лабораторија и останати иследувања во согласност со постојните симптоми.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al.: Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (2): 373-80, 1997.
2. Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, et al.: Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 167 (5): 1225-30, 1992.
3. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al.: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 56 (4): 419-27, 1980.
4. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40 (1): 55-65, 1991.
5. Marchetti DL, Caglar H, Driscoll DL, et al.: Pelvic radiation in stage I endometrial adenocarcinoma with high-risk attributes. *Gynecol Oncol* 37 (1): 51-4, 1990.
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 355 (9213): 1404-11, 2000.
7. Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH, et al.: Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (4): 919-23, 1991.
8. Stokes S, Bedwinek J, Kao MS, et al.: Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (3): 339-44, 1986.
9. Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, et al.: Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (4): 483-8, 1987.
10. Greven KM, Curran WJ Jr, Whittington R, et al.: Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1): 35-9, 1989.
11. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22 (19): 3902-8, 2004.
12. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22 (11): 2159-66, 2004.
13. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15 (8): 1173-8, 2004.
14. Axelrod JH, Gynecologic Oncology Group: Phase II Study of Whole-Abdominal Radiotherapy in Patients with Papillary Serous Carcinoma and Clear Cell Carcinoma of the Endometrium or with Maximally Debulked Advanced Endometrial Carcinoma, GOG-94, Clinical trial, Closed.
15. Lentz SS: Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 21 (1): 100-6, 1994.
16. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22 (19): 3902-8, 2004.

17. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22 (11): 2159-66, 2004.
18. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15 (8): 1173-8, 2004.
19. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al.: Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70 (6): 789-91, 1986.
20. Seski JC, Edwards CL, Herson J, et al.: Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 59 (2): 225-8, 1982.
21. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al.: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62 (2): 278-81, 1996.
22. Kauppila A: Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 28 (4): 561-6, 1989.
23. Kauppila A, Friberg LG: Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma. Steroid receptors in the selection of appropriate therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 101: 59-64, 1981.
24. Quinn MA, Campbell JJ: Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 32 (1): 1-3, 1989.
25. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 22 (19): 3902-8, 2004.
26. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22 (11): 2159-66, 2004.
27. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15 (8): 1173-8, 2004.
28. Cornelson TL, Baker TR, Piver MS, et al.: Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 59 (2): 243-8, 1995.
29. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al.: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62 (2): 278-81, 1996.

1. National Cancer Institute (NCI), Endometrial Cancer, www.cancer.gov
2. National Guidelines Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov. Systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer, and advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma [53 references]
3. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
4. Предвиденото следно ажурирање е до јануари 2007.

КАРЦИНОМ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- ▶ План за третман
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Глобалната инциденца на цервикалниот карцином изнесува 371.000 пациентки годишно, со стапка на смртност од 190.000 и претставува трета најчеста неоплазма кај женската популација. 78% од пациентките се од земјите во развој, во кои цервикалниот карцином се наоѓа на второ место по честота, кај женската популација.

ДИЈАГНОЗА

- Симптоми на раниот карцином на цервиксот се: појава на вагинален исцедок, посткоитални и спонтани повремени оскудни крвавења. Често се развива асимптоматски. Поради достапноста за клинички преглед се дијагностицира со земање брис според Папаниколау (ПАП), односно според потреба, со биопсија, конизација и/или фракционирана киретажа.
- По хистопатолошката верификација на карциномот следува одредување на стадиумот на болеста.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Клинички, гинеколошки преглед во анестезија, комплетна биохемија, графија на белите дробови, ехотомографија на абдоменот и интравенска урографија се неопходни за одредување на стадиумот на болеста. КТ на абдомен со мала карлица, евентуално МР, лимфангиографија, цистоскопија и ректоскопија и други софистицирани имџинг техники имаат поголемо значење во планирањето на третманот, отколку во одредувањето на стадиумот на цервикалниот карцином според ФИГО.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Стандардни третмански опции

Локализирана болест

Стадиум 0

- Третманот опишан во соодветните упатства за гинекологија.

Стадиум Ia

- Стандарден третман е хистеректомија за пациентки што го завршиле фертилниот период.
- За пациентки што не го имаат завршено фертилниот период, рационален пристап е и опсервацијата, по конизација во здраво со инвазија помалку од 3 mm и ако лимфатичните и крвните садови се незафатени.
- Кај пациентки со инвазија помеѓу 3-5 mm се препорачува радикална хистеректомија, поради ризик од инволвираност на лимфните јазли од 10%.
- Кај пациентки неподобни за операција (коморбидитет), опција е интракавитарна радијација со или без пелвична ирадијација.

Стадиуми Ib и IIa

- Радикален оперативен зафат или дефинитивна пелвична радиотерапија (комбинација на екстерна и брахитерапија) кај локализиран, ран цервикален карцином, со дијаметар под 4 см, имаат идентични проценти на 5-годишно вкупно преживување и без болест. Изборот зависи од фактори од страна на пациентот или локалната експертиза.
- Постоперативната пелвична радиотерапија (во опсег од 5000 cGy, за време од 5 недели), комбинирана со хемотерапија (cisplatin или cisplatin/5FU), го зголемува преживувањето на пациентките со позитивни ресекциски рабови и параметриуми, како и со инволвирани пелвични лимфни јазли.

Стадиуми IIb до IVa

- Стандарден третман за локално напреднатите неоперабилни цервикални карциноми, со дијаметар над 4 см, е дефинитивната радиотерапија со конкомитантна хеморадијација.
- Не постојат директни споредби помеѓу различни режими базирани врз cisplatin. Според прегледот на достапните податоци за токсичност од рандомизирани контролирани студии, веројатно треба да се дава неделно (40 mg/m²).⁷⁹

Метастатска и рецидивантна болест

Стадиум IVb:

- Не постои стандарден режим на хемотерапија за метастатски цервикален карцином, кој би обезбедил значајна палијација, така што е пожелно сите пациентки да бидат вклучени во студии. Радиотерапијата е резервирана за палијација на централната болест или дистантните метастази. Тестирани цитостатици се:
 - Cisplatin (15%-25% стапка на одговор).
 - Ifosfamide (31% стапка на одговор).
 - Paclitaxel (17% стапка на одговор).
 - Ifosfamide-cisplatin.
 - Irinotecan (21% стапка на одговор кај пациенти претходно третирани со хемотерапија)
 - Paclitaxel/cisplatin (46% стапка на одговор).
 - Cisplatin/gemcitabine (41% стапка на одговор).

79 Преземено од NGC (National Guidelines Clearinghouse)

Рецидивантен цервикален карцином

- Не постои стандарден третман за пациентки со рецидивантен цервикален карцином. Во селектирани случаи, егзентерацијата на карлицата е третман на избор, додека во поголем број случаи третманот подразбира комбинација на реирадијација со хемотерапија, со некој од агенсите наведени во третманот на метастатска болест.

СЛЕДЕЊЕ

- Не постои стандардна шема за следење на болните по третманот, базирана врз податоци од студии.
- Препорачани се редовни контроли на секои три месеци, во тек на првата година по третманот, потоа на секои четири месеци во втората година, на 6 месеци во текот на следните три години и потоа еднаш годишно.
- Контролите опфаќаат: кратка анамнеза, клинички и гинеколошки преглед, со ПАП и хемограм.
- Во случај на потреба, индицирани се додатни иследувања во правец диктиран од присутните симптоми/знаци.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, et al.: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70 (8): 2121-8, 1992.
2. Jones WB, Mercer GO, Lewis JL Jr, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51 (1): 26-32, 1993.
3. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1 Pt 1): 62-5, 1998.
4. Grigsby PW, Perez CA: Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (2): 375-8, 1991.
5. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350 (9077): 535-40, 1997.
6. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
7. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy, A GOG Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-183,
8. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al.: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69 (11): 2796-806, 1992.
9. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al.: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol* 41 (3): 199-205, 1991.
10. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al.: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17 (5): 1339-48, 1999.

11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1137-43, 1999.
12. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1144-53, 1999.
13. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340 (15): 1154-61, 1999.
14. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al.: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5 (11): 1791-5, 1987.
15. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 32 (2): 198-202, 1989.
16. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al.: A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 18 (3): 280-3, 1986.
17. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al.: Activity of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Clin Cancer Res* 2 (8): 1285-8, 1996.
18. Thigpen T, Vance RB, Khansur T: The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. *Semin Oncol* 22 (5 Suppl 12): 67-75, 1995.
19. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al.: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14 (3): 792-5, 1996.
20. Buxton EJ, Meanwell CA, Hilton C, et al.: Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 81 (5): 359-61, 1989.
21. Buda A et al. Role of ifosfamide in cervical cancer: an overview. *Oncology* 65(Suppl.2) (2003)63-66
22. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al.: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5 (11): 1791-5, 1987.
23. Tumors of the cervix. In: Morrow CP, Curtin JP: *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 107-151
24. Bloss JD et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in sqamous carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 20 (2002) 1832-1837
25. Bohmer JK et al. 6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled FIGO – and NOGGO- intergrup study: sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without epoietin alfa for patients with high-risk cervical cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22 (2003) abstract 1798
26. Moore DH et al. Phase II study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 22 (2004) 3113-3119

1. National Cancer Institute (NCI), , Cervical Cancer, www.cancer.gov
2. NGC (National Guidelines Clearinghouse), www.guideline.gov
3. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
4. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИ ТУМОРИ НА УРОГЕНИТАЛ- НИОТ СИСТЕМ

УПОТРЕБА НА БИФОСФОНАТИТЕ КАЈ МАЖИ СО ХОРМОНО - РЕФРАКТОРЕН РАК НА ПРОСТАТА

- ▶ Целна популација
- ▶ Препораки
- ▶ Клучни докази
- ▶ Референци

ЦЕЛНА ПОПУЛАЦИЈА

- Овие препораки се однесуваат на пациентите со хормоно-рефрактерен рак на простата. Хормоно-рефрактерноста е дефинирана како прогресија на болеста во IV стадиум или, пак, како покачување на простатичниот специфичен антиген (PSA) при кастратско ниво на тестостерон.

ПРЕПОРАКИ

- Доказите за употреба на бифосфонатите кај хормоно-рефрактерен рак на простата се ограничени на 10 рандомизирани студии, кои го испитувале дејството на пет различни бифосфонати кај различни групи пациенти.
 - Шест од овие студии биле мали, вклучувајќи помалку од 100 пациенти.
 - Наспроти останатите локализации на примарната болест, каде што бифосфонатите биле поопширно евалуирани, ограничената достапност на доказите кај хормоно-рефрактерниот рак на простата прави тешкотии за создавање препораки за третман за бифосфонатите како група лекови.
- Поради ова, следниве препораки се однесуваат на различни бифосфонати во специфични клинички ситуации.
- 1. **Кај мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата со асимптоматични или минимално симптоматични коскени метастази**, разумно е да се земе предвид золедронична киселина⁸⁰ (4 mg интравенски на секои три недели) за да се редуцираат скелетните настани.
 - Лекарите и пациентите треба да бидат свесни за користа и ризиците од третманот, заедно со ограничувања на студиите со золедронична киселина, кога се зема предвид користењето на золедронична киселина во овие ситуации.
 - Овие препораки се ограничени на асимптоматична или минимално симптоматична група мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата, проучувани во студии со золедронична киселина.
 - Студијата особено ги исклучува мажите со коскени болки, кои имаат потреба од силна наркотична терапија. Средната вредност на долната линија кај пациентите во оваа студија се движела од 2,0 до 2,5, според кратката проценка на

- болка (скала на болка од 10 степени).⁸¹
- Золедроничната киселина е асоцирана со 8% апсолутна редукција (од 44% до 36%) на коскениите настани за 15 месеци. Оваа редукција се преведува во вредност од 12 на “број потребен да третираат” за да се превенираат скелетните настани.
 - Палијативната корист на редукција на скелетните настани од золедронична киселина треба да се земат предвид токсичноста, минималниот ефект на превенцијата на болката и неутралниот ефект во целокупниот квалитет на живот.
2. **Кај мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата и умерено болни коскени метастази**, клодронат (орална доза од 1600 до 3200 mg или интравенска доза од 1500 mg на секои три недели) може да се земе предвид, како додаток на останатите палијативни терапии (хемотерапија, радиотерапија) заради редуцирање на болката, заедно со традиционалните мерки за справување со болката.
- Три рандомизирани студии со клодронат покажале трендови во прилог на подобрување на контролата на болката, а две студии покажале подобрување на болката во сулгрупата на пациенти со умерена болка. Врз база на овие опсервации, разумно е да се земе предвид клодронатот за олеснување на болката кај умерено болни коскени метастази.
 - Олеснувањето на болката е набљудувано кај интравенски, орален, како и кај комбинација на интравенски и орален клодронат. При начинот на администрација, треба да се земат предвид индивидуалниот избор на пациентите, толеранцијата, како и комфорот.
 - Клодронатот е контраиндициран кај пациенти со серумски креатинин поголем од 440 μmol/L.
 - Бифосфонатите не треба да се користат со намера за продолжување на целокупното преживување кај мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата.
 - Не постојат докази од рандомизирани студии за употреба на бифосфонатите за одложување или превенирање на коскени метастази кај мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата.
 - Оптималната должина на третманот со бифосфонати кај мажи со хормоно-рефрактерен рак на простата не е евалуирана во рандомизирани студии.
 - Во студиите што покажале редукција на коскениите настани, золедроничната киселина била давана 15 месеци. Податоците од продолжението на оваа студија покажале дека некои од мажите (122/643) можеле да продолжат со оваа терапија препишана за 24 месеци (86 мажи во групата со золедронична киселина и 36 мажи во плацебо групата).
 - Кај петте студии со клодронат, должината на третманот била во ранг од две недели до 12 месеци и била прекината кога се јавила симптоматска прогресија во најголемата студија.
 - Кај мажите со хормоно-рефрактерен рак на простата и коскена болка, останатите палијативни мерки, како што се: телетерапија, терапија со радиоизотопи и хемотерапија, покажале недвосмислена корист кај пациентите во рандомизираната студија. Вредноста за користење на бифосфонати во оваа смисла треба да се земе предвид во однос на докажаната корист на останатите опции за палијативен третман.

81 Дефиниција за умерена болка е вредност од 3 или 4 на скалата за јачина на болка од McGill-Melzack прашалникот за болка во студијата на Ernst и соработниците или вредност ≥ 50 mm на 10 cm-долга визуелна аналогна скала во студијата на Strang и соработниците.

КЛУЧНИ ДОКАЗИ

- Десет рандомизирани студии ги исполниле инклузиските критериуми за овој преглед. Сите 10 студии ја испитуваа употребата на бифосфонатите кај пациентите со документирано коскени метастази во времето на рандомизацијата. Пет од овие студии се со клодронат, две со памидронат и по една студија за аледронат, етилдронат и золедронична киселина.
- Најчесто соопштуван резултат кај овие студии била болката. Редукцијата на болката и аналгетичката употреба биле примарни резултати во осум студии, но биле соопштени во девет од десет студии. Останати важни крајни резултати вклучувале: редукција на коскени настани (три студии), преживување (три студии), квалитет на живот (пет студии) и несакани ефекти (осум студии).
- Од девет студии што ја соопштувале болката, само кај една е забележано статистички значително подобрување на болката, која го фаворизирала третманот со бифосфонати.
- Три студии ја евалуираат употребата на бифосфонати за редукција на скелетните настани. Во студијата со золедронична киселина, скелетните настани биле значително помалку со золедронична киселина наспроти плацебо (апсолутна редукција на скелетните настани со золедронична киселина за 15 месеци била 8%). Во двете студии со памидронат не била забележана разлика во скелетните настани.
- Во две студии е вршена проспективна евалуација на квалитетот на живот асоцирана со третманот со бифосфонати. Во резултатите од двете студии, квалитетот на живот бил сличен кај бифосфонатите (клодронат, золедронична киселина) и кај плацебото.
- Во три студии (две со клодронат и една со золедронична киселина), вршена е проценка дали третманот со бифосфонати го продолжува преживувањето компариран со плацебо. Ниту во една од овие студии не била детектирана предност во преживувањето кај групата третирана со бифосфонати.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
2. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus iv mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-42.
3. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, Sehlin J, Borghede G, Varenhorst E, et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4717-21.

1. **Browman GP, Levine MN, Mohide EA et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13(2):502-12, Update January 10, 2005, http://www.cancercareson.ca/access_PEBEC.htm**
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
3. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007.

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- ▶ План за третман
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на карцином на простата во Европската Унија е 78.9/100.000 мажи годишно, смртноста е 30.6/100.000 мажи годишно.
- Простатата е најчест карцином кај мажите во Западна Европа и нордиските земји. Средната возраст при дијагностицирање е 71 година. Латентниот, супклинички карцином на простата е чест кај мажи постари од 80 години. Само околу 10% од латентните стануваат клинички карциноми.

ДИЈАГНОЗА

- Не е докажано дека раната дијагноза (скрининг) на асимптоматски мажи со одредување на PSA, дигитален ректален преглед и/или ректален ултразвучен преглед го продолжуваат преживувањето (**ннд-С**).
- Серумскиот PSA треба да се одредува кај пациенти со уринарни симптоми. Ако тоталниот серумски PSA е од 0-2 микрограми/л, веројатноста да постои простатичен канцер е 1%. Ако тој е над 10 микрограми/л, веројатноста е над 50% (**ннд-С**).
- Одредувањето на слободен серумски PSA може понатаму да помогне во проценката на ризикот за карцином, особено кога тоталниот PSA е од 4-10 микрограми/л.
- Патохистолошката дијагноза треба да се направи според класификацијата на Светската Здравствена Организација (СЗО) и Глисоновата класификација, од материјал добиен од ултразвучно водена биопсија.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Рутинското определување на стадиумот на болеста вклучува: одредување на крвна слика, алкална фосфатаза, креатинин и тотален серумски PSA. Клиничката проценка треба да се направи со дигитална ректална палпација на простатата (ректално туше).
- Радиолошките испитувања треба да вклучат трансректален ултразвучен преглед за проценка на големината, формата, жлездената структура и евентуалната капсуларна и/или зафатеност на семиналните везикули (**ннд-D**), како и рендгенографија на белите дробови.
- Зафатеноста на пелвичните лимфни јазли може веродостојно да се процени само со лапароскопска биопсија или при отворена хирургија, бидејќи не постојат доволно веродостојни радиолошки методи.
- Сцинтиграфија на коските треба да се направи ако клинички се сомневаме на кос-

кени метастази, ако туморот е лошо диференциран или PSA е над 10 микрограми/л (**ннд-С**).

- Стадиумот на болеста се определува според TNM систем на класификација.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Третман на локализиран карцином на простата (T1-4NXM0)

- Не постои општ консензус за тоа кој е најдобриот третман. Ако туморот е добро диференциран и интракапсуларен, 10-годишното преживување изнесува 90-94% со кој било од наведените терапевски модалитети (**ннд-С**).
- Во единствената рандомизирана студија направена досега, радикалната простатектомија значително го намалила специфичниот морталитет од болеста кај стадиумите T1b, T1c и T2 на простатичниот канцер, во споредба со внимателно следење без примена на третман (4,6% спрема 8,9%; средно време на следење 6,2 години). Сепак, не постоела разлика во севкупното преживување. Одлуката за третманот треба да се базира врз клиничкиот стадиум и хистопатолошката класификација, како и врз возраста, општата состојба и коморбидитетот на пациентот.
- Пациентот треба да се информира за потенцијалниот бенефит и штета од различните третмански опции пред да се донесе конечната одлука.
- Кај клинички локализиран, нискоризичен карцином на простата (T1-2b, Глисон ≤ 6 , PSA < 10 микрограми/л), екстерната радиотерапија и брахитерапијата се алтернативи на радикалната простатектомија со сличен исход (**ннд-D**).
- За постигнување на локална контрола, таргет-дозата кај екстерната радиотерапија треба да е ≥ 66 Gy, дадена во 1,8-2,0 Gy фракции, за 6-7 недели.
- Андрогената супресија пред, за време или по екстерната радиотерапија значително ја подобрува локалната контрола, ја намалува прогресијата на болеста и го подобрува општото преживување кај пациентите со среден или висок ризик или локално авансиран (T2-T4) карцином на простата (**ннд-B**). Сепак, не постојат доволно докази за препорака за тајмингот на супресијата и нејзиното траење, кое во студиите варира од 3 месеци до 3 години.
- Болната гинекомастија треба да се превенира со ирадијација на градите (8-15 Gy во 1-3 фракции) 1-2 недели пред започнувањето со антиандрогенската терапија (**ннд-A**).

Стадиум I карцином на простата⁸²

T1a, N0, M0, G1 (Глисон 2-4)

Стандардни терапевски модалитети:

1. Внимателно следење без примена на третман кај селектирани пациенти.
2. Дефинитивна екстерна радиотерапија. Треба да започне 4-6 седмици по реализираната трансуретрална ресекција на туморот на простатата, со цел да се редуцира инциденцата на секвелите (уринарна инконтиненција, уретрални структури). Кандидати за дефинитивна радиотерапија се оние пациенти со хистолошка дијагноза на карцином на простата, кој е ограничен на неа или на околните ткива

82 Превземено од NCI (National Cancer Institute)

(стадиум I, II или III).

3. Радикална простатектомија, обично придружена со пелвична лимфаденектомија (со или без примена на техника за зачувување на нервите, кои овозможуваат нормална сексуална функција-потенција). Оваа терапевска опција обично е резервирана за пациенти во добра општа состојба, со добро здравје, на возраст до 70 години и коишто се согласиле со овој третман. Радикалната простатектомија се изведува со перинеален или ретропубичен пристап (се применува кај стадиум I или II). Радикалната простатектомија може да биде тешко изводлива по реализирање на TUR на простатата. Треба да се размисли за примена на постоперативна радиотерапија кај оние пациенти кај кои е најдена капсуларна пенетрација или инвазија на семиналните везикули со карциномот, за време на реализираната простатектомија, или пак постојат покачени вредности на PSA во крвта подолго од три седмици по реализирањето на простатектомијата. Улогата на постоперативната радиотерапија е да го намали процентот на локалната рекуренца, т.е. да овозможи подобра локална контрола на болеста.
4. Интерстицијална имплантација на радиоактивни изотопи⁸³ (J-125, Palladium, Iridium). Се спроведува со трансперинеална техника кај селектирани пациенти со T1 или T2a карциноми на простата. Short-term резултатите од овој терапевски модалитет кај овие селектирани пациенти се слични со оние што се постигнуваат со радикална простатектомија или радикална екстерна радиотерапија (**ннд-D**).

Стадиум II карцином на простатата

- T1a, N0, M0, G2-4
- T1b, N0, M0, кое било G
- T1c, N0, M0 кое било G
- T1 (не специфицирано), N0, M0 кое било G
- T2, N0, M0, кое било G

Стандардни терапевски модалитети:

1. Радикална простатектомија, обично придружена со пелвична лимфаденектомија (со или без примена на техника за зачувување на нервите, кои овозможуваат нормална сексуална функција-потенција). Оваа терапевска опција обично е резервирана за пациенти во добра општа состојба, со добро здравје, на возраст до 70 години и коишто се согласиле со овој третман. Радикалната простатектомија се изведува со перинеален или ретропубичен пристап (се применува кај стадиум I или II). Радикалната простатектомија може да биде тешко изводлива по реализирање на TUR на простатата. Треба да се размисли за примена на постоперативна радиотерапија кај оние пациенти кај кои е најдена капсуларна пенетрација или инвазија на семиналните везикули со карциномот, за време на реализираната простатектомија, или пак постојат покачени вредности на PSA во крвта подолго од три седмици, по реализирањето на простатектомијата. Улогата на постоперативната радиотерапија е да го намали процентот на локалната рекуренца, т.е. да овозможи подобра локална контрола на болеста.
2. Внимателно следење без примена на третман кај селектирани пациенти.
3. Дефинитивна екстерна радиотерапија. Треба да започне 4-6 седмици по реализираната трансуретрална ресекција на туморот на простатата, со цел да се редуцира инциденцата на секвелите (уринарна инконтиненција, уретрални структу-

ри). Кандидати за дефинитивна радиотерапија се оние пациенти со хистолошка дијагноза на карцином на простата, кој е ограничен на неа или на околните ткива (стадиум I, II или III). Профилактичката ирадијација на клинички или патолошки неинволвираните пелвични лимфни јазли изгледа дека не ги подобрува ниту општото ниту болест-специфичното преживување (**ннд-В**).

4. Дефинитивна екстерна радиотерапија плус андроген супресија. Рандомизираната студија, која ја компарира само екстерната радиотерапија со екстерна радиотерапија плус 6-месечна комбинирана андроген супресија (LHRH-агонист плус флутамид) кај пациенти со стадиум I или стадиум II (со зголемен ризик за прогресија на болеста пр.: ПСА ≥ 10 , Глисон скор ≥ 7) прикажува општо 5-годишно преживување од 78% кај првата наспрема 88% кај втората група ($p=0.04$) (**ннд-В**).
5. Интерстицијална имплантација на радиоактивни изотопи (J-125, Palladium, Iridium). Се спроведува со трансперинеална техника кај селектирани пациенти со T1 или T2a карциноми на простатата. Short-term резултатите од овој тераписки модалитет кај овие селектирани пациенти се слични со оние што се постигнуваат со радикална простатектомија или радикална екстерна радиотерапија (**ннд-D**). Стапката на зачуваност на сексуалната способност со интерстицијалната имплантација се движи од 86% до 92%, споредено со 10-40% при радикална простатектомија и 40-60% со радикална екстерна радиотерапија.
6. Ултразвучно водена перкутана криохирургија – сè уште клинички се испитува.

Стадиум III карцином на простатата

T3, N0, M0, кое било G

Стандардни тераписки модалитети

1. Екстерна радиотерапија. Хормоналната терапија (континуирана андрогена супресија) треба да се разгледа како дополнителна терапија на екстерната радиотерапија (**ннд-В**). Кога се употребува LHRH-аналог (goserelin) како адјуванс, веројатно е подобро со терапијата да се започне веднаш, а не подоцна при појавата на релапс (**ннд-В**). Екстерната радиотерапија треба да започне 4-6 седмици по реализираната трансуретрална ресекција на туморот на простатата, со цел да се редуцира инциденцата на секвелите (уринарна инконтиненција, уретрални структури). Кандидати за екстерна радиотерапија се оние пациенти со хистопатолошка дијагноза на карцином на простатата, кој е ограничен на неа или на околните ткива (се применува во стадиум I, II или III).
2. Хормонална терапија. Хируршка кастрација (билатерална орхиектомија) или медикаментозна кастрација со примена на LHRH-агонисти, обете со еднаков ефект (**ннд-В**).
3. Радикална простатектомија, обично придружена со пелвична лимфаденектомија кај **високо селектирани** пациенти. Треба да се размисли за примена на постоперативна радиотерапија кај оние пациенти кај кои е најдена капсуларна пенетрација или инвазија на семиналните везикули со карциномот, за време на реализираната простатектомија или, пак, постојат покачени вредности на PSA во крвта подолго од три седмици по реализираната простатектомија. Улогата на предоперативната (неадјувантна) хормонотерапија останува неетаблирана во денешно време.
4. Внимателно следење на болеста, без примена на третман, само кај селектирани пациенти.

Симптоматска терапија

Бидејќи многу пациенти со стадиум III на болеста имаат уринарни симптоми, контролата на симптомите е важен дел од третманот:

1. Радијациска терапија
2. Хормонални манипулации
 - Орхиектомија
 - Leuprolide или други LHRH-агонисти (Zoladex) како дневни или депо препарати. Овие лекови можат да бидат асоцирани со tumor-flare.
 - Естроген (Diethylstilbestrol – DES), нестероидни антиандрогени (np. flutamide, nilutamide и bicalutamide) или стероидни антиандрогени (cyproterone acetate).
- Метаанализа на рандомизирани студии, кои компарирале хормонална моно-терапија кај пациенти со стадиум III и IV (предоминантно стадиум IV) на карцином на простата, дошла до следниве заклучоци (**ннд-В**):
 - Вкупното 2-годишно преживување при користење на кој било од LHRH-агонистите е слично како со третман со билатерална орхиектомија или 3 mg дневно DES
 - 2-годишното преживување при употреба на нестероидни антиандрогени е слично или полошо одошто со билатерална орхиектомија
 - Третман – withdrawal има помалку при употреба на LHRH-агонисти одошто со нестероидни антиандрогени
3. Палијативна хирургија (трансуретрална ресекција)
4. Интерстицијална имплантација комбинирана со екстерна ирадијација се користи во некои студии, но има малку информации
5. Клинички студии за алтернативни форми на ирадијациска терапија
6. Ултразвучно водена перкутана криохирургија – сè уште клинички се испитува.

Стадиум IV

- T4, N0, M0, кое било G
- било кое T, N1, M0, кое било G
- било кое T, било кое N, M1, кое било G

Стандардни терапевтски модалитети:

1. Хормонална терапија како иницијална терапија кај стадиум IV на простатичниот карцином
 - Хируршка кастрација – билатерална орхиектомија како самостојна терапија или комбинирана со примена на андроген блокатор.
 - Медикаментозна кастрација со LHRH агонисти како самостојни дневни или депо препарати. Ако се користат самостојно, овие агенси можат да бидат придружени со клиничка слика на нагло влошување на болеста-tumor flare, па затоа иницијална примена на конкомитантни андрогени треба да биде земена во обзир при присуство на хепатална болка, уретрална опструкција или очекувана компресија на 'рбетниот мозок (**ннд-В**).
 - Leuprolide плус flutamide. Сепак, додавањето на антиандроген на leuprolide не покажало јасно подобрување на преживувањето во една метаанализа.
 - Естрогени (DES, chlorotrianisene, ethinyl estradiol, conjugated estrogens U.S.P. и DES-diphosphate).
2. Екстерна радиотерапија како обид за куративна терапија (високо селектирани

пациенти со стадиум M0 на болеста, т.е. без присуство на дистантни метастази). Екстерната радиотерапија треба да започне 4-6 седмици по реализираната трансуретрална ресекција на туморот на простатата, со цел да се редуцира инциденцата на секвелите (уринарна инконтиненција, уретрални структури). Хормонотерапијата треба да се разгледа како дополнителна терапија на екстерната радиотерапија кај овие пациенти.

3. Палијативна радиотерапија.
4. Палијативна хирургија (трансуретрална ресекција на туморот на простатата).
5. Внимателно следење на болеста без примена на третман, само кај селектирани пациенти.
6. Радикална простатектомија со истовремена билатерална орхиектомија е сè уште под клиничка евалуација.
7. Системска хемотерапија за хормон-рефрактерна болест е сè уште под клиничка евалуација.

Метастатски и рекурентен карцином на простата

- Третманот на метастатскиот карцином на простатата е примарно хормонален.
- Медикаментозната кастрација со LHRH агонисти треба да е придружена со анти-андроген за време од четири недели. Не постои докажан бенефит во прилог на продолжување на тоталната андрогена блокада повеќе од овој период.
- Хемотерапијата комбинирана со преднизон може да е палијативна за болката (docetaxel, mitoxantrone, estramustine) и има умерен ефект врз преживувањето (docetaxel) (**ннд-С**).
- Во терапијата на рекурентниот карцином на простатата, изборот на третманот зависи од повеќе фактори како што се:
 - претходно спроведениот третман (радиотерапија и/или хирургија),
 - локализацијата на рекуренцата,
 - присуството на придружните болести кај пациентот.
- Дефинитивната радиотерапија се спроведува кај оние пациенти што претходно биле третирани со радикална простатектомија и кај кои се јавува само локална рекуренца без присуство на дисеминирана болест.
- Кај одреден број пациенти, кои иницијално биле третирани со дефинитивна екстерна радиотерапија, локалната рекуренца може да се третира со хируршки третман-простатектомија (доколку не е придружена и со дисеминирана болест, што е случај само кај 10% од овие пациенти). Најголемиот број пациенти, кои иницијално биле третирани хируршки или со радиотерапија, покрај локална рекуренца имаат знаци и за присутна дисеминирана болест. Во овие случаи администрирањето на хормонотерапијата (како кај стадиум IV) овозможува задоволувачко продолжување на контролата на болеста.
- Палијативната ирадијација поради болки во коските може да биде многу корисна. Сличен ефект со неа има и единечната интравенска доза на стронтиум 89 (150 MBq; 4 mCi).
- Поради лошата прогноза за пациентите со релапс и дисеминирана болест по терапијата со хормони, се препорачуваат клинички студии (фаза 1 и фаза 2 од студии на нови хемотерапевтски и биолошки агенси).

Хемотерапија

- Системската хемотерапија се применува кај хормонорезистентните пациенти со карцином на простатата
- Стандарден хемотераписки протокол, кој покажал позитивен одговор кај метастатскиот карцином на простата, кај хормонорезистентните пациенти, е со примена на Mitoxantrone и Prednison:
 - Mitoxantrone: 12 mg/m² интравенски 1 ден
 - Prednisone: 2x 5mg per os. континуирано во тек на 21 ден. Протоколот циклически се повторува на 21 ден.
- Најновите испитувања покажале дека Docetaxel на секои три недели (75mg/m²) дава подобар одговор кај метастатските карциноми на простатата кај хормонорезистентните пациенти, односно подолго преживување од она што се постигнува со стандардниот протокол со Mitoxantrone и Prednisone (**ннд-В**).

СЛЕДЕЊЕ

- По куративна радикална простатектомија, серумскиот PSA треба да биде под нивото на детекција по 2 месеци. По куративна екстерна радиотерапија, серумскиот PSA треба да падне на 1 микрограм/л во рок од 16 месеци (**ннд-С**). Првата посета по радикалниот третман треба да е по три месеци. Покрај PSA, треба да се направи дигитален ректален преглед и да се проверат сите симптоми поврзани со болеста. По ова, се препорачува следење на 1 година. Не може да се даде препорака за времетраењето на третманот од втора линија на асимптоматски пациенти со PSA релапс.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Boccon-Gibod L. Monitoring and treating the patient after radical treatment of localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1994; 20: 154–159.
2. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Clinical oncology update: prostate cancer. Is screening for prostate cancer the current gold standard? 'No'. *Eur J Cancer* 1997; 33: 348–353.
3. Lu Yao GL, Yao S-L. Population based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–910.
4. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–1764.
5. Consensus conference. The management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 258 (19): 2727–30, 1987.
6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330 (4): 242–8, 1994.
7. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, et al.: Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 36 (6): 493–8, 1990.
8. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, et al.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol* 125 (4): 516–20, 1981.
9. Catalona WJ, Bigg SW: Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 143 (3): 538–43; discussion 544, 1990.
10. Lange PH, Reddy PK, Medini E, et al.: Radiation therapy as adjuvant treatment after radical

- prostatectomy. NCI Monogr (7): 141-9, 1988.
11. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 132 (5): 926-30, 1984.
 12. Carter GE, Lieskovsky G, Skinner DG, et al.: Results of local and/or systemic adjuvant therapy in the management of pathological stage C or D1 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Urol* 142 (5): 1266-70; discussion 1270-1, 1989.
 13. Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, et al.: Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcN0) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. *J Urol* 149 (5): 1029-34, 1993.
 14. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ: Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 144 (5): 1180-4, 1990.
 15. Bagshaw MA: External radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Cancer* 45 (7 Suppl): 1912-21, 1980.
 16. Forman JD, Zinreich E, Lee DJ, et al.: Improving the therapeutic ratio of external beam irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (12): 2073-80, 1985.
 17. Ploysongsang S, Aron BS, Shehata WM, et al.: Comparison of whole pelvis versus small-field radiation therapy for carcinoma of prostate. *Urology* 27 (1): 10-6, 1986.
 18. Pilepich MV, Bagshaw MA, Asbell SO, et al.: Definitive radiotherapy in resectable (stage A2 and B) carcinoma of the prostate--results of a nationwide overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (5): 659-63, 1987.
 19. Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, et al.: The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (6): 1377-82, 1990.
 20. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al.: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 347 (11): 781-9, 2002.
 21. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352 (19): 1977-84, 2005.
 22. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 132 (5): 926-30, 1984.
 23. Carter GE, Lieskovsky G, Skinner DG, et al.: Results of local and/or systemic adjuvant therapy in the management of pathological stage C or D1 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Urol* 142 (5): 1266-70; discussion 1270-1, 1989.
 24. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330 (4): 242-8, 1994.
 25. Bagshaw MA: External radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Cancer* 45 (7 Suppl): 1912-21, 1980.
 26. Forman JD, Zinreich E, Lee DJ, et al.: Improving the therapeutic ratio of external beam irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 (12): 2073-80, 1985.
 27. Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, et al.: The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (6): 1377-82, 1990.
 28. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al.: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 292 (7): 821-7, 2004. Wallner K, Roy J, Harrison L: Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 14 (2): 449-53, 1996.
 29. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, et al.: Relative effectiveness and cost-effectiveness of

- methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* (4): i-x, 1-246, 11-36, passim, 1999.
30. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al.: Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 128 (3): 502-4, 1982.
 31. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 49 (3A Suppl): 65-9, 1997.
 32. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, et al.: The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 49 (3A Suppl): 46-55, 1997.
 33. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al.: Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (3): 501-10, 1998.
 34. Babaian RJ, Zagars GK, Ayala AG: Radiation therapy of stage C prostate cancer: significance of Gleason grade to survival. *Semin Urol* 8 (4): 225-31, 1990.
 35. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, et al.: Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (6): 1085-91, 1988.
 36. Granfors T, Modig H, Damber JE, et al.: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 159 (6): 2030-4, 1998.
 37. Perez CA, Garcia D, Simpson JR, et al.: Factors influencing outcome of definitive radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 16 (1): 1-21, 1989.
 38. Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, et al.: Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcN0) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. *J Urol* 149 (5): 1029-34, 1993.
 39. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337 (5): 295-300, 1997.
 40. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al.: Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353 (9149): 267-72, 1999.
 41. Lange PH, Reddy PK, Medini E, et al.: Radiation therapy as adjuvant treatment after radical prostatectomy. *NCI Monogr* (7): 141-9, 1988.
 42. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 132 (5): 926-30, 1984.
 43. Adolfsson J: Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. *J Urol* 149 (2): 326-8; discussion 328-9, 1993.
 44. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 132 (5): 926-30, 1984.

1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer, www.esmo.org 2005**
2. **NCI National Cancer Institute, www.nci.org 2005**
3. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
4. **Предвидено следно ажурирање до јануари 2007 год.**

АДЕНОКАРЦИНОМ НА БУБРЕГОТ (ХИПЕРНЕФРОМ)

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум и проценка на ризикот
- ▶ План за третман
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Аденокарциномот на бубрегот е редок, учествува со само 3% од сите карциноми кај човекот, но во 85% од малигните тумори на бубрегот.
- Почесто се јавува кај мажите отколку кај жените и тој сооднос е 2:1.

ДИЈАГНОЗА

- Патохистолошка дијагноза треба да се направи според класификацијата на Светската Здравствена Организација (СЗО) од материјал земен со биопсија од суспектната лезија.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- За определување на стадиумот на болеста, потребно е да се направи детален физикален преглед, ехотомографија со биопсија на суспектната туморска маса во бубрегот. Компјутеризирана томографија (КТ), заради диференцијална дијагноза со ангиомулоуромата, или магнетна резонанца (МР) на абдомен, кога КТ е неконклузивна за инвазија на v.cava, се неопходни за евалуација, како и за локалната проширеност на туморот. Можат да бидат потребни и дополнителни испитувања со цел да се оцени дали станува збор за локализирана или метастатска болест, а тоа е: КТ на граден кош, како и скен на скелет, кога е покачена алкалната фосфатаза.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Стадиум 1

- T1, N0, M0

Стандардни терапевтски модалитети:

1. Радикална нефректомија со регионална лимфонодална дисекција е стандардна терапија кај неметастатски тумор на бубрегот
2. Проста нефректомија – може да се спроведе кај одбрани случаи
3. Парцијална нефректомија. Се спроведува кај строго одбрани случаи

4. Екстерна радиотерапија (како палијативна метода)
5. Артериска емболизација (како палијативна метода)

Стадиум 2

- T2, N0, M0

Стандардни терапевски модалитети:

1. Радикална нефректомија со регионална лимфонодална дисекција е стандардна терапија кај неметастатски тумор на бубрегот
2. Нефректомија со екстерна радиотерапија (предоперативна или постоперативна)
3. Парцијална нефректомија (кај селектирани пациенти)
4. Екстерна радиотерапија (како палијативна метода)
5. Артериска емболизација (како палијативна метода)

Стадиум 3

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3, N0, M0
- T3, N1, M0
- T3a, N0, M0
- T3a, N1, M0
- T3b, N0, M0
- T3b, N1, M0
- T3c, N0, M0
- T3c, N1, M0

Стандардни терапевски модалитети:

1. Радикална нефректомија е стандардна терапевска опција. За туморите T3b, се спроведува радикална нефректомија со ресекција на реналната вена и доколку е потребно, ресекција и на вена кава. За туморите со кое било T, N1-3, M0 стандардна терапевска опција е радикална нефректомија со лимфонодална дисекција
2. Предоперативна емболизација со радикална нефректомија
3. Екстерна радиотерапија (како палијативна метода)
4. Туморска емболизација (како палијативна метода)
5. Палијативна нефректомија
6. Предоперативна или постоперативна екстерна радиотерапија и радикална нефректомија

Стадиум 4

- T4, N0, M0
- T4, N1, M0
- Кое било T, N2, M0
- Кое било T, кое било N, M1

Стандардни терапевски модалитети:

1. Интерлеукин-2
2. Интерферон-алфа

- Администрацијата на интерлеукин-2 изгледа дека има слична вкупна стапка на одговор со интерферон-алфа (само 5% од адекватно селектираните пациенти имаат подолготрајна комплетна ремисија). Комбинацијата на интерлеукин-2 и интерферон-алфа е проучувана, но не се покажала подобра од само високодозиран интерлеукин-2. Оптималната доза на интерлеукин-2 е непозната. Високодозна терапија изгледа дека е асоцирана со повисока стапка на одговор, но со повеќе токсични ефекти. Поради генерално слабите резултати со медикаментозен третман, пациентите со метастатски ренален аденокарцином треба да се земат во обзир за клинички студии, особено фаза I и фаза II, кои ги евалуираат новите хемотерапевтски агенци како што се: интерферон или интерлеукин-2, како и стратегиите на кој начин да се модулира мултимедикаментозно резистентниот фенотип, кој е високо изразен кај аденокарциномите на бубрегот.
1. Екстерна радиотерапија (како палијативна метода)
 2. Палијативна нефректомија
 3. Радикална нефректомија (за туморите T4)
 4. Хируршка ексцизија на метастатската болест со радикална нефректомија. Се применува кај селектирани случаи со тумори со стадиум M1 (солитарни пулмонални, коскени и мозочни метастази)

Рекурентен тумор на бубрегот

Стандардни терапевски модалитети:

1. Интерлеукин-2
2. Интерферон-алфа
 - Администрацијата на интерлеукин-2 изгледа дека има слична вкупна стапка на одговор со интерферон-алфа (само 5% од адекватно селектираните пациенти имаат подолготрајна комплетна ремисија). Комбинацијата на интерлеукин-2 и интерферон-алфа е проучувана, но не се покажала подобра од само високо дозиран интерлеукин-2. Оптималната доза на интерлеукин-2 е непозната. Високодозна терапија изгледа дека е асоцирана со повисока стапка на одговор, но со повеќе токсични ефекти. Поради генерално слабите резултати со медикаментозен третман, пациентите со метастатски ренален аденокарцином треба да се земат во обзир за клинички студии, особено фаза I и фаза II, кои ги евалуираат новите хемотерапевтски агенци како што се: интерферони или интерлеукин-2, како и немиелоаблативна алогена stem-cell трансплантација.
1. Екстерна радиотерапија (како палијативна метода)
2. Монохемотерапија со Vinblastine

Радиотерапија во третманот на туморите на бубрег

- Нема докази дека адјувантната радиотерапија има позитивна улога во терапевското водење на туморите на бубрег.
- Може да се применува како предоперативна и постоперативна.

Предоперативна радиотерапија

- Се применува кај локално напреднатите тумори на бубрег, со цел да доведе до нивно намалување, а со тоа да се зголеми процентот на комплетна ресектабилност.

- Предоперативната екстерна радиотерапија користи високоенергетски фотони (15-20 MV) од линеарен акцелератор, со користење на повеќе зрачни полиња и со остварување на вкупна туморска доза од 30 Gy, со 2 Gy по фракција дневно, пет дена во неделата, од понеделник до петок, во тек на 3 седмици или доза од 40 Gy по фракција во тек на 4 седмици. Радикалната нефректомија следува веднаш по реализираната предоперативна радиотерапија.

Постоперативна радиотерапија

- Постоперативната радиотерапија се спроведува во одредени случаи, и тоа кај:
- нересектабилни неметастатски тумори на бубрег,
- некомплетна ресекција со присуство на голем резидуален тумор или микроскопски позитивни хируршки рабови,
- локално напреднат тумор – T3a или T3c,
- присуство на лимфонодални метастази,
- високоградусни-лошо диференцирани тумори.
- Се користат високоенергетски фотони (15-20 MV) од линеарен акцелератор, со остварување на вкупна туморска доза од 50 Gy, со 2 Gy по фракција, пет дена во седмицата, во тек на 5 седмици. Се спроведува со техника на повеќе зрачни полиња (AP, PA и латерални полиња). Оваа доза се остварува во пределот на бубрежната регија и регионалните лимфни јазли. За одредување на иницијалниот целен волумен се користи СТ-скен со пресеци што се на растојание од 0.5cm. Дополнителна (boost) доза се остварува во пределот на микроскопската или резидуалната болест и таа изнесува 10-15 Gy.
- Пациентите се третираат позиционирани во супинација, користејќи високоенергетски фотони (15MV) од линеарен акцелератор. Сите зрачни полиња се третираат изоцентрично секој ден, 5 дена во неделата (од понеделник до петок), со 1,8-2 Gy по фракција до остварување на тоталната туморска доза. Ласерите и кожните тетоважи се користат за позиционирање на пациентот, а латералната ротација се спречува со помош на латералните тетоважи на илијакалните кристи.

Палијативна радиотерапија

- Палијативната терапија се применува кај метастатските тумори на бубрегот, со цел да се ублажат постојните симптоми од метастатските депозити (како на пример, при коскени, мозочни метастази при што се применуваат дози од 30 Gy во тек на 10 дена, со DTD од 2 Gy).

Хемотерапија кај тумори на бубрегот

- Хемотерапијата има мала улога во третманот на туморите на бубрег, бидејќи одговорот изнесува само 5%. Докажано е дека одреден позитивен тераписки ефект се постигнува со користење на M-VAC протоколот. Со оглед на тоа дека не постои ефикасна стандардна хемотерапија, оправдано е пациентите со метастатски тумор на бубрег да се вклучат во клинички студии.

СЛЕДЕЊЕ

- Потребно е редовно следење на пациентите на секои три месеци во првата година, со сите потребни дијагностички процедури, кои би покажале дали постои присуство на локален рецидив или појава на метастатска болест. Доколку нема знаци за рецидив, понатамошното следење може да биде на шест месеци.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Novick AC, Stroom S, Montie JE, et al.: Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol* 141 (4): 835-9, 1989.
2. Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF: Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma. *Urology* 43 (2): 160-8, 1994.
3. deKernion JB: Management of renal adenocarcinoma. In: deKernion JB, Paulson DF, eds.: *Genitourinary Cancer Management*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger, 1987, pp 187-217
4. deKernion JB, Berry D: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 45 (7 Suppl): 1947-56, 1980.
5. Swanson DA, Wallace S, Johnson DE: The role of embolization and nephrectomy in the treatment of metastatic renal carcinoma. *Urol Clin North Am* 7 (3): 719-30, 1980.
6. Phillips E, Messing EM: Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Urology* 41 (1): 9-15, 1993.
7. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al.: Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 145 (1): 20-3; discussion 23-4, 1991.
8. Angermeier KW, Novick AC, Stroom SB, et al.: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. *J Urol* 144 (6): 1352-5, 1990.
9. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM: Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 63 (2): 128-31, 1989.
10. Wroński M, Arbit E, Russo P, et al.: Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 47 (2): 187-93, 1996.
11. Muss HB: The role of biological response modifiers in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 15 (5 Suppl 5): 30-4, 1988.
12. Fisher RI, Coltman CA Jr, Doroshow JH, et al.: Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. *Ann Intern Med* 108 (4): 518-23, 1988.
13. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, et al.: A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 10 (2): 275-81, 1992.
14. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al.: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 271 (12): 907-13, 1994 Mar 23-30.
15. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316 (15): 889-97, 1987.
16. Yang JC, Topalian SL, Parkinson D, et al.: Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report. *J Clin Oncol* 12 (8): 1572-6, 1994.
17. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13 (3): 688-96, 1995.
18. Neves RJ, Zincke H, Taylor WF: Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J Urol* 139 (6): 1173-6, 1988.
19. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al.: Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 11 (4): 661-70, 1993.

20. Sleijfer DT, Janssen RA, Buter J, et al.: Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 10 (7): 1119-23, 1992.
21. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al.: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 343 (11): 750-8, 2000.
22. Beldegrun A, Abi-Aad AS, Figlin RA, et al.: Renal cell carcinoma: basic biology and current approaches to therapy. *Semin Oncol* 18 (5 Suppl 7): 96-101, 1991.

1. NCI National Cancer Institute, www.nci.org 2005
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
3. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007 год.

ТУМОРИ НА ПРЕОДНИОТ ЕПИТЕЛ НА МОЧНИОТ МЕУР

- ▶ Инциденца
- ▶ Фактори на ризик
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиумско групирање
- ▶ Преглед на терапевски опции по стадиуми на болеста
- ▶ Следење
- ▶ Хемотераписки протоколи
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Карциномот на мочниот меур учествува со само 2% од сите карциноми што се јавуваат кај човекот. Почест е кај мажите отколку кај жените и тој сооднос е 3:1.
- Грубата инциденца на инвазивниот карцином на предниот епител на мочниот меур во Европската Унија е 19.5/100.000 годишно, морталитетот е 7.9/100.000 годишно, а 70% од пациентите се постари од 65 години.
- Суперфициелниот карцином се јавува во 75% од случаите, а во 10% случаи прогредираат во мускулно инвазивен карцином (pT2-4).
- Инвазивниот карцином, кој ја зафаќа мускулатурата, се јавува во 25% од пациентите во време на нивното дијагностицирање. Претставува агресивен тумор со лоша прогноза.
- Суперфициелната болест се повторува до 80% од пациентите.

ФАКТОРИ НА РИЗИК

- Пушење
- Исхрана

- Одделни занимања
- Други ризици
 - Радиотерапија и хемотерапија
 - Клиничките лекари треба да се свесни дека претходните третмани со радиотерапија и одредена хемотерапија можат да ги predisponираат пациентите за појава на карцином на преодниот епител на мочниот меур (**ннд-В**).
 - Клиничките лекари што користат третмани со радиотерапија и хемотерапија треба да ги користат најдобрите примери од практиката за да ја минимизираат секоја непотребна експозиција на пациентите.

ДИЈАГНОЗА

- Патохистолошката дијагноза треба да се направи според класификацијата на СЗО од материјал добиен со трансуретрална биопсија на промената во мочниот меур.
 - 90% од карциномите на мочниот меур се на преодниот епител на мочниот меур.
 - Околу 6% до 8% се сквамозни карциноми.
 - 2% се аденокарциноми.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ

- За определување на стадиумот на болеста, потребно е да се земе:
 - Комплетна историја на болеста и детален физикален преглед,
 - Крвна слика, серумски креатинин
 - Цистоскопија со биопсија, интравенска пиелографија.
 - КТ на абдомен и мала карлица или НМР на мала карлица се неопходни за евалуација на нодалниот статус на оваа регија, како и на локалната проширеност на туморот во мочниот меур и можна инфилтрација во околните структури.
 - Рендгенографија на граден кош, како и скен на скелетот се препорачуваат со цел да се види дали се работи за присуство на метастатска болест.
- Стадиумот се определува според TNM систем на класификација.
- Клиничкото стадиумско групирање често ја потценува раширеноста на туморот, дури и кога се користат КТ и/или НМР и други дијагностички постапки.

ПРЕГЛЕД НА ТЕРАПИСКИ ОПЦИИ ПО СТАДИУМИ НА БОЛЕСТА

Стандардни терапевски модалитети:

Стадиум 0 (Tis или Ta, N0, M0)

1. **ТУР (трансуретрална ресекција)** со горење е најчеста форма на третман, но внимателното следење на пациентите е многу важно, поради можноста од туморска прогресија (**ннд-С**).
2. Се препорачува и втора трансуретрална ресекција, во тек на две до шест седмици по првата (**ннд-С**).
3. **ТУР следена со интравезикална инсталација на BCG**

- Кај Tis туморите постои ризик од прогресија во инвазивна болест.
 - Не постои доказ што ќе го дефинира најдобриот третман за TIS.
 - BCG е терапија на избор кај Tis. BCG се администрира интравезикално во доза од 120 mg во 50 mL физиолошки раствор.
 - Не постои доказ што ќе го одреди најдобриот режим за интравезикалната апликација на BCG. Сегашната практика е:
 - Индукција: седмично аплицирање во тек на 6 седмици.
 - Одржувачка терапија: неделно давање на BCG, во тек на три седмици на секои дванаесет седмици.
 - Понатамошна одржувачка терапија кај пациентите што дале комплетен одговор: неделно аплицирање во тек на 3 седмици на секои шест месеци.
 - Постојат докази кои покажува дека одржувачката терапија со BCG е по-супериорна од индукционата терапија со BCG. Одржувачката терапија со BCG треба да се земе предвид за пациентите со Tis, за подобрување на локалната контрола и намалување на инциденцата на прогресијата (**ннд-В**).
4. Постојат неколку докази што покажуваат дека широко распространетиот Tis не дава одговор на **радиотерапија**. Пациентите со голем волумен на тумор, симптоматски Tis или неинвазивна болест може да не дадат добар одговор на радиотерапијата.
 5. Перзистирањето на Tis е индикација за **цистектомија**, но и терапијата со втор курс на BCG треба да се земе предвид.
 6. **ТУР следена со интравезикална хемотерапија** (најчесто користени агенси се: **thiotepa, mitomicin C, doxorubicin**).
 - Интравезикална терапија со **thiotepa, mitomicin C, doxorubicin** или со **BCG** често се применува кај пациенти со:
 - мултипли тумори,
 - рекурентни тумори, или
 - како профилактична мерка кај високоризичните пациенти по реализираната трансуретрална ресекција.
 - Не е забележана разлика во туморската прогресија или севкупното преживување меѓу применетата интравезикална терапија со mitomycin C и онаа со BCG во период од 5-годишно следење (**ннд-В**).
 - За да се намали ризикот од рекурентна болест кај сите пациенти со висок ризик од рекуренца, треба да се користи единична апликација на интравезикална хемотерапија (mitomycin C), следена со ресекција (**ннд-А**).
 - Интравезикалната апликација на BCG е исто толку ефикасна како и онаа со mitomycin C, но има поголема токсичност.
 - Постојат докази дека суперфицијалниот карцином на мочниот меур дава одговор и на терапијата со други хемотерапевтски агенси, како што е еpirubicin, кој може да биде исто толку ефикасен колку и mitomycin C.
 7. **Сегментна цистектомија** (ретко индицирана, само кај високо селектирани случаи). Таа се применува кај мал број пациенти, поради тенденцијата на карциномот за мултипли лезии на слузницата на мочниот меур и појавата во делови што не можат да бидат сегментно ресецирани.
 8. **Радикална цистектомија** се изведува кај селектирани пациенти со присуство на екстензивен тумор или рецедивирачки суперфицијален тумор.

Стадиум I (T1, N0, M0)

1. **ТУР (трансуретрална ресекција)** со горење е најчеста форма на третман, но вни-

мателното следење на пациентите е многу важно, поради можноста од туморска прогресија.

- Се препорачува и втора трансуретрална ресекција во тек на две до шест седмици по првата (**ннд-С**).
2. **ТУР следена со интравезикална инсталација на BCG** е терапија по избор. BCG се администрира интравезикално во доза од 120 mg во 50 mL физиолошки раствор, еднаш седмично во тек на 6 седмици.
 3. **ТУР следена со интравезикална хемотерапија** (најчесто користени агенси се: **thiotepa, mitomicin C, doxorubicin**). Интравезикална терапија со **thiotepa, mitomycin C, doxorubicin** или со **BCG**. Често се применува кај пациенти со рекурентни суперфицијални тумори (**ннд-А**), со мултипли тумори, или како профилатична мерка кај високоризичните пациенти по реализираната трансуретрална ресекција
 - Не е забележана разлика во туморската прогресија или севкупното преживување меѓу применетата интравезикална терапија со mitomycin C и онаа со BCG во период од 5-годишно следење (**ннд-В**).
 - Наизменичното аплицирање на mitomycin C со BCG во споредба со аплицирање само на BCG покажало еднаква ефикасност, но несаканите ефекти од комбинираниот третман биле помали (**ннд-В**).
 - Секвенцијалната терапија со mitomycin C и BCG во споредба со онаа само со mitomycin C не покажала значителни разлики во однос на ефикасноста и токсичните ефекти (**ннд-В**).
 4. **Сегментна цистектомија** (ретко индицирана, само кај високо селектирани случаи). Таа се применува кај мал број пациенти, поради тенденцијата на карциномот за мултипли лезии на слузницата на мочниот меур и појавата и во делови што не можат да бидат сегментално ресецирани.
 5. **Радикална цистектомија** кај селектирани пациенти со присуство на екстензивен тумор или рецедивирачки суперфицијален тумор.
 6. **Интерстицијална радиотерапија**⁸⁴ со примена на радиоактивни изотопи во комбинација со или без екстерна ирадијација.

Стадиум II (T2a, N0, M0 или T2b, N0, M0)

1. **Радикална цистектомија** со или без пелвична лимфаденектомија е стандарден тераписки модалитет.
2. **Неoadјувантна хемотерапија следена со радикална цистектомија**
 - Се администрираат три циклуса на неoadјувантна хемотерапија со cisplatin, methotrexate, vinblastine и doxorubicin пред цистектомијата или се изведува само цистектомија.
 - Со давањето неoadјувантна терапија не се поврзуваат ниту смртни случаи, ниту постоперативни компликации. За време на цистектомијата, комплетен патолошки одговор покажале 38% од пациентите што примале неoadјувантна хемотерапија, а 85% од нив биле живи во 5-годишното следење (**ннд-В**).
 - Пациентите што примале три циклуси на неoadјувантна хемотерапија со cisplatin, vinblastine и methotrexate пред цистектомијата или радиотерапијата немале статистички значајно подобрување во тригодишното преживување, во споредба со пациентите што не примале неoadјувантна хемотерапија (**ннд-В**).

- Една метаанализа на десет рандомизирани студии за неоадјувантната хемотерапија покажала дека со хемотераписки протоколи базирани врз cisplatin се постигнува 13% релативно намалување на ризикот од смрт и подобрување на петгодишното преживување од 45% до 50%.
 - Неоадјувантната монохемотерапија со cisplatin не покажала предност во преживувањето.
 - Неоадјувантната комбинирана хемотерапија, базирана врз платина, се препорачува кај пациенти со мускулно инвазивен тумор на мочниот меур.
3. **Системска хемотерапија** се применува заедно со дефинитивната радиотерапија, со цел да се постигне што поефикасно зачувување на мочниот меур.
- Се применува кај пациенти со локално напредната болест.
 - Споредувањето на радиотерапијата како самостојна терапија со хеморадиотерапијата покажало дека се постигнува подобра локална контрола, со давање cisplatin заедно со радиотерапијата, иако нема докази за подобрување на стапката на појавување на далечни метастази или врз севкупното преживување (**ннд-В**).
 - Примената на терапијата за зачувување на мочниот меур (иницијална максимална трансуретрална ресекција, следена со конкурентна хеморадиотерапија) покажала преживување на пациентите од 5 години и 75% од преживеаните имале интактен мочен меур.
 - Бидејќи ниту една рандомизирана студија директно не ја споредувала терапијата за зачувување на мочниот меур со радикалната цистектомија, не е многу јасно дали оваа терапија е подеднакво ефикасна со радикалната цистектомија. Изборот на третманот треба да биде воден од општата состојба на пациентот, земајќи ги притоа предвид и несаканите ефекти од терапијата.
4. **Радикална екстерна ирадијација** (се применува кај пациенти што не се кандидати за оперативен третман и кај некои одбрани случаи).
- Показатели за добар одговор на радиотерапијата кај овие пациенти се:
 - Помлади пациенти
 - T2-T3 тумори на мочниот меур
 - Претходна комплетна макроскопска ресекција на туморот
 - Високоградусен тумор
 - **Конвенционална** екстерна радиотерапија се остварува со високи енергетски фотони (15-20 MV) од линеарен акцелератор преку четири зрачни полиња (AP, PA и две латерални зрачни полиња – т.н. box техника на зрачење) со вкупна доза од 50-55Gy во 20 фракции, или 64-66 Gy во 32-33 фракции.
 - Кај тие пациенти, по реализираната максимална трансуретрална ресекција, се продолжува со радикална радиотерапија до тотална туморска доза од 60-66 Gy, со истовремена примена и на конкурентна хемотерапија (**ннд-А**).
5. **Интерстицијална радиотерапија** со примена на радиоактивни изотопи пред или по екстерната ирадијација.
6. **ТУР со горење** (кај селектирани пациенти).
7. **Сегментна цистектомија** (кај селектирани пациенти).

Стадиум III (T3a, N0, M0 или T3b, N0, M0, или T4a, N0, M0)

1. **Радикална цистектомија**, со или без пелвична лимфаденектомија, е стандарден тераписки модалитет.
2. **Радикална екстерна ирадијација** (кај пациенти што не се кандидати за оперативен третман).

вен третман и кај некои одбрани случаи).

- Показатели за добар одговор на радиотерапијата кај овие пациенти се:
 - Помлади пациенти
 - T2-T3 тумори на мочниот меур
 - Претходна комплетна макроскопска ресекција на туморот
 - Високоградусен тумор
- **Конвенционална** екстерна радиотерапија се остварува со високи енергетски фотони (15-20 MV) од линеарен акцелератор преку четири зрачни полиња (AP, PA и две латерални зрачни полиња - т.н. box техника на зрачење) со вкупна доза од 50-55Gy во 20 фракции, или 64-66 Gy во 32-33 фракции.
 - Кај тие пациенти, по реализираната максимална трансуретрална ресекција, се продолжува со радикална радиотерапија до тотална туморска доза од 60-66 Gy, со истовремена примена и на конкурентна хемотерапија (**ннд-А**).
- 3. **Екстерна ирадијација** со интерстицијална имплантација на радиоактивни изотопи пред или по екстерната ирадијација.
- 4. **Сегментна цистектомија** (во строго селектирани случаи).
- 5. **Конкомитантна хеморадиотерапија.**
 - Системската хемотерапија заедно со радикалната радиотерапија покажала поголема ефикасност во пристапот за зачувување на мочниот меур, кај пациентите со локално напредната болест.
 - Хеморадиотерапијата (администрирање на cisplatin конкурентно со радикалната радиотерапија), во споредба со радикалната радиотерапија како самостојна метода, покажала подобра стапка на локална контрола на болеста, иако не покажала подобрување на стапката на појава на далечни метастази или во севкупното преживување (**ннд-В**).
- 6. **Неoadјувантна хемотерапија.** Постојат силни докази за улогата на неoadјувантна хемотерапија кај пациентите со T2-T4 тумори на преодниот епител на мочниот меур.
 - Неoadјувантната хемотерапија треба да се понуди кај соодветни пациенти со T2-T4 тумори на преодниот епител на мочниот меур пред дефинитивната радикална терапија (**ннд-А**).
 - Се применуваат два до три циклуса на протоколи базирани врз cisplatin. Потоа следува радикалната терапија.
 - Се користи комбинирана хемотерапија со протоколи базирани врз cisplatin (**ннд-А**).
 - **Хемотераписки протоколи:**
 - Gemcitabine + cisplatin (GC)
 - Cisplatin + methotrexate + vinblastine (CMV)
 - Methotrexate + vinblastine + doxorubicin + cisplatin (MVAC)
 - Не постои доказ што ќе ја одреди најдобрата комбинирана хемотерапија базирана врз cisplatin, кога таа се дава како неoadјувантна. Потребна е клиничка проценка на ризикот и користа од препишаната хемотерапија. Изборот на хемотерапијата треба да се базира врз искуството и експертизата. Треба да се информира пациентот за целите, користа и токсичноста од терапијата, пред нејзиното започнување.

Стадиум IV (T4b, N0, M0 или кое било T, N1-N3, M0, или кое било T, кое било N, M1)

Стандардни тераписки модалитети за T4b, N0, M0 или кое било T, N1-N3, M0

1. **Радикална цистектомија**, со или без пелвична лимфаденектомија, е стандарден тераписки модалитет.
 - Само мал број пациенти со стадиум IV на карцином можат да бидат излекувани. Шансите за излекување се помали кај оние пациенти кај кои постои зафаќање на околните органи во пределот на малата карлица, со директното локално ширење на туморот или со присуство на метастази во регионалните лимфни јазли.
 - Овие пациенти се лекуваат со радикална цистектомија со или без предоперативна радиотерапија (**ннд-В**).
2. **Екстерна ирадијација** како палијативен третман.
3. **Палијативна цистектомија**.
4. **Хемотерапија** како дополнување на локалниот третман. Најчесто се користи полицистостатска терапија со доминантна примена на M-VAC протоколот.
 - Комбиниранiot хемотераписки протокол, кој ги вклучува metotrexate, cisplatin vinblastine со или без doxorubicin, покажал во некои случаи комплетен патолошки одговор.
 - Metotrexate, vinblastine, doxorubicin и cisplatin (M-VAC), спореден со cisplatin, cyclophosphamide и doxorubicin, покажал подобар одговор и подобро средно преживување од претходниот протокол.
 - M-VAC протоколот спореден со монотерапијата со cisplatin кај напредниот карцином на преодниот епител на мочниот меур покажал значително подобра стапка на одговор и на средното преживување.
 - Протоколот со paclitaxel и carboplatin е ефикасен и добро се поднесува. Покажан е парцијален одговор во 50% од студиите во фаза II (**ннд-D**).
 - Комбинацијата од gemcitabine/cisplatin (GC) со M-VAC дава слични стапки на одговор, време до прогресија на болеста и севкупно преживување, споредено со M-VAC, но протоколот GC подобро се толерира од протоколот M-VAC. Затоа, GC протоколот е разумна алтернатива за оние пациенти што не можат да го поднесат протоколот M-VAC (**ннд-В**).
 - Студиите што се во тек ги евалуираат новите хемотераписки комбинации.

Стандардни тераписки модалитети за кое било T, кое било N, M1:

1. **Хемотерапија** како самостоен тераписки модалитет или како дополнување на локалниот третман.
2. **Екстерна ирадијација** како палијативен третман.
3. **Палијативна цистектомија**.

Рекурентен карцином на мочниот меур

1. Се применува **хемотерапија**.
 - Третманот на рекурентниот карцином зависи од претходно спроведената терапија, од местото на рекурентата и од индивидуалната состојба на пациентот.
 - Кај пациенти со рекурентен карцином на преодниот епител на мочниот меур,

комбинираната хемотерапија дала високи стапки на одговор со повремени комплетни одговори.

- Протоколот М-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin и cisplatin), спореден со монотерапијата со cisplatin, кај локално напреднатиот карцином, покажал значителна предност како во стапките на одговор, така и во средното преживување.
- Други хемотераписки агенси, кои покажале ефикасност кај метастатскиот карцином на мочниот меур, се: paclitaxel, ifosfamide, gallium nitrate и gemcitabine.
 - Ifosfamide и gallium покажале ограничена активност кај пациентите што претходно биле лекувани со cisplatin.
 - Постојат повеќе тековни клинички студии за испитување на ефикасноста на овие лекови. Досегашните резултати покажуваат нивна ефикасност.

СЛЕДЕЊЕ

- Следењето на пациентите по дефинитивниот радикален третман подразбира:
 - Редовни контроли на секои 3 месеци, кои се состојат од:
 - Цистоскопија со биопсија на евентуално присутна суспектна промена
 - Цитолошки преглед на урина
 - Со цел да се открие брзо евентуално локален рецидив или појава на метастатска болест, на секои 6 месеци се прават:
 - КТ на мала карлица или НМР, како и рендгенографија на бели дробови и скен на скелетот.

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

Протокол MVC⁸⁵

Хемотераписки агент	Единечна доза, mg/m ²	Начин на аплицирање на агенсот	Денови на администрирање
Methotrexate	30	i.v.	ден 1 и ден 8
Vinblastine	3	i.v.	ден 1 и ден 8
Cisplatinе	70-100	i.v.	ден 2

Протокол М-VAC

Хемотераписки агент	Единечна доза, mg/m ²	Начин на аплицирање на агенсот	Денови на администрирање
Methotrexate	30	i.v.	ден 1, ден 15, ден 22
Vinblastine	3	i.v.	ден 1 или ден 2, ден 15 и ден 22
Doxorubicin	30	i.v.	ден 1 или ден 2
Cisplatinе	70	i.v.	ден 2

- Протоколот циклично се повторува на секои 28 дена.
- **Адјувантна терапија:** Циклусите се повторуваат на секои 28 дена до 3 циклуси.

85 Протоколот веќе не се применува.

- **Авансна:** Циклусите се повторуваат на секои 28 дена до 2-4 циклуса, а потоа се прави реevaluација на болеста.

Gemcitabine-Cisplatine протокол 1 – палијативна хемотерапија

Хемотераписки агенс	Единечна доза, mg/m ²	Начин на аплицирање на агенсот	Денови на администрација
Gemcitabine	1250 totalна доза по циклус = 2500 mg/m ²	i.v.	ден 1 и ден 8
Cisplatine	70	i.v.	ден 1

- Протоколот циклично се повторува на секои три седмици (21 ден), во тек на 2 циклуси, а потоа се прави реevaluација на болеста.
- Доколку терапијата покаже одговор, се продолжува до вкупно 4 циклуси, пред да се реализира радикална цистектомија (неoadјувантна хемотерапија).

Gemcitabine-Cisplatine протокол 2 – адјувантна хемотерапија

Хемотераписки агенс	Единечна доза, mg/m ²	Начин на аплицирање на агенсот	Денови на администрација
Gemcitabine	1000 totalна доза по циклус = 3000 mg/m ²	i.v.	ден 1, ден 8 и ден 15
Cisplatine	70	i.v.	ден 1

- Протоколот циклично се повторува на секои четири седмици (28 дена) во текот на 4 циклуси.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration.: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361 (9373): 1927-34, 2003.
2. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Also available online. Last accessed November 1, 2005.
3. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, et al.: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 151 (1): 31-5; discussion 35-6, 1994.
4. Bajorin DF: Paclitaxel in the treatment of advanced urothelial cancer. *Oncology (Huntingt)* 14 (1): 43-52, 57; discussion 58, 61-2, 2000.
5. Boccardo F, Cannata D, Rubagotti A, et al.: Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon alfa-2b: results of a multicentric Italian study. *J Clin Oncol* 12 (1): 7-13, 1994.
6. Brender CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al.: Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. *J Urol* 144 (5): 1137-40; discussion 1140-1, 1990.
7. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 137 (2): 220-4, 1987.
8. Consensus conference. Magnetic resonance imaging. *JAMA* 259 (14): 2132-8, 1988.

9. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al.: Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 144 (3): 652-7, 1990.
10. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al.: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14 (11): 2901-7, 1996.
11. De Jager R, Guinan P, Lamm D, et al.: Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical TICE bacillus Calmette Guerin. Overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology* 38 (6): 507-13, 1991.
12. Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al.: Phase II trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 12 (11): 2271-6, 1994.
13. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al.: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 331 (19): 1259-64, 1994.
14. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al.: Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 83 (1): 141-7, 1998.
15. Fowler JE: Continent urinary reservoirs and bladder substitutes in the adult: part I. *Monographs in Urology* 8(2): 1987
16. Goffinet DR, Schneider MJ, Glatstein EJ, et al.: Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology* 117 (1): 149-53, 1975.
17. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al.: Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 142 (6): 1448-53; discussion 1453-4, 1989.
18. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349 (9): 859-66, 2003.
19. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al.: Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3 (11): 1463-70, 1985.
20. Hautmann RE, Miller K, Steiner U, et al.: The ileal neobladder: 6 years of experience with more than 200 patients. *J Urol* 150 (1): 40-5, 1993.
21. Henningssohn L, Wijkström H, Dickman PW, et al.: Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 62 (2): 215-25, 2002.
22. Herr HW, Reuter VE: Evaluation of new resectoscope loop for transurethral resection of bladder tumors. *J Urol* 159 (6): 2067-8, 1998.
23. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 13 (6): 1404-8, 1995.
24. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al.: Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 147 (4): 1020-3, 1992.
25. Herr HW: Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 145 (1): 40-3; discussion 43-4, 1991.
26. Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 162 (1): 74-6, 1999.
27. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al.: The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of

- the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 153 (6): 1823-6; discussion 1826-7, 1995.
28. Horwich A, Pendlebury S, Dearnaley DP, et al.: Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Cancer* 31 (Suppl 6): S208-9, 1995
 29. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al.: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 11 (11): 2150-7, 1993.
 30. Hudson MA, Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 153 (3 Pt 1): 564-72, 1995.
 31. Igawa M, Urakami S, Shirakawa H, et al.: Intravesical instillation of epirubicin: effect on tumour recurrence in patients with dysplastic epithelium after transurethral resection of superficial bladder tumour. *Br J Urol* 77 (3): 358-62, 1996.
 32. Jahnsen S, Pedersen J, Westman G: Bladder carcinoma--a 20-year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 22 (2): 111-7, 1991.
 33. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, et al.: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 62 (4): 343-6, 1988.
 34. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al.: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 15 (3): 1022-9, 1997.
 35. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, et al.: Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guérin therapy: correlation to clinical outcome. *J Clin Oncol* 14 (10): 2646-52, 1996.
 36. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 325 (17): 1205-9, 1991. [PUBMED Abstract]
 37. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, et al.: Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a randomized prospective Southwest Oncology Group study. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 11: A-627, 203, 1992
 38. Lamm DL, Griffith JG: Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? *Semin Urol* 10 (1): 39-44, 1992.
 39. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al.: Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 151 (1): 21-6, 1994.
 40. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al.: Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 151 (1): 21-6, 1994.
 41. Lipponen PK: Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer* 53 (3): 365-70, 1993.
 42. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al.: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 10 (7): 1066-73, 1992.
 43. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al.: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 8 (6): 1050-5, 1990.
 44. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al.: Adjuvant chemotherapy of bladder cancer: a preliminary report. *J Urol* 139 (6): 1207-11, 1988.
 45. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al.: 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol*

- 161 (4): 1124-7, 1999.
46. Marshall VF: The relationship of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J Urol* 68(4): 714-723, 1952
 47. Miller LS: Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and C. *Cancer* 39 (2 Suppl): 973-80, 1977.
 48. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA: Pathology of tumors of the urinary tract. In: Skinner DG, Lieskovsky G, eds.: *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1988, pp 83-117
 49. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 354 (9178): 533-40, 1999.
 50. Olsson CA: Management of invasive carcinoma of the bladder. In: deKernion JB, Paulson DF, eds.: *Genitourinary Cancer Management*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger, 1987, pp 59-94
 51. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al.: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 5 (2): 182-4, 1994.
 52. Prout GR Jr, Lin CW, Benson R Jr, et al.: Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 317 (20): 1251-5, 1987.
 53. Raghavan D, Huben R: Management of bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 19 (1): 1-64, 1995 Jan-Feb.
 54. Raghavan D, Huben R: Management of bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 19 (1): 1-64, 1995 Jan-Feb.
 55. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, et al.: Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 16 (5): 1844-8, 1998.
 56. Richie JP: Surgery for invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 6 (1): 129-45, 1992.
 57. Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, et al.: Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder Group. *J Urol* 156 (1): 56-9; discussion 59-60, 1996.
 58. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al.: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20 (14): 3061-71, 2002.
 59. Roth BJ: Ifosfamide in the treatment of bladder cancer. *Semin Oncol* 23 (3 Suppl 6): 50-5, 1996.
 60. Roth BJ: Preliminary experience with paclitaxel in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 22 (3 Suppl 6): 1-5, 1995.
 61. Sarosdy MF, Lamm DL: Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 142 (3): 719-22, 1989.
 62. Sauer R, Birkenhake S, Kühn R, et al.: Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1): 121-7, 1998.
 63. Scher HI: Chemotherapy for invasive bladder cancer: neoadjuvant versus adjuvant. *Semin Oncol* 17 (5): 555-65, 1990.
 64. Seidman AD, Scher HI, Heinemann MH, et al.: Continuous infusion gallium nitrate for patients with advanced refractory urothelial tract tumors. *Cancer* 68 (12): 2561-5, 1991.
 65. Sell A, Jakobsen A, Nerstrøm B, et al.: Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and

- cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. Scand J Urol Nephrol Suppl 138: 193-201, 1991.
66. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al.: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 16 (11): 3576-83, 1998.
67. Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G: Clinical experience with the Kock continent ileal reservoir for urinary diversion. *J Urol* 132 (6): 1101-7, 1984.
68. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 145 (3): 459-64; discussion 464-7, 1991.
69. Skinner DG: Current perspectives in the management of high-grade invasive bladder cancer. *Cancer* 45 (7 Suppl): 1866-74, 1980.
70. Skinner DG: Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res* 37 (8 Pt 2): 2838-42, 1977.
71. Smith JA, Crawford ED, Blumenstein B, et al.: A randomized prospective trial of pre-operative irradiation plus radical cystectomy versus surgery alone for transitional cell carcinoma of the bladder: a Southwest Oncology Group study. [Abstract] *J Urol* 139(4, Part 2): 266A, 1988
72. Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, et al.: Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology* 52 (6): 1009-13; discussion 1013-4, 1998.
73. Soloway MS: The management of superficial bladder cancer. In: Javadpour N, ed.: *Principles and Management of Urologic Cancer*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1983, pp 446-467
74. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al.: Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 160 (3 Pt 1): 645-59, 1998.
75. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 64 (12): 2448-58, 1989.
76. Tester W, Porter A, Asbell S, et al.: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 (5): 783-90, 1993.
77. Thrasher JB, Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 149 (5): 957-72, 1993.
78. Torti FM, Lum BL: The biology and treatment of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2 (5): 505-31, 1984.
79. Sternberg CN, Shortliffe LD, Williams RD, et al.: Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 6 (3): 476-83, 1988.
80. Urinary bladder. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 335-340
81. van der Werf-Messing B, Hop WC: Carcinoma of the urinary bladder (category T1NxM0) treated either by radium implant or by transurethral resection only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 (3): 299-303, 1981.
82. van der Werf-Messing BH, van Putten WL: Carcinoma of the urinary bladder category T2,3NXM0 treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium137 implant at reduced dose (50%). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 (2): 369-71, 1989.
83. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, et al.: Paclitaxel plus carboplatin in advanced

- carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 16 (1): 255-60, 1998.
84. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, et al.: The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 161 (1): 72-6, 1999.
85. Vogelzang NJ, Stadler WM: Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* 53 (2): 243-50, 1999.
86. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 18 (17): 3068-77, 2000.
87. Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al.: Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 38 (3): 223-6, 1991.
88. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, et al.: Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 160 (5): 1668-71; discussion 1671-2, 1998.
89. Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, et al.: Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 160 (5): 1668-71; discussion 1671-2, 1998.
90. Witte RS, Elson P, Bono B, et al.: Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 15 (2): 589-93, 1997.
91. Yu WS, Sagerman RH, Chung CT, et al.: Bladder carcinoma. Experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients. *Cancer* 56 (6): 1293-9, 1985.
1. NCI National Cancer Institute, 19.04.2005, www.nci.org
 2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of bladder cancer (10 референци), декември 2005, www.esmo.org
 3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of transitional cell carcinoma of the bladder (161 референца), декември 2005, www.sign.ac.uk
 4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 5. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 год.

МАЛИГНИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Тераписки опции кај семиномски тумори на тестис
- ▶ Тераписки опции кај несеминомски тумори на тестис
- ▶ Следење
- ▶ Хемотераписки протоколи
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Карциномот на тестис е ретка болест и претставува само 2% од сите карциноми што се јавуваат кај мажите.
- Карциномот на тестис е чест тумор кај младата машка популација, на возраст од 20 до 35 години, но може да се јави кога било по 15-тата година од животот. Инциденцата на карциномот на тестис во последните 20 години драматично се зголеми. Причините за пораст на инциденцата не се познати.
- Инциденцата на тестикуларниот карцином во Европа е 4.8/100.000 мажи годишно, а смртноста е 0.3/100.000 мажи годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Патохистолошка дијагноза треба да се направи според класификацијата на СЗО од материјалот добиен по оперативното отстранување на целиот тестис.
- Билатерална тестикуларна биопсија треба да се направи кај пациенти со клинички нормални тестиси, но со присутни ретроперитонеални или медијастинални тумори.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ

- За определување на стадиумот на болеста, треба да се направат и дополнителни испитувања, покрај деталниот физикален преглед и позитивниот патохистолошки наод.
 - Потребно е да се направи тест на туморските маркери (α FP, β HCG, LDH) пред и по орхиектомијата.
 - СТ-скен на граден кош, абдомен и мала карлица е неопходен за одредување на стадиумот на болеста и е задолжителен.
 - Скен на скелет треба да се направи кај пациенти со болки во коските, со цел евентуално да се открие присуство на метастатска болест во скелетот, како и нивото на алкалната фосфатаза кај тие болни.
- Стадиумот на болеста се определува според TNM систем на класификација.

ТЕРАПИСКИ ОПЦИИ КАЈ СЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

Стадиум I на семиномски тумори

- Стандардни терапевски опции:
 - Радикална ингвинална орхиектомија без спроведување на елективна ирадијација на ретроперитонеалните лимфни јазли, но со понатамошни редовни месечни контроли на туморските маркери, графии на белите дробови и компјутеризирана томографија на абдоменот (следење на пациентите). Резултатите од мултиплните клинички серии, кои опфатиле повеќе од 900 пациенти со стадиум I на семиноми, третирани со посторхиектомично следење, покажале дека севкупната туморска рекуренца е 15-20%. Речиси сите пациенти кај кои се јавила рекуренца биле излекувани со спроведување на радиотерапија или хемотерапија. Според тоа, стапката на севкупно преживување не се разликува од онаа што се постигнува со примена на адјувантна радиотерапија. Релапсите по 5 години не се чести, но можат да се јават.
 - Радикална ингвинална орхиектомија, следена со единечна доза на хемотерапија со carboplatin. Голема рандомизирана контролна студија, која ја споредувала парааорталната радиотерапија со единечната доза на хемотерапија со carboplatin, по реализираната ингвинална орхиектомија, покажала дека стапките на слободниот период до релапс и севкупното преживување биле идентични по следење на пациентите од 4 години (**ннд-В**).
 - Радикална ингвинална орхиектомија следена со адјувантна радиотерапија. Орхиектомијата е прва во терапевскиот пристап на туморите на тестисот. Заради поголема радикалност се изведува ингвинален пристап. Скротален пристап не се препорачува поради можноста за дисеминација на болеста.
 - Многу радиотерапевти ја препорачуваат профилактичната радиотерапија на ретроперитонеалните лимфни јазли, и покрај негативниот лимфангиограм и/или компјутеризираната томографија на абдоменот, бидејќи приближно 15% од пациентите имаат окултни нодални метастази, кои можат да се излечат со радиотерапија. Во една рандомизирана компаративна студија биле споредувани стапките на релапс и токсичните ефекти кај оние пациенти третирани само со парааортална радиотерапија и оние со ипсилатерална илијакална радиотерапија. Тригодишните стапки на преживување без релапс биле идентични (96% спрема 96.6%), како и стапките на севкупното преживување (99.3% спрема 100%).
 - Со примена на парааорталната и ипсилатералната илијакална радиотерапија, статистички значително се зголемени токсичните ефекти како што се: леукопенијата и дијареата. Пациентите што имаат васкуларна инвазија на примарниот тумор се со повисок ризик од појава на нодални метастази.
 - Во рандомизирана студија е покажано дека радиотерапија со остварување на ТТД од 20 Gy во 10-дневни фракции била клинички еквивалентна со радиотерапијата со ТТД од 30 Gy во 15-дневни фракции по средно следење на пациентите од 61 месец. Тие покажале идентичност како во периодот слободен од релапс така и во севкупното преживување. Пациентите подобро ја толерираат терапијата со пониски дози на радиотерапија (**ннд-В**).
 - Адјувантна радиотерапија на првиот ешалон на дренажките лимфни јазли се спроведува поради постојниот висок ризик од нивна зафатеност со окултни, микроскопски метастази, кои не можат да се откријат со досегашните методи

на иследување (тој ризик изнесува 15%), а кои можат да се излечат со адјувантната радиотерапија (**ннд-В**). Поради изразената радиосензитивност на семинаомските тумори, ретроперитонеалната лимфаденектомија како самостојна терапевска опција не покажала предност над адјувантната радиотерапија.

Стадиум II на семинаомски тумори

- Овие тумори се поделени на тумори со масивна и немасивна болест. Масивна болест се дефинира кога големината на туморската маса е поголема од 5 см, докажана со компјутерска томографија на абдоменот.
- Според тоа, кај пациентите со **стадиум II** на семинаом, терапевскиот пристап зависи од масивноста на нодалната болест.
- Немасивниот стадиум II на семинаоми има стапка на излекување повисока од 90%, со примена на радиотерапија како самостојна терапевска метода со дози од 30-36 Gy. Поранешните студии покажаа дека масивниот стадиум II на семинаом има стапка на преживување од 70% само со примена радиотерапија. Поновите студии, користејќи современа апаратура и техника на третманско планирање кај високо селектирани пациенти, покажале подобрување на резултатите од радиотерапијата во третманот на пациентите со масивна болест. Комбинираната хемотерапија со cisplatin е исто така ефикасна терапија кај пациенти со масивна болест. Резидуални радиографски туморски маси се честа појава по комплетирањето на радиотерапијата. Повеќето резидуални тумори регресираат во период од неколку месеци.
- Некои клиничари препорачуваат радиотерапија на резидуалните туморски маси или хируршка ресекција на резидуалниот тумор доколку тој е со димензии од 3 или повеќе см. И едниот и другиот пристап се контроверзни. Во комбинирани ретроспективни консекутивни серии со 174 пациенти со семинаом, со присуство на постхемотераписка резидуална болест, третирани во 10 центри, радиотерапијата не покажала значителен доказ во слободното преживување без прогресија, по комплетирањето на комбинираната хемотерапија со cisplatin (**ннд-С**).
- Некои серии со хируршка ресекција на резидуалниот тумор покажале значителен број на резидуален семинаом, кој барал дополнителна терапија. Сепак, други студии покажале дека големината на резидуалниот тумор не корелира со активноста на болеста, така што повеќето резидуални маси не растат и следењето на туморските маркери, како и КТ-евалуацијата, се добра опција за следење на болеста, дури и кога резидуалните маси се 3 см или/и поголеми.
- **Стандардни терапевски опции**
 - **Немасивна болест:** Радикална ингвинална орхиектомија, следена со адјувантна радиотерапија на билатералните парааортални и ипсилатерални пелвични лимфни јазли. Не се зрачат профилатично медијастиналните лимфни јазли и вратот. Радиотерапијата на ингвиналните лимфни јазли не е стандарден третман, освен ако нема некое оштетување на скротумот, кое може да доведе до зголемен ризик од појава на метастази во ингвиналните лимфни јазли.
 - **Масивна болест:** По реализираната радикална ингвинална орхиектомија се спроведува системска полихемотерапија (3 до 4 циклуси во растојание од 21 ден, со најчесто применуваниот ВЕР протокол) или со радиотерапија на абдоминалните и пелвичните лимфни јазли. Стапките на рекуренца по спроведената радиотерапија се повисоки кај масивните тумори отколку кај немасивните, поради што некои клиничари препорачуваат примена на хемотерапија.

Контроверзии постојат околу тоа дали треба да се примени радиотерапија на резидуалните туморски маси од 3 cm и поголеми или тие хируршки да се ресецираат.

Стандардни терапевтски опции кај пациенти со стадиум III на семиноми

(супрадијафрагмална лимфонодална болест, или дисеминација во паренхималните органи)

- По реализираната радикална ингвинална орхиектомија, терапијата продолжува со примена на системска полихемотерапија со 3-4 циклуси на најчесто применуваниот ВЕР протокол. Најчесто применувани хемотераписки протоколи се:
 - ВЕР (bleomycin+etoposide+cisplatin). Модифициран режим се применува кај децата.
 - ЕР (etoposide+cisplatin) - 4 циклуси кај пациенти со добра прогноза
- Други протоколи што даваат слични преживувања, но не се толку често употребувани, се:
 - ПVB (cisplatin+vinblastin+bleomycin) Протоколот е исфрлен од употреба и единствено може да се користи во случаи кога стандардните протоколи се неадекватни поради специфични клинички причини⁸⁶
 - VIP (etoposide+ifosfamide+cisplatin).
- Ако по применетата системска хемотерапија се добие комплетен одговор, следуваат само редовни контроли. Доколку одговорот е парцијален, се применува радиотерапија во зависност од локализацијата на метастазите. Обично таа се применува кога резидуалната маса е со трансверзален дијаметар поголем од 3 cm.
- Рандомизирана студија ја споредувала ефикасноста на хемотерапијата со 4 циклуси на ВЕР протоколот со 4 циклуси на VIP протоколот. Студијата покажала слично севкупно преживување и време до појава на рецидив за двата протокола, кај пациентите со напреден дисеминиран тумор на тестисите, кој не бил претходно лекуван со хемотерапија (**ннд-В**). Но, терапијата со VIP протоколот покажала појакни хематолошки токсични ефекти.
- Пациентите со екстрагонадна локализација на семиномот, како во медијастинумот или во ретроперитонеумот, се лекуваат со примена на стандардна хемотерапија.
- Присуството на резидуални радиолошки тумори се чести по комплетирањето на хемотерапијата. Повеќето резидуални тумори регредираат во период од неколку месеци. Некои клиничари препорачуваат радиотерапија на резидуалните туморски маси или хируршка ресекција на резидуалниот тумор, доколку тој е со димензии од 3 или повеќе cm. И едниот и другиот пристап се контроверзни. Во комбинирани ретроспективни консекутивни серии со 174 пациенти со семином, со присуство на постхемотераписка резидуална болест, третирани во 10 центри, радиотерапијата не покажала значителен доказ во слободното преживување, без прогресија по комплетирањето на комбинираната хемотерапија со cisplatin (**ннд-В**).
- Некои серии со хируршка ресекција на резидуалниот тумор покажале значителен број на резидуален семином, кој барал дополнителна терапија. Сепак, други студии покажале дека големината на резидуалниот тумор не корелира со активноста на болеста, така што повеќето резидуални маси не растат и следењето на туморските маркери, како и КТ-евалуацијата, се добра опција за следење на болеста, дури и кога резидуалните маси се 3 cm или/и поголеми.

Терапија на релапс кај пациенти со стадиум I, стадиум II на семином

- Пациентите со релапс по реализираната постоперативна радиотерапија се лекуваат со стандардна хемотерапија.
- Хемотераписките протоколи за пациентите со добра прогноза се дизајнираат така што да се намали токсичноста, а притоа да постои ефикасност во терапијата. Кај овие пациенти постојат две опции:
 - со примена на 4 циклуси на EP протокол
 - со примена на 3 циклуси на VEP протокол
- И двете опции добро се толерираат и излекувањето е околу 90% кај пациентите со добра прогноза.
- Кај пациентите со полоша прогноза (семиноми со M2 болест - непулмонални висцерални метастази) се спроведуваат 4 циклуси на VEP протокол.

ТЕРАПИСКИ ОПЦИИ КАЈ НЕСЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

Стадиум I на несеминомски тумори

- Стадиум I на несеминомите се високо куративни (над 95%).
- Радикална ингвинална орхиектомија, следена со ретроперитонеална лимфонодална дисекција. Ретроперитонеална лимфонодална дисекција со сочувување на нервите се спроведува кај пациентите со несеминомски тумори со стадиум I. Се покажала како ефикасна стандардна ретроперитонеална дисекција. Хируршката терапија треба да биде следена со месечни контроли на туморските маркери и графии на белите дробови во текот на првата година и еднаш месечни или на два месеци контроли во текот на втората година. Кај пациентите со патолошки стадиум I на несемином, по реализираната ретроперитонеална лимфаденектомија, увидено е дека присуството на лимфна или васкуларна инвазија на примарниот тумор дава поголем ризик за релапс. Во голема студија за карцином на тестисот, стапките на релапс кај оние пациенти со присуство на лимфна и васкуларна инвазија биле 19% во споредба со 6% кај оние без инвазија. Ретроперитонеалната дисекција на лимфните јазли не се применува и не е од корист кај детската возраст. Потенцијалниот морбидитет од хируршката дисекција не е оправдан. Во една голема студија е покажано дека во 27% од пациентите со клинички стадиум I на несеминоми има присуство на метастатски промени во отстранетите лимфни јазли и тие биле ставени во патолошки стадиум II на болеста. Хемотерапијата се применува веднаш по појавувањето на рекурентата. Една голема студија покажала дека 15% од пациентите со негативна лимфонодална дисекција дале рекурентца, која била најчесто пулмонална и обично во тек на првите 18 месеци од следењето.
- Радикална ингвинална орхиектомија без ретроперитонеална лимфонодална дисекција, следена со редовни контроли како физикален преглед, контрола на туморските маркери и компјутеризирана томографија на абдомен (следење на пациентите). Рекуренти во белите дробови се ретки, па затоа графија на белите дробови не е потребна за рутинско следење на пациентите. Многу важно е долготрајно следење на пациентите, бидејќи се докажани релапси и по 5 години од реализираната орхиектомија кај пациентите без ретроперитонеална дисекција. Податоците покажуваат дека стапките на релапс се повисоки кај пациентите со хистолошки докажана лимфна и васкуларна инвазија и пониски кога примарниот тумор содржи компоненти на зрел тератом. Некои испитувања покажале повисоки стапки на

релапс кај пациентите со хистолошки ембрионален тип на карцином и некои препорачуваат ретроперитонеална лимфонодална дисекција. Други испитувачи не нашле повисока стапка на релуренца кај оваа хистолошка група. Некои испитувачи препорачуваат ретроперитонеална лимфаденектомија кај пациенти со нормално ниво на AFP пред орхиектомијата, бидејќи сметаат дека овој туморски маркер не може да се користи како показател за релапсот во текот на следењето. Бидејќи пациентите со негативни туморски маркери можат да имаат позитивни туморски маркери при релапс и обратно, пациенти со позитивни туморски маркери да имаат негативни маркери при релапс, некои испитувачи не го сметаат негативниот AFP како контраиндикација за следење на пациентите. Адјувантна хемотерапија со два циклуса на BEP протокол била спроведувана кај клинички стадиум I на несеминоми со висок ризик. Стапките на релапс по спроведената адјувантна хемотерапија се помали од 5%, споредени со околу 50% во сериите на пациенти со висок ризик без адјувантна хемотерапија. Но, стапките на излекување се 95% и повисоки при спроведување на хемотерапија во третманот на релапсите. Адјувантните хемотераписки серии се многу мали за да дадат заклучок за ризикот од појавата на секундарен малигнитет индуциран од хемотерапијата, како и нејзиното влијание врз фертилитетот или ризикот од подоцнежни релапси.

Стадиум II на несеминомски тумори

Стандардни тераписки опции

- Радикална ингвинална орхиектомија следена со хируршко отстранување на ретроперитонеалните лимфни јазли, со или без ферилна зачувувачка ретроперитонеална лимфонодална дисекција, следена со месечни контроли, кои вклучуваат: физикален преглед, графија на граден кош и контрола на туморските маркери (α FP, HCG, LDH). Оваа тераписка опција на хируршка ретроперитонеална дисекција и внимателно следење на пациентот, со оставање на хемотерапијата за третман на релапсот, е особено погодна за пациентите што имаат помалку од 6 позитивни лимфни јазли, при ретроперитонеалната лимфонодална дисекција, од кои ниеден не е поголем од 2 cm во дијаметар и без екстракапсулна лимфонодална инвазија. Се покажало дека ваквите пациенти имаат само околу 20% до 30% стапка на релапс и повеќето се излекуваат со примена на стандардна хемотерапија при појава на релапсот. Пациентите кај кои не доаѓа до нормализација на туморските маркери, по спроведената ретроперитонеална лимфонодална дисекција, треба да продолжат да се лекуваат со хемотерапија. Присуството на лимфната и васкуларната инвазија, исто така, помага да се предвиди кои пациенти се со висок ризик од релапс. Во голема студија за карцином на тестисот, стапката на релапс по реализирана ретроперитонеална лимфаденектомија била 64 кај оние што имале микроскопски наод за васкуларна инвазија во примарниот тумор, наспроти 24% кај оние што немаат васкуларна инвазија. Кај децата не се спроведува лимфонодална дисекција. Кај нив, со клинички стадиум II, се применува хемотерапија.
- Радикална ингвинална орхиектомија следена со ретроперитонеална лимфонодална дисекција по која следува хемотерапија. Потоа се продолжува со месечни контроли. Една голема студија ги споредувала двете опции (со и без хемотерапија по ретроперитонеалната лимфаденектомија). Објавените резултати од таа студија покажале дека давање на два курса на комбинирана

хемотерапија со cisplatin превенира релапс во повеќе од 95% од пациентите. Кај пациентите без хемотерапија, стапката на релапс била 49%, но поголемиот дел од овие пациенти можат да бидат излекувани со хемотерапија. Студијата заклучила дека, иако адјувантната хемотерапија може во голем процент да го превенира релапсот, сепак и со оптималната ретроперитонеална лимфаденектомија и со следењето, како и со хемотерапија резервирана за релапсите, ќе даде еквивалентна стапка на излекување.

- Радикална ингвинална орхиектомија, следена со хемотерапија со одложено хируршко отстранување на резидуалните туморски маси (доколку се присутни) и редовни месечни контроли. Оваа терапевска опција се применува кај пациенти со големи ретроперитонеални туморски маси, кои не се иницијално ресектабилни.

Протоколи кај стадиум II на несеминомски тумори на тестис

- Најчесто применувани хемотераписки протоколи се:
 - ВЕР (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 3 до 4 циклуси, до нормализирање на нивото на серумските туморски маркери.
 - ЕР (Etoposide, Cisplatin) 4 циклуси кај пациенти со добра прогноза на болеста.
- Други протоколи што даваат слични преживувања, но кои поретко се користат, се:
 - PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) Протоколот е исфрлен од употреба и единствено може да се користи во случаи кога стандардните протоколи се неадекватни поради специфични клинички причини⁸⁷
 - VAB VI (vinblastine, dactinomycin, bleomycin, cyclophosphamide, cisplatin)
 - VPV (vinblastine, cisplatin, etoposide)
- Бројни рандомизирани студии, кои ги компарирале ефектите на PVB и ВЕР протоколите, покажале дека даваат исти терапевски ефекти и двата протоколи, но токсичните ефекти се помали при примената на ВЕР протоколот.
- Кај пациентите коишто и по реализираните 3 или 4 курса на хемотерапија не оствариле комплетна ремисија, а дошло до нормализирање на туморските маркери, се спроведува хируршко отстранување на резидуалните туморски маси во ретроперитонеумот. Можноста за наод на резидуален тератом или карцином по спроведената хемотерапија зависи од хистолошкиот тип на примарниот тумор. Пациентите кај кои примарниот тумор содржи елементи на тератом имаат повисока можност за постоење на резидуален тератом или карцином во ретроперитонеалните лимфни јазли отколку пациентите кај кои примарниот тумор содржи само ембрионален карцином. Една студија објавила дека, без оглед на иницијалната хистологија на туморот, постои значителен ризик од резидуален тератом или карцином во резидуалните туморски маси по спроведената хемотерапија. Некои истражувачи мислат дека ниту големината на иницијалниот тумор ниту степенот на негово намалување во текот на хемотерапијата не можат точно да ги одредат пациентите со резидуален тератом или карцином. Ова довело до тоа некои да препорачуваат ретроперитонеална лимфнодална дисекција кај сите пациенти кај кои има присуство на резидуална туморска маса, по спроведената хемотерапија и нормални туморски маркери. Некои испитувачи препорачуваат ресекција за пациентите што имале иницијални лимфни јазли со димензии од 3 cm и повеќе на КТ-скенот и кои по спроведената хемотерапија имале нормален КТ-наод. Овој пристап останува

контроверзен и ниеден доказ не е на располагање за тоа дали овој пристап го подобрува преживувањето.

- Присуството на несеминомски малигни елементи во резидуалните маси е индикација за спроведување на дополнителна хемотерапија.
- Во некои сличаи, хемотерапијата се започнува пред орхиектомијата поради заканувачката метастатска болест. По споредувањето на комплетната хемотерапија, се пристапува кон отстранување на примарниот тумор. Постои повисока инциденца (околу 50%) од резидуален карцином во тестисот отколку во резидуалните радиографски видливи ретроперитонеални туморски маси, по спроведената комбинирана хемотерапија со cisplatin.

Стадиум III на несеминомски тумори на тестис

Стандардни терапевски опции

- Пациентите со стадиум III бараат индивидуален пристап, планирање на терапијата за секој пациент индивидуално. Во принцип, по реализираната радикална ингвинална орхиектомија, се продолжува иницијално со системска хемотерапија (се спроведуваат 4 циклуси на системска хемотерапија со BEP или PVB протокол). Притоа е можно да се дојде до следниве ситуации:
 - Доколку по реализираните 4 циклуси на хемотерапија дојде до комплетна ремисија и нормализирање на серумските туморски маркери, тогаш се продолжува само со редовно следење на болниот и со редовни контроли на серумските туморски маркери.
 - Доколку се постигне само парцијална ремисија на болеста по 4 циклуси на хемотерапијата, а серумските туморски маркери се мирни, тогаш се продолжува терапијата со хируршко отстранување на резидуалните туморски маси. Во зависност од патохистолошкиот наод, се постапува:
 - Ако патохистолошката анализа на оперативното отстранетите резидуални туморски маси е **негативна** (не се најдени метастатски депозити во оперативниот материјал) и серумските туморски маркери се негативни, тогаш се продолжува со редовни контроли.
 - Ако патохистолошкиот наод е **позитивен** (наод на метастатски депозити во оперативниот материјал), независно од вредностите на туморските маркери, се применуваат уште два циклуса на системска хемотерапија.
- Пациенти со висок ризик за третмански неуспех се оние со присутни метастази во паренхимските органи (хепатални, коскени и мозочни метастази) и оние со присутна масивна болест супра и инфра дијафрагмално. Со постојните терапевски опции, само 50% од овие пациенти преживуваат.
- По реализираната системска хемотерапија кај овие пациенти се препорачува хируршко отстранување на солитарните метастази, доколку тие се достапни за оперативен третман (метастазектомија на пулмонални, хепатални и мозочни метастази).
- Доколку постои солитарна метастатска промена во мозокот, таа хируршки се отстранува, а потоа се спроведува постоперативна радиотерапија на целиот мозок и следува системска хемотерапија со BEP протокол. Кај неоперативните пациенти со метастатски промени во мозокот се спроведува радиотерапија на целиот мозок и системска хемотерапија.

Протоколи кај стадиум III на несеминомски тумори на тестис

- По реализираната радикална ингвинална орхиектомија следува стандардна системска хемотерапија.

Стандардни терапевтски опции

- ВЕР (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin)
- ЕР (Etoposide, Cisplatin)
- Други терапевтски протоколи, кои поретко се користат, а кои даваат слични резултати, се:
 - **PVB (Cisplatin, vinblastine, bleomycin) Протоколот е исфрлен од употреба и единствено може да се користи во случаи кога стандардните протоколи се неадекватни поради специфични клинички причини**⁸⁸
 - POMB/ACE (cisplatin, vincristine, methotrexate, bleomycin, dactinomycin⁸⁹, cyclophosphamide, etoposide)
 - PIE (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin) – втора линија на хемотерапија. Се применува кога нема одговор на применетиот ВЕР протокол.
- Применети се компаративни студии меѓу четири циклуса на ВЕР протокол и четири циклус на PIE протокол. Студиите покажале речиси еднакви резултати, но хематолошката токсичност е поголема при примената на PIE протоколот (**ннд-В**).
- Присуството на резидуални радиолошки тумори е често по комплетирањето на хемотерапијата. Повеќето резидуални тумори регредираат во период од неколку месеци. Некои клиничари препорачуваат радиотерапија на резидуалните туморски маси или хируршка ресекција на резидуалниот тумор, доколку тој е со димензии од 3 или повеќе см. И едниот и другиот пристап се контроверзни. Во комбинирани ретроспективни консекутивни серии со 174 пациенти со семином, со присуство на постхемотераписка резидуална болест, третирани во 10 центри, радиотерапијата не покажала значителен доказ во слободното преживување без прогресија по комплетирањето на комбинираната хемотерапија со cisplatin (**ннд-С**).
- Некои серии со хируршка ресекција на резидуалниот тумор покажале значителен број на резидуален семином, кој барал дополнителна терапија. Сепак, други студии покажале дека големината на резидуалниот тумор не корелира со активноста на болеста, така што повеќето резидуални маси не растат и следењето на туморските маркери, како и КТ-евалуацијата, се добра опција за следење на болеста, дури и кога резидуалните маси се 3 см или/и поголеми.

СЛЕДЕЊЕ

Следење на пациентите со локализирана болест

- Редовна контрола на туморските маркери на секои 2 месеци, заради рано отривање на резидуален активен тумор или релапс на болеста.
- Кај чистите семиноми, AFP не мора да биде покачен во ниеден момент.

Следење на пациентите со метастатска болест

- Ако е нормален СТ-скенот, тогаш следењето е како во стадиум I. Доколку не е нор-

88 Cancer Care Ontario www.cancercare.on.ca

89 **недостапен во Р. Македонија**

мален СТ-скенот, тој се повторува на секои 6 месеци сè додека не се нормализира. ПЕТ-скенот може многу да помогне во откривањето на пациентите коишто имаат резидуален активен карцином.

- Биопсија или ресекција на резидуалната туморска маса или растечката туморска маса се препорачува со цел да се открие евентуално присуство на активна болест.

ХЕМОТЕРАПИСКИ ПРОТОКОЛИ

- Најчесто применувани и најуспешни протоколи во третманот на туморите на тестис се:

ВЕР 3 протокол

- Bleomycin 15 u/m² 1, 8, 15 ден интравенски
- Etoposide 165 mg/m² 1-5ден интравенски
- Cisplatin 50 mg/m² 1-5 ден интравенски

ВЕР 5 протокол

- Bleomycin 15 u/m² 1, 8, 15 ден интравенски
- Etoposide 100 mg/m² 1-5ден интравенски
- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден интравенски

РВВ протокол

- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден интравенски
- Vinblastine 0,15-0,2 mg/m² 1 и 2 ден интравенски
- Bleomycin 30u 2, 8 и 16 ден интравенски

ВАВ-6 протокол

- Cyclophosphamide 600mgr/m² 1 ден
- Vinblastine 4mg/m² 1 ден 1
- Dactinomycin 1m g/m² 1 ден ne dostapen
- Bleomycin 30mg 1 ден
- Cisplatin 120mg/m² 4 ден

ЕР протокол

- Etoposide 100 mg/m² 1-5 ден
- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден
- Најважен прогностички фактор за успехот на терапијата со овие протоколи е волуменот на метастазите. Најлоша прогноза имаат болните со мозочни метастази и тие се сметаат за неизлечиви. Има автори коишто сметаат дека со зрачењето на целиот мозок и давањето на ВЕР протокол можат да се овозможат долготрајни ремисии. Ако по примената на четири циклуса хемотерапија со ВЕР или РВВ протокол не се постигне ремисија, тогаш се применува втора линија на хемотераписки протоколи.
- Најчесто применувани се:

PIE протокол

- Ifosfamide⁹⁰ 1200 mg/m² 1-5 ден со примена на uromitexan⁹¹ (mesna) за уропротекција
- Etoposide 100 mg/m² 1-5 ден
- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден

VIP протокол

- Vinblastine 0.11 mg/m² 1 ден
- Ifosfamide 1500 mg/m² 1-5 ден со примена на uromitexan (mesna) за уропротекција
- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден

Спасувачка терапија

- Кај пациентите кај кои не се постигнува комплетна ремисија по примената на првата линија на хемотерапија или коишто развиваат релапс по претходно постигнатата комплетна ремисија, стандардна терапија се четири циклуси на спасувачка хемотерапија.
- Најчесто се користат следниве два поротоколи:

VIP протокол

- Vinblastine 0.11 mg/m² 1 ден
- Ifosfamide 1500 mg/m² 1-5 ден со примена на uromitexan (mesna) за уропротекција
- Cisplatin 20 mg/m² 1-5 ден

VIP2 (кај несеминоски тумори)

- Etoposide 75 mg/m²
- Cisplatin 20 mg/m²
- Ifosfamide 1500 mg/m²
- MESNA 300 mg/m²
- По реализираната втора линија на спасувачка терапија, ако се постигне некомплетен одговор (доколку се присутни солитарни метастази и доколку тие се хируршки ресектабилни), треба да се примени спасувачка хирургија.
- Пациентите што не даваат одговор и на конвенционалната спасувачка терапија, како и кај некомплетен одговор на прва линија на хемотерапија, се применува **трета линија на хемотерапија**, а тоа е со примена на високи дози на хемотерапија, со трансплантација на коскена срцевина. Третата линија на хемотерапија со два циклуса на високи дози на **Carboplatin со Etoposide**, со или без **Cyclophosphamide** (или **Ifosfamide**) резултира со долготрајна комплетна ремисија кај 15% до 20% од пациентите. Оние пациенти што не постигнуваат комплетен одговор со третата линија на хемотерапија со високи дози се сметаат речиси секогаш за неизлечиви. Единствен исклучок се ретките пациенти со покачени вредности на серумските туморски маркери и солитарна локализација на метастази (најчесто ретроперитонеални), кои се подложуваат на хируршка ресекција. Кај сите други пациенти, треба да се размислува за примена на палијативна терапија.

90 недостапен во Р. Македонија

91 недостапен во Р. Македонија

РЕФЕРЕНЦИ

1. Gospodarwicz MK, Sturgeon JF, Jewett MA: Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 25 (2): 160-73, 1998.
2. Francis R, Bower M, Brunström G, et al.: Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 36 (15): 1925-32, 2000.
3. Choo R, Thomas G, Woo T, et al.: Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (3): 736-40, 2005.
4. Stutzman RE, McLeod DG: Radiation therapy: a primary treatment modality for seminoma. *Urol Clin North Am* 7 (3): 757-64, 1980.
5. Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al.: Orchidectomy alone for stage I seminoma of the testis. *Cancer* 65 (5): 1115-8, 1990.
6. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al.: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol* 17 (4): 1146, 1999.
7. Marks LB, Rutgers JL, Shipley WU, et al.: Testicular seminoma: clinical and pathological features that may predict para-aortic lymph node metastases. *J Urol* 143 (3): 524-7, 1990.
8. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al.: Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 23 (6): 1200-8, 2005.
9. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al.: The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 152 (4): 1139-42; discussion 1142-3, 1994.
10. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, et al.: The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg* 25 (4): 406-10, 1990.
11. Foster RS, Donohue JP: Surgical treatment of clinical stage A nonseminomatous testis cancer. *Semin Oncol* 19 (2): 166-70, 1992.
12. Lange PH, Narayan P, Fraley EE: Fertility issues following therapy for testicular cancer. *Semin Urol* 2 (4): 264-74, 1984.
13. Williams SD, Einhorn LH: Clinical stage I testis tumors: the medical oncologist's view. *Cancer Treat Rep* 66 (1): 15-8, 1982.
14. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al.: Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 10 (1): 69-78, 1992.
15. Klepp O, Olsson AM, Henriksen H, et al.: Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol* 8 (3): 509-18, 1990.
16. Sharir S, Jewett MA, Sturgeon JF, et al.: Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: implications for the followup protocol. *J Urol* 161 (2): 472-5; discussion 475-6, 1999.
17. Rørth M, Jacobsen GK, von der Maase H, et al.: Surveillance alone versus radiotherapy after orchietomy for clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Danish Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol* 9 (9): 1543-8, 1991.
18. Sujka SK, Huben RP: Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of testis. Observation vs retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 38 (1): 29-31, 1991.
19. Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE, et al.: Surveillance after orchidectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Clin Oncol* 10 (4): 564-8, 1992.

20. Wishnow KI, Johnson DE, Tenney D: Are lymphangiograms necessary before placing patients with nonseminomatous testicular tumors on surveillance? *J Urol* 141 (5): 1133-5, 1989.
21. Alexandre J, Fizazi K, Mahé C, et al.: Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 37 (5): 576-82, 2001.
22. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al.: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 10 (11): 1762-8, 1992.
23. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, et al.: Results of the surveillance policy of stage I non-seminomatous germ cell testicular tumours. *Br J Urol* 70 (4): 423-8, 1992.
24. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al.: Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 14 (4): 1106-13, 1996.
25. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al.: Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 14 (2): 441-8, 1996.
26. Classen J, Souchon R, Hehr T, et al.: Radiotherapy for early stages testicular seminoma: patterns of care study in Germany. *Radiother Oncol* 63 (2): 179-86, 2002.
27. Smalley SR, Evans RG, Richardson RL, et al.: Radiotherapy as initial treatment for bulky stage II testicular seminomas. *J Clin Oncol* 3 (10): 1333-8, 1985.
28. Friedland EL, Garnick MB, Stomper PC, et al.: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* 3 (10): 1325-32, 1985.
29. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al.: Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma--a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 33 (6): 829-35, 1997.
30. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al.: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 157 (3): 860-2, 1997.
31. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, et al.: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 7 (10): 1497-503, 1989.
32. Stutzman RE, McLeod DG: Radiation therapy: a primary treatment modality for seminoma. *Urol Clin North Am* 7 (3): 757-64, 1980.
33. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al.: Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 21 (6): 1101-6, 2003.
34. Ball D, Barrett A, Peckham MJ: The management of metastatic seminoma testis. *Cancer* 50 (11): 2289-94, 1982.
35. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, et al.: Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 5 (8): 1212-20, 1987.
36. Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, et al.: Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 67 (1): 28-32, 1991.
37. Mason BR, Kearsley JH: Radiotherapy for stage 2 testicular seminoma: the prognostic influence of tumor bulk. *J Clin Oncol* 6 (12): 1856-62, 1988.
38. Lange PH, Narayan P, Fraley EE: Fertility issues following therapy for testicular cancer. *Semin Urol* 2 (4): 264-74, 1984.
39. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al.: Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 139 (6): 1220-4, 1988.
40. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al.: Nerve-sparing retroperitoneal

- lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 144 (2 Pt 1): 287-91; discussion 291-2, 1990.
41. Leibovitch I, Baniel J, Rowland RG, et al.: Malignant testicular neoplasms in immunosuppressed patients. *J Urol* 155 (6): 1938-42, 1996.
 42. Richie JP, Kantoff PW: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 9 (8): 1393-6, 1991.
 43. Donohue JP, Einhorn LH, Williams SD: Is adjuvant chemotherapy following retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer necessary? *Urol Clin North Am* 7 (3): 747-56, 1980.
 44. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al.: Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 10 (1): 69-78, 1992.
 45. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, et al.: The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg* 25 (4): 406-10, 1990.
 46. Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al.: VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 4 (10): 1493-9, 1986.
 47. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al.: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 317 (23): 1433-8, 1987.
 48. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316 (23): 1435-40, 1987.
 49. Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al.: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 13 (2): 470-6, 1995.
 50. Wozniak AJ, Samson MK, Shah NT, et al.: A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus vinblastine, cisplatin, and etoposide in the treatment of advanced germ cell tumors of the testis: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9 (1): 70-6, 1991.
 51. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, et al.: Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol* 7 (8): 1099-104, 1989.
 52. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 8 (10): 1683-94, 1990.
 53. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al.: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 11 (7): 1294-9, 1993.
 54. Leibovitch I, Little JS Jr, Foster RS, et al.: Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 155 (3): 952-4, 1996.
 55. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, et al.: Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 5 (6): 906-11, 1987.
 56. Socinski MA, Garnick MB, Stomper PC, et al.: Stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. *J Urol* 140 (6): 1437-41, 1988.
 57. Ball D, Barrett A, Peckham MJ: The management of metastatic seminoma testis. *Cancer* 50 (11): 2289-94, 1982.
 58. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al.: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in

- seminoma. *J Urol* 157 (3): 860-2, 1997.
59. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, et al.: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 7 (10): 1497-503, 1989.
 60. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, et al.: Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1 (3): 179-83, 1983.
 61. Bajorin DF, Geller NL, Weisen SF, et al.: Two-drug therapy in patients with metastatic germ cell tumors. *Cancer* 67 (1): 28-32, 1991.
 62. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316 (23): 1435-40, 1987.
 63. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al.: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 7 (3): 387-91, 1989.
 64. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, et al.: The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg* 25 (4): 406-10, 1990.
 65. Einhorn LH, Williams SD: Chemotherapy of disseminated seminoma. *Cancer Clin Trials* 3 (4): 307-13, 1980.
 66. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, et al.: Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 5 (8): 1212-20, 1987.
 67. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al.: Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 97 (8): 1869-75, 2003.
 68. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al.: Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma--a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 33 (6): 829-35, 1997.
 69. Leibovitch I, Baniel J, Rowland RG, et al.: Malignant testicular neoplasms in immunosuppressed patients. *J Urol* 155 (6): 1938-42, 1996.
 70. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al.: Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 91 (10): 839-46, 1999.
 71. Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al.: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 13 (2): 470-6, 1995.
 72. Levi JA, Raghavan D, Harvey V, et al.: The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma. Australasian Germ Cell Trial Group. *J Clin Oncol* 11 (7): 1300-5, 1993.
 73. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al.: Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 9 (7): 1163-72, 1991.
 74. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH: Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 16 (4): 1294-7, 1998.
 75. Spears WT, Morphis JG 2nd, Lester SG, et al.: Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22 (1): 17-22, 1992.
 76. Einhorn LH, Williams SD: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. A random prospective study. *Cancer* 46 (6): 1339-44, 1980.

77. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al.: Current optimum management of anaplastic germ cell tumours of the testis and other sites. *Br J Urol* 58 (3): 307-14, 1986.
78. Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, et al.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 48 (4): 904-8, 1981.
79. Loehrer PJ Sr, Hui S, Clark S, et al.: Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathological correlation. *J Urol* 135 (6): 1183-9, 1986.
80. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 8 (10): 1683-94, 1990.
81. Brenner PC, Herr HW, Morse MJ, et al.: Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* 14 (6): 1765-9, 1996.
82. Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, et al.: Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. *J Urol* 158 (2): 474-8, 1997.
83. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al.: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 11 (7): 1294-9, 1993.
84. Leibovitch I, Little JS Jr, Foster RS, et al.: Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 155 (3): 952-4, 1996.
85. Motzer RJ, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: Phase III Randomized Study of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) With or Without High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide Plus Autologous Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Male Patients With Previously Untreated Poor- or Intermediate-Risk Germ Cell Tumors, MSKCC-94076, Clinical trial, Closed.
86. Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al.: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 109 (7): 540-6, 1988.
87. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 16 (7): 2500-4, 1998.
88. Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al.: The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 66 (12): 2476-81, 1990.
89. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al.: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med* 117 (2): 124-8, 1992.
90. Droz JP, Pico JL, Ghosn M, et al.: Long-term survivors after salvage high dose chemotherapy with bone marrow rescue in refractory germ cell cancer. *Eur J Cancer* 27 (7): 831-5, 1991.
91. Cullen MH: Dose-response relationships in testicular cancer. *Eur J Cancer* 27 (7): 817-8, 1991.
92. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, et al.: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 14 (4): 1098-105, 1996.
93. Motzer RJ, Bosl GJ: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent

- advances and future directions. J Natl Cancer Inst 84 (22): 1703-9, 1992.
94. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al.: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. J Clin Oncol 18 (19): 3346-51, 2000.
95. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al.: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Oncol 14 (10): 2638-45, 1996.
96. Murphy BR, Breedon ES, Donohue JP, et al.: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol 11 (2): 324-9, 1993.
97. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al.: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 11 (7): 1294-9, 1993.
98. Cooper MA, Einhorn LH: Maintenance chemotherapy with daily oral etoposide following salvage therapy in patients with germ cell tumors. J Clin Oncol 13 (5): 1167-9, 1995.
99. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al.: Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 13 (5): 1170-6, 1995.
100. Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, et al.: Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). Cancer 67 (5): 1305-10, 1991.

1. NCI National Cancer Institute January, 2005 www.cancer.gov
2. Cancer Care Ontario www.cancercare.on.ca
3. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of bladder cancer, December 2005 www.esmo.org
4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
5. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 год.

КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Стадиумско групирање
- ▶ Стадиуми на карцином на penis
- ▶ TNM класификација
- ▶ Тераписки опции
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Карциномот на penis е редок тумор и учествува со 0.03 до 1% од сите карциноми кај мажите. Така во САД, инциденцата изнесува 1:100.000 мажи.
- Некои студии покажувале поврзаност на ХПВ-инфекцијата со појавата на карциномот на penis. Студиите покажале помала преваленца на хуманиот папилома вирус на penisот кај мажи кај кои била направена циркумпизија.

ДИЈАГНОЗА

- Патохистолошка дијагноза треба да се направи според класификација на СЗО, од материјалот добиен со биопсија од суспектната лезија на penisот, или со патолошки преглед на оперативниот материјал по направената парцијална или тотална ампутација на penisот (пенелектомија).

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ

- За определување на стадиумот на болеста, потребно е да се направи детален физикален преглед, биопсија на суспектната лезија.
- Компјутеризирана томографија или МР на мала карлица се неопходни за евалуација на наодалниот статус во оваа регија.
- Рендгенографија на граден кош, како и скен на скелет, доколку постојат болки во скелетот, т.е. присутни симптоми, со цел да се види дали се работи за метастатска болест.

СТАДИУМИ НА КАРЦИНОМ НА ПЕНИС

Стадиум I

- Стадиум I на карцином на penis е карцином којшто е ограничен на глансот и на препуциумот, но без зафаќање на *corpora cavernosa*.

Стадиум II

- Стадиум II на карцином на penis е карцином којшто ја инфилтрира *corpora cavernosa* на penisот, но не ги зафатил регионалните лимфни јазли при клиничкото испитување.

Стадиум III

- Стадиум III на карцином на penis покажува клиничко зафаќање на регионалните ингвинални лимфни јазли. Излекувањето на пациентите во овој стадиум зависи од екстензијата и бројот на зафатените лимфни јазли.

Стадиум IV

- Стадиум IV на карцином на penis е инвазивен карцином којшто покажува екстензивна неоперативна зафатеност на регионалните ингвинални лимфни јазли и/или постоење на дистантни метастази.

TNM класификација

- Примарен тумор (T)
 - **T0**: Нема доказ за постоење на примарен тумор
 - **Tis**: Carcinoma in situ
 - **T1**: Туморот го зафаќа субепителното ткиво
 - **T2**: Туморот го зафаќа *corpus spongiosus* или *cavernosum*
 - **T3**: Туморот ја зафаќа уретрата или простатата
 - **T4**: Туморот ги зафаќа другите околни структури
- Регионални лимфни јазли (N)

- **N0:** нема присуство на лимфонодални метастази
- **N1:** метастаза во еден површен лингвинален лимфен јазол
- **N2:** метастази во повеќе ингвинални лимфни јазли или билатерална лимфонодална ингвинална зафатеност
- **N3:** метастази во длабоките ингвинални или пелвини лимфни јазли, унилатерални или билатерални.
- Далечни метастази (**M**)
 - **M0:** Нема присуство на дистантни метастази
 - **M1:** Присуство на дистантни метастази

АЈСС стадиумски групи

- **Стадиум 0**
 - T1s, N0, M0
 - Ta, N0, M0
- **Стадиум I**
 - T1, N0, M0
- **Стадиум II**
 - T1, N1, M0
 - T2, N0, M0
 - T2, N1, M0
- **Стадиум III**
 - T1, N2, M0
 - T2, N2, M0
 - T3, N0, M0
 - T3, N1, M0
 - T3, N2, M0
- **Стадиум IV**
 - T4, кое било N, M0
 - кое било T, N3, M0
 - кое било T, кое било N, M1

ТЕРАПИСКИ ОПЦИИ ПО СТАДИУМИ НА ТУМОРИТЕ НА ПЕНИС

Стадиум I на карцином на penis

- Стадиум I на карцином на penis е **курабилен**.

Стандардни терапевски модалитети

- Локална ексцизија со циркумпизија е терапија на избор кај лезиите што се ограничени на кожата.
- Карциномите in situ на глансот на penisот, со или без зафатеност на кожата, се лекуваат со две опции:
 - Локална апликација на флуороурацилна крема
 - Микроскопски контролирана хирургија.
- За инфилтративните тумори на глансот на penisот, со или без зафатеност на околната кожа, екстензијата на инфилтрацијата и терапијата зависи од туморската големина, како и од степенот на туморската деструкција на нормалното ткиво. Тераписки опции коишто даваат еднакви терапевски ефекти се:

- Ампутација на penisот (пенелектомија)
- Радиотерапија (надворешна ирадијација, брахитерапија)
- Микроскопски контролирана хирургија

Третмански опции под клиничка евалуација:

- Ласерската терапија (YAG ласер) дава одлична контрола/излекување со презервација на козметичката и сексуалната функција. CO2 ласерот се користи за ефикасно лекување на туморите carcinoma in situ.
- Поради високата инциденца од постоење на микроскопски лимфонодални метастази, особено кај лошо диференцираните тумори на penisот, се препорачува елективна лимфонодална ингвинална дисекција и кај клинички незафатените (негативни) лимфни ингвинални јазли, која се изведува истовремено со ампутацијата на penisот. Лимфаденектомијата е поврзана со висок степен на морбидитет, како што е некроза на кожата, дисекции на раната и нејзина инфекција, хроничен едем. Елективната ингвинална лимфонодална дисекција сè уште не покажала дека има влијание врз севкупното преживување. Поради таа причина, како и поради високиот ризик од компликации, треба селективно да се изведува кај пациенти коишто имаат висок ризик од микроскопски метастази.

Стадиум II на карцином на penis

- Стадиум II на карциномот на penis се лекува со ампутација, со цел да се постигне локална контрола. Кој тип ампутација ќе се спроведе (дали парцијална, тотална или радикална) зависи како од проширеноста така и од локализацијата на примарниот тумор.
 - Радиотерапијата со спасувачка хирургија е алтернативен тераписки пристап.

Третмански опции под клиничка евалуација:

- YAG ласер-терапијата се користи за зачувување на penisот кај селектирани пациенти со мали лезии.
- Поради високата инциденца од постоење на микроскопски лимфонодални метастази кај овие пациенти, особено кај лошо диференцираните тумори на penisот, се препорачува елективна лимфонодална ингвинална дисекција и кај клинички незафатените (негативни) лимфни ингвинални јазли, која се изведува истовремено со ампутација на penisот. Лимфаденектомијата е поврзана со висок степен на морбидитет, како што е некроза на кожата, дисекции на раната и нејзина инфекција, хроничен едем. Елективната ингвинална лимфонодална дисекција сè уште не покажала дека има влијание врз севкупното преживување. Поради таа причина, како и поради високиот ризик од компликации, треба селективно да се изведува кај пациенти коишто имаат висок ризик од микроскопски метастази. Улогата на профилактичната лимфаденектомија во преживувањето не е позната. Од тие причини, мислењата се различни за нејзино применување.

Стадиум III на карцином на penis

- Ингвиналната лимфаденопатија кај пациентите со карцином на penis е честа, но може да биде резултат од придружна инфекција, наместо од метастатска зафатеност. Доколку постојат клинички палпабилни, зголемени лимфни јазли, кои траат три или повеќе недели по отстранувањето на примарниот тумор и по примане на антибиотска

терапија, се препорачува билатерална ингвинална лимфонодална дисекција.

- Во случаите кога постои докажана лимфонодална зафатеност со метастатски депозити, а без постоење на метастатска болест, тогаш се препорачува билатерална илијакално-ингвинална дисекција.
- Бидејќи многу од пациентите со позитивни ингвинални лимфни јазли не се излечиви, оправдано е тие да се вклучат во тековните клинички трајлови, кои ја испитуваат ефикасноста на нови хемотераписки и биолошки агенси.

Стандардни тераписки модалитети

- Клинички јасните ингвинални лимфонодални метастази, без присуство на евидентна метастатска болест, се лекуваат со ампутиација на penisот (отстранување на примарниот тумор), со истовремена билатерална илијакално-ингвинална лимфонодална дисекција.
- Радиотерапијата може да се спроведе како алтернативна тераписка опција, кај пациентите што не се погодни за хируршка лимфонодална дисекција.
- Постоперативната радиотерапија може да ја намали инциденцата на ингвиналната рекуренца.

Третмански опции под клиничка евалуација:

- Клиничките студии што користат радиосензибилизатори или цитотоксични агенси се погодни за овие пациенти со стадиум III на карцином на penisот. Студиите ја покажале ефикасноста на комбинираната хемотерапија со vincristine, bleomycine и methotrexate, применета и како неoadјувантна и како адјувантна терапија. Комбинирана хемотерапија со cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$) како неoadјувантна терапија со континуирана инфузија на 5-fluorouracil, исто така, се покажала ефикасна.
- Монотерапијата со cisplatin ($50\text{mg}/\text{m}^2$) се покажала како неефикасна.
- Поради високата инциденца од постоењето на микроскопски лимфонодални метастази кај овие пациенти, особено кај лошо диференцираните тумори на penisот, се препорачува елективна лимфонодална ингвинална дисекција и кај клинички незафатените (негативни) лимфни ингвинални јазли, која се изведува истовремено со ампутиацијата на penisот. Лимфаденектомијата е поврзана со висок степен на морбидитет, како што е некроза на кожата, дисекции на раната и нејзина инфекција, хроничен едем. Елективната ингвинална лимфонодална дисекција сè уште не покажала дека има влијание врз севкупното преживување. Поради таа причина, како и поради високиот ризик од компликации, треба селективно да се изведува кај пациенти коишто имаат висок ризик од микроскопски метастази. Улогата на профилактичната лимфаденектомија во преживувањето не е позната. Од тие причини мислењата се различни за нејзино применување.

Стадиум IV на карцином на penis

- Не постои стандарден третман, кој е куративен за пациентите во стадиум IV на карциномот на penis. Терапијата се спроведува како палијативна. Може да се спроведе палијативна хирургија или радиотерапија.

Стандардни тераписки модалитети

- Палијативна хирургија се спроведува со цел да се контролира примарниот тумор на penisот, како и за превенција на некрози, инфекции и крвавења, кои

можат да се јават поради напредувањето на постојната лимфаденопатија.

- Палијативната радиотерапија се спроведува на примарниот тумор, регионалната лимфаденопатија, како и при постоење на коскени метастази.

Третмански опции под клиничка евалуација:

- Клиничките трајлови, кои користат примена на хемотерапија со палијативни методи за локална контрола на болеста, се погодни за овој стадиум на болеста. Досегашните студии покажале ефикасност во примената на Vincristin, Cisplatin и Bleomycin. Комбинираното давање на Vincristin, Bleomycin и Methotrexate се покажало како ефикасна неoadјувантна и адјувантна терапија.

Рекурентен карцином на penis

- Локалната рекурентца може да се лекува со хируршки третман или со радиотерапија. Пациентите кај кои се јавила локална рекурентца, по иницијалниот третман со радиотерапија, често се третираат со спасувачка ампутиација на penisот.
- Пациентите со лимфонодална рекурентца, кои не можат да се контролираат со локален пристап, се погодни да се вклучат во постојните клинички трајлови.

СЛЕДЕЊЕ

- Потребни се редовни контроли на секои три месеци, а тоа значи: детален физикален преглед, пункција на суспектни промени или зголемени лимфни јазли, ЦТ на мала карлица на секои 6 месеци, како и рендгенографија на граден кош.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Harty JJ, Catalona WJ: Carcinoma of the penis. In: Javadpour N, ed.: Principles and Management of Urologic Cancer. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1983, pp 581-597
2. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, et al.: Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. J Urol 133 (6): 961-6, 1985.
3. Lynch DF, Pettaway CA: Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., eds.: Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002, pp 2945-2947
4. Chao KS, Perez CA: Penis and male urethra. In: Perez CA, Brady LW, eds.: Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 1717-1732
5. McLean M, Akl AM, Warde P, et al.: The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25 (4): 623-8, 1993.
6. Smith JA Jr.: Lasers in clinical urologic surgery. In: Dixon JA, ed.: Surgical Application of Lasers. 2nd ed. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers, Inc., 1987, pp 218-237
7. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al.: Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. J Urol 147 (6): 1533-8, 1992.
8. Rosemberg SK, Fuller TA: Carbon dioxide rapid superpulsed laser treatment of erythroplasia of Queyrat. Urology 16 (2): 181-2, 1980.
9. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al.: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. J Urol 155 (5): 1626-31, 1996.

10. Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, et al.: A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. *Br J Urol* 77 (6): 883-90, 1996.
11. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151 (5): 1244-9, 1994.
12. Young MJ, Reda DJ, Waters WB: Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 38 (6): 529-32, 1991.
13. Harty JI, Catalona WJ: Carcinoma of the penis. In: Javadpour N, ed.: *Principles and Management of Urologic Cancer*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1983, pp 581-597
14. Schellhammer PF, Spaulding JT: Carcinoma of the penis. In: Paulson DF, ed.: *Genitourinary Surgery*. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 1984, pp 629-654
15. Johnson DE, Lo RK: Tumors of the penis, urethra, and scrotum. In: deKernion JB, Paulson DF, eds.: *Genitourinary Cancer Management*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger, 1987, pp 219-258
16. McLean M, Akl AM, Warde P, et al.: The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 (4): 623-8, 1993.
17. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al.: Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 147 (6): 1533-8, 1992.
18. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al.: Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 103 (12): 2507-16, 2005.
19. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al.: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 155 (5): 1626-31, 1996.
20. Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, et al.: A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. *Br J Urol* 77 (6): 883-90, 1996.
21. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151 (5): 1244-9, 1994.
22. Young MJ, Reda DJ, Waters WB: Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 38 (6): 529-32, 1991.
23. Harty JI, Catalona WJ: Carcinoma of the penis. In: Javadpour N, ed.: *Principles and Management of Urologic Cancer*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1983, pp 581-597
24. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al.: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 155 (5): 1626-31, 1996.
25. Lindegaard JC, Nielsen OS, Lundbeck FA, et al.: A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. *Br J Urol* 77 (6): 883-90, 1996.
26. Lynch DF, Pettaway CA: Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., eds.: *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002, pp 2945-2947
27. Fisher HA, Barada JH, Horton J, et al.: Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. [Abstract] *J Urol* 143(4 Suppl): A-653, 352A, 1990
28. Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27 (6b): 823-4, 1988.
29. Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: cis-Diamminedichloroplatinum in the

- treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 141 (1): 66-7, 1989.
30. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al.: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151 (5): 1244-9, 1994.
 31. Young MJ, Reda DJ, Waters WB: Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 38 (6): 529-32, 1991.
 32. Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27 (6b): 823-4, 1988.
 33. Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 27 (6b): 823-4, 1988.
 34. Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A: Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. *J Urol* 132 (3): 465-8, 1984.
 35. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al.: Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 146 (5): 1284-7, 1991.
 36. Fisher HA, Barada JH, Horton J, et al.: Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. [Abstract] *J Urol* 143(4 Suppl): A-653, 352A.

1. NCI National Cancer Institute May, 2005 www.cancer.gov
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
3. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 год.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МЕКОТКИВ- НИ САРКОМИ

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МЕКОТКИВНИ САРКОМИ

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризикот
- Третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на мекоткивни саркоми во Европската Унија е 1-3/100.000 годишно, морталитетот е 0,6-0,8/100.000 годишно. Мекоткивните саркоми се дијагностицираат во сите возрастни групи, но почести се кај постари пациенти со пик-инциденца во петтата декада.

ДИЈАГНОЗА

- Хистолошката дијагноза и евалуацијата на стадиумите се добиваат со инцизиска хируршка биопсија или комплетна ресекција на туморот. Tru-cut биопсија се користи само во центри со искуство.
- Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) се дијагностицираат со боене со CD 117.
- Специфични типови ситноклеточни топчести тумори (екстракоскен Јунгов сарком, ембрионален rhabdomyosarcom) се идентификуваат со имунохистохемиски и цитогенетски испитувања и се третираат соодветно.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Физикален преглед и соодветни радиографски испитувања. За исклучување на белодробни метастази се препорачува КТ на бели дробови кај операбилни пациенти.
- За одредување на стадиуми според UICC⁹²-AJCC⁹³ 2002 систем на класификација, туморската големина се категоризира како мал (< 5 cm T1) или голем тумор (> 5 cm. T2). Се дополнува со информацијата за локализација (површен Та или длабок Тб) и хистолошки стадиум, користејќи кој било од системите за градиација (G1-4/ G1-3 или низок/висок), како и другите потребни параметри како што е покажано во Табела 1.

ТРЕТМАН

- Лекувањето на мекоткивните саркоми изискува мултидисциплинарен пристап од искусен тим.

92 UICC-Union Internationale Contre le Cancer

93 AJCC-American Joint Committee on Cancer

Хируршки третман

- Хируршкиот третман е главен за локализирана болест. Туморот треба да биде отстранет со широка ексцизија или компартман ресекција, вклучувајќи го кожниот цикатрикс или трактусот од претходната биопсија. Широчината на ресекцијата може да биде ограничена во случај на одредени анатомски структури како: мускулни фасции, перинеуриум, периостиум, ако не се инфилтрирани.
- По широка ексцизија на саркоми со висок степен на малигнитет (G3) се препорачува адјувантна радиотерапија (**ннд-С**).
- Во случај на радикална хирургија со компартман ресекција или ампутација на големо растојание од примарната болест, адјувантна радиотерапија не е потребна.
- Реоперација се препорачува при претходна маргинална или интралезиска ресекција (**ннд-Д**).
- Во случајна комплетно ресектибилна белодробна метастатска болест се препорачува хирургија (**ннд-Д**).

Табела 1. TNM систем на класификација

Стадиум	Примарен тумор	Лимфни јазли	Дистантни мс	Градус
IA	T1a/b	N0/x	M0	G1-2
IB	T2a/b	N0/x	M0	G1-2
IIA	T1a/b	N0/x	M0	G3-4
IIB	T2a	N0/x	M0	G3-4
III	Секое T	N1	M0	Секое G
IV	Секое T	Секое N	M1	Секое G

Радиотерапија

- Радиотерапија се спроведува постоперативно, 60-65 Gy со техника на намалување на поле по широка ресекција (**ннд-С**).
- Кај селектирани пациенти може да се спроведе предоперативна радиотерапија (**ннд-Д**).

Хемотерапија

Локализирана болест

- Предоперативна хемотерапија не е стандарден пристап за операбилни тумори (**ннд-Д**). Може да се комбинира со радиотерапија кај пациенти со гранично ресектабилни тумори.
- Адјувантна хемотерапија не е стандардна практика, иако може да ја подобри локалната и оддалечена контрола. За нејзиното влијание на преживување сè уште се дискутира (**ннд-А**). Би можело да се примени кај помлади пациенти со големи тумори, со висок степен на малигнитет (**ннд-С**).
- Кај нересектабилни тумори на екстремитет, хемотерапија со или без радиотерапија или изолирана хипертермична перфузија на екстремитетот со хемотерапија и/или цитокини е алтернатива за да се избегне ампутација (**ннд-Д**).

Метастатска болест

- Хемотерапија е стандарден пристап за метастатска болест, doxorubicin со или без ifosfamide. Doxorubicin-от е еквивалентен на неговите комбинации со други цитотоксични лекови, што се однесува до преживувањето, иако повисок процент на одговор се постигнува со комбинирани протоколи (**ннд-В**).
- Imatinib (тирозин киназа рецептор-инхибитор) е третман на избор за ГИСТ.
- Проценка на одговорот се прави по 2-3 циклуса, со радиолошки испитувања, кои биле позитивни пред третманот.

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите се следат на секои 3 месеци со анамнеза и физикален преглед. МРИ на местото на ресекција на примарниот тумор се препорачува да се направи два пати годишно во првите 2-3 години, а потоа еднаш годишно. Кај пациенти со тумори со висок степен на малигнитет рендгенографија на бели дробови се препорачува на секои 3-4 месеци во првите 2-3 години, двапати годишно до 5 години, а потоа еднаш годишно (**ннд-Д**).

ХЕМОТЕРАПЕВТСКИ ПРОТОКОЛИ

Моноцитостатски протоколи⁹⁴

- Doxorubicin 75 mg/m² во интервал од три недели.
- Ако болеста прогредира, да се прекине со doxorubicin-от. Ако болеста е стабилна по 4 циклуси, да се прекини третманот и да се следи пациентот.

Полицитостатски протоколи⁹⁵

- Doxorubicin 60 mg/m² и ifosfamide 5 g/m² во тек на 24 часа и месна 600 mg/m² болус, 2.5 g/m² заедно со ifosfamide и 1.5 g/m² 12 часа по ifosfamide во интервал од 3 недели.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C, Gutierrez E. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 33-46
2. Sarcoma meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma: a meta analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647-1654
3. Eggermont AMM, Schaffardt Koops H, Lienard D et al. Isolated limb perfusion with high dose tumor necrosis factor-alfa in combination with interferon- gama and melphalan for non resectable extremity soft tissue sarcomas: a multicentric trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2653-2665
4. O Byrne K, Steward WP. The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Oncology* 1999; 56: 13-23
5. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238-1247.

94 SAAVA, BCCA Protocol, www.bccancer.bc.ca

95 SAAI, BCCA Protocol Summary for Adriamycin- Ifosfamide-Mesna For Use In Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma, www.bccancer.bc.ca

6. Weiss SW. Histological typing of soft tissue tumors. Heidelberg: Springer-Verlag/World Health Organization 1994.
 7. Van Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur. J Cancer* 1993; 29A: 2089-2093
 8. Flugstad DL, Wilke CP, McNutt MA et al. Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. *Arch surg* 1999; 134: 856-861
 9. Lewis JJ, Leung D, Espat J et al. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2000; 231: 665-663
 10. Van Geel AN, Pastorino V, Jauch KW et al. Surgical treatment of lung metastases. The EORTC-STBCG study of 255 patients. *Cancer* 1996; 77: 675-682
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i69–i70, 2005 december 2004 www.esmo.org**
 2. **BCCA Protocol Summary for Doxorubicin for use in Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma, SAAVA, Date last revised: 01.08.2003 www.bccancer.bc.ca**
 3. **BCCA Protocol Summary for Adriamycin- Ifosfamide-Mesna For Use In Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma, SAAI, Date last revised: 04.04.2005 www.bccancer.bc.ca**
 4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 5. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 г.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА КОСКЕНИТЕ САРКОМИ

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ЈУИНГОВ (EWING'S) САРКОМ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризикот
- ▶ План за третман
- ▶ Следење
- ▶ Цитостатска терапија-режими
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата е приближно 0,1/100.000 годишно. Се појавува главно во детството и адолесценцијата. Средна возраст на пациентите е 14 години, а 90% од нив се помлади од 20 години. 50% имаат локализација на екстремитетите, а 20% имаат локализација на карлицата. Морталитетот е приближно 0,05/100.000 годишно.

ДИЈАГНОЗА

- Пациентите со радиолошки наод, кој укажува на коскен сарком без претходна биопсија, треба да бидат испратени на лекување во центар со специфично искуство за коскени саркоми. Често Јуинговиот сарком е асоциран со масивно зафаќање на меките ткива. Хистолошката дијагноза се прави со иглена биопсија или со отворена хируршка биопсија. Фамилијата на Јуинговите (Ewing's) тумори (ES) вклучува класичен Јуингов сарком и тумор на примитивни неуроектодермални клетки (PNET), и тие се третираат идентично. ES се ретки тумори, кои потекнуваат од коскената срцевина од примитивни неврални елементи и сочинуваат приближно 10% од коскените саркоми. ES можат да се разликуваат имунохистохемиски од останатите педијатриски (сини) тумори преку експресијата на MIC2 генот. Детекцијата на одредени транслокации, кои го вклучуваат EWS генот се најчесто t(11; 22), (q24; q12), но исто така и t(21;22), (q22;q12) и други, со цитогенетика или PCR (присутни во повеќе од 90% од случаите).

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Пред биопсијата, целокупната афектирана коска треба да се евалуира радиолошки. Белодробните метастази треба да се евалуираат со КТ, а коскените метастази со скелетна скинтиграфија. Аспиратите од коскена срцевина задолжително се евалуираат со светлосна микроскопија. Треба да се планира и банка на сперма кај машките индивидуи.
- Приближно 20% од пациентите имаат детектабилни метастази при првата дијагноза, најчесто во белите дробови и/или во коскената срцевина. Неповолни прогностички фактори се: метастатска болест, пелвична локализација, туморски дијаметар

поголем од 8-10 см, пациенти постари од 15 години, зголемена серумска лактат дехидрогеназа (LDH), лош хистолошки одговор на предоперативната хемотерапија и радиотерапијата како единствен локален третман (**ннд-D**). Кога има само белодробни метастази, пациентите имаат подобра прогноза, отколку скелетните метастази (30% наспроти 10% - 5-годишно преживување) (**ннд-D**).

- Деталното одредување на стадиуми нема практично значење. За терапевтски цели, болеста се дели на локализирана и метастатска.

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

- Бидејќи ES е ретка болест со комплициран третман, пациентите треба да се третираат во специјализирани центри.

ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ

- Комбинираната хемотерапија, како дел од мултидисциплинарниот пристап, значително го зголеми 5-годишното преживување од помалку од 10% на речиси 60% (**ннд-D**). Најчесто употребувани лекови се: doxorubicin, vincristine, ifosfamide, etoposide, dactinomycin, cyclophosphamide. Бројот на курсевите е 12-15 и вкупното време на третман е 8-12 месеци. Некои протоколи се разликуваат по интензитетот и времетраењето на третманот според групите на ризик. Третманот се дели на индуктивна хемотерапија (3-6 курса), по што следуваат локална терапија и консолидирачка хемотерапија (8-10 курса). Локалната терапија опфаќа: хирургија, радиотерапија или комбинација на обете. Покрај тоа што ES е радиосензитивен тумор, хирургијата се претпочита како третман за локална контрола (**ннд-C**). Треба да се претпочитаат широки хируршки маргини и радиотерапијата треба да се реализира кај пациентите кај кои е направена редукција на тумор или ресекција без широки маргини во здраво. Дозата ќе зависи од локализацијата на туморот, но треба да се движи од 40-45 Gy за микроскопски резидуални лезии 50-60 Gy за макроскопска лезија. Може да се примени хиперфракциониран режим за оптимална интеграција со хемотерапевтскиот протокол (**ннд-D**).

Метастатска и рецидивантна болест

- Пациентите со метастатска болест, во моментот на иницијалната дијагноза, треба да се третираат со стандардна хемотерапија, исто како пациентите со локализирана болест (**ннд-D**). За пациентите со белодробни метастази, кај кои е постигната комплетна ремисија, треба да се размислува за ирадијација на целото белодробие, а за торакотомија, треба да се размислува кај пациентите со ограничена резидуална макроскопска лезија. Вообичаено е индицирана додатна ирадијација на коскените метастази. Пациентите што по долг слободен интервал од болест добиваат системски или локални релапси треба да се сметаат како кандидати за палијативен третман (**ннд-D**).

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите се следат на 3-месечни интервали до 3 години од завршувањето на третманот, потоа на 6-месечни интервали до 5 години и на 8-12-месечни интервали до најмалку 10 години по третманот. Доколку е можно, пациентите треба да се следат подолго, бидејќи постои ризик за доцен релапс или рецидив по 5-15 години, и

поради долготрајната токсичност на хемотерапијата за срцето, бубрезите и белите дробови, ако се ирадирани. Постои 5% ризик за секундарен карцином (особено акутна миелоидна леукемија) или секундарен сарком во претходно ирадираната регија) (ннд-D).

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА-РЕЖИМИ^{96 97 98}

Протокол VAC

- Индикации: Адјувантна хемотерапија кај пациенти со новодијагностицирани ES (локализирана и метастатска болест) и кај рецидив на болеста
- Vincristine 1.5 mg/m² i.v. болус (max. доза 2 mg) 1 ден
- Doxorubicin 75 mg/m² i.v. (болус) (вкупна дозволена доза на doxorubicin е 375 mg/m², односно 300 mg/m² доколку има радиотерапија во пределот на срцето) 1 ден
- Cyclophosphamide 1200 mg/m² i.v. во 500 ml FR (1 час) 1 ден
- Uromitexan⁹⁹ (MESNA)-уропротектор 360 mg/m² – 24 часа 1 ден
- Се повторува на секои 3 недели, вкупно 12-15 курса. Вкупно време на третманот е 12-18 месеци.
- Терапијата оди со поддршка на G-CSF¹⁰⁰ (5 дена) помеѓу 2 курса.

Протокол VIDE

- Индикации: Неоадјувантна хемотерапија кај пациенти со новодијагностицирани ES (локализирана и метастатска болест).
- Vincristine 1.5 mg/m² i.v. болус (max. доза 2 mg) 1 ден
- Doxorubicin 20 mg/m² i.v. во 100 ml FR (4 часа) 1-3 ден
- Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. во 500 ml FR (1-3 часа) 1-3 ден
- Etoposide 150 mg/m² i.v. во 500 ml FR (1 час) 1 ден
- Uromitexan (MESNA)-уропротектор 1000 mg/m² i.v.
- Еден час пред апликацијата на ifosfamide 1 ден
- Uromitexan (MESNA)-уропротектор 3000 mg/m² i.v. 24 часа 1-3 ден

Се повторува на секои 3 недели, вкупно 6 курса пред операција, потоа следува хирургија. По операцијата, пациентите се делат на група со добар одговор (над 90% туморска некроза на туморските клетки) и на група со лош одговор (под 90%). И кај двете групи се дава уште еден курс по хемотерапија од VAI протокол (vincristine, doxorubicin, ifosfamide). Потоа групата со добар одговор се третира уште со 7 курса по VAC протокол, а групата со лош одговор продолжува со 7 курса на VAI протокол. Терапијата оди со поддршка на G-CSF (5-10 дена) помеѓу 2 курса.

96 G. Bacci, A. Toni, M. Avella *et al.*, Long-term results in patients treated with combined therapy. *Cancer* **63** (1989), pp. 1477–1486

97 G. Bacci, M. Mercuri, A. Longhi *et al.*, Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur. J. Cancer* **38** (2002), pp. 2243–2251

98 Хемотерапијата кај ES претежно се ординира на Детска онкологија, бидејќи најголем процент од овие болни припаѓаат на детската популација

99 Недостапен во Р.Македонија

100 G-CSF – Granulocyte - Colony Stimulating Factor

РЕФЕРЕНЦИ

1. Grier HE, The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991–1004.
 2. Craft A, Cotterill S, Malcolm A et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628–3633.
 3. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
 4. Dunst J, Ju'rgens H, Sauer R. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919–930.
 5. Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan- Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001; 19: 870–880.
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Ewing's sarcoma of bone. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i73–i74, 2005 www.esmo.org**
 2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 3. Предвиденото следно ажурирање е во јануари 2007.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ОСТЕОСАРКОМОТ¹⁰¹

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиум на болеста и проценка на ризикот
- ▶ План и третман
- ▶ Следење
- ▶ Цитостатска терапија-режими
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам за неoadјувантна хемотерапија кај остеосаркомите

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата е приближно 0,1/100.000 годишно. Најчесто се јавува во детството и адолесценцијата со средна возраст од 14 години, а 90% од пациентите се помлади од 20 години. 50% имаат локализација на екстремитетите, а 20% имаат локализација на карлицата. Морталитетот е приближно 0,05 /100.000 годишно.

¹⁰¹ Препораките не се однесуваат на секундарните остеосаркоми и на тие што се развиле врз база на Morbus Paget

ДИЈАГНОЗА

- Пациентите со радиолошки наод којшто сугерира коскен сарком треба да се упатат без претходна биопсија до центар со особено искуство за коскени саркоми. Хистолошката дијагноза се врши со отворена хируршка биопсија. Остеосаркомите се поделени на: остеобласни, хондробласни, фибробласни, телегеангиектатични и мешани суптипови. Параosteалниот остеосарком е тумор со низок градус со потекло од коскената површина.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Пред биопсијата, целата афектирана коска треба да биде евалуирана радиолошки. Белодробните метастази треба да бидат евалуирани со КТ¹⁰²-скен, а коскени метастази треба да се исклучат со коскена сцинтиграфија. Потребни се: рутински хемограм, биохемиска анализа на крвта, која треба да вклучи проверка на реналната функција (креатинин и гломеруларна филтрација), електролити (вклучително и магнезиум), трансамини, алкална фосфатаза (ALP) и лактат-дехидрогеназа (LDH). Ако се дава предоперативна хемотерапија, евалуацијата на примарниот тумор со сите модалитети треба да се повтори пред хируршкиот третман. Треба да се земе предвид банка на сперма.
- Утврдувањето на стадиумот на болеста најчесто се врши според Епнекинг системот¹⁰³, кој се базира врз степенот на малигнитет, поширеноста надвор од коската и присуството на детектабилни метастази. Приближно 70% од пациентите се во стадиум IIb (висок градус на тумор, кој се протега на соседните меки ткива, но без детектабилни метастази).
- Негативни прогностички фактори се: детектабилни метастази при дијагностицирањето, возраст над 40 години, локализација на туморот, која не е на екстремитетите, голем туморски волумен, зголемени вредности на серумските ALP и LDH, како и лош хистолошки одговор на предоперативната хемотерапија (**ннд-В**). Досега диференцијацијата на терапијата врз база на факторите на ризик не била успешна (**ннд-Д**).
- Во практиката, најдобро функционира поделбата на локализирана (T1-4, N0 M0), метастатска (кој било T, кој било N, M1) и рекурентна болест (локален рецидив или локални метастази).

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Локализирани тумори

Хемотерапија

- Хемотерапијата, како дел од мултидисциплинарниот пристап, значително ги зголеми стапките на 5-годишното преживување кај пациентите со локализирани тумори, од 20% до 60% (**ннд-А**).
- Иако повеќе протоколи вклучуваат воедно и предоперативна и постоперативна хемотерапија, таа не докажала дека има придонес во преживувањето, компарирана

102 КТ-компјутеризирана томографија

103 Епнекинг систем за "staging" на остеосаркомите (не е презентирани in-extenso бидејќи во практика функционира поделбата на локална, метастатска и рекурентна болест)

само со постоперативната хемотерапија (**ннд-С**). Евалуацијата на хистолошкиот одговор по 4-6 курса на предоперативна хемотерапија дава важни прогностички информации, но менувањето на постоперативната хемотерапија кај пациентите со слаб одговор не докажало дека може да го подобри исходот (**ннд-Д**).

- Хемотерапијата е интензивна и базирана врз комбинации на doxorubicin и cisplatin, но многу центри додаваат ifosfamide и високи дози на methotrexate со leucovorin, со целосна должина на третман од 7 до 12 месеци.
- Рандомизираните студии сугерираат дека комбинацијата на cisplatin и doxorubicin може да биде компарабилна со покомплексните поллицитостатски режими (**ннд-С**).¹⁰⁴
- Ескалацијата на дозата до максималните дози на сите агенси, што бара употреба и на фактор на раст, не покажала дека ги подобрува понатамошните резултати (**ннд-Д**).

Хирургија¹⁰⁵

- За локализирана болест, треба да се ресецира лузната од биопсијата и да се отстрани туморот "en bloc" (**ннд-С**). Потоа се можни неколку хируршки опции за реконструкција: реконструкција со примена на протеза, со примена на коскен графт (автологен или алоген) и други.
- Резултатите од примарната хемотерапија се ценат врз база на критериумите според Nivos, односно според процентот на некротизирани туморски клетки во оперативниот материјал:
 - I степен до 50%
 - II степен до 50-90%
 - III степен над 90%
 - IV степен 100%
- Како добар одговор се смета III и IV степен, а како лош одговор I и II степен.
- Одговорот на предоперативната терапија е еден од најважните поединечни прогностички фактори (**ннд-С**).
- Метастазите, ако се поединечни, не значи дека ја намалуваат можноста за куративен третман (**ннд-С**).
- Ампутација на екстремитет се прави само во случај кога не е можно да се направи екстирпација на туморот.

Радиотерапија¹⁰⁶

- Радиотерапијата може да биде индицирана во случај на неоперабилен тумор. Опциите за зрачење вклучуваат висока доза, меѓу 55 и 70 Gy во зависност од локализацијата на туморот. Радиотерапијата може да биде успешна во палијација на локална рекурентна болест.

Метастатска и рецидивантна болест

- Метастатската болест треба да се третира со комбинација на хемотерапија и метастазектомија (често е потребно да се повторуваат торакотомиите во повеќе наврати, бидејќи најчестите метастази се на белите дробови). Опциите за втора линија на хемотерапија зависат од примарниот третман, но често се базирани врз високи

¹⁰⁴ Види референца 18

¹⁰⁵ Според French National Federation of Cancer (FNCLCC)

¹⁰⁶ Според French National Federation of Cancer (FNCLCC)

доза на methotrexate, ifosfamide и етопозид. Со ограничен пулмонален релапс може да се постигне 40% 5-годишно преживување, со комплетно хируршко чистење на сите метастази (ннд-D).

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите треба да се следат на 3-месечни интервали до 3 години по завршувањето на третманот, потоа на 6-месечни интервали до 5 години и на 8-12-месечни интервали до 10 години. Педијатриските пациенти идеално треба да се следат подолго, поради долгорочната токсичност. Прегледот треба да вклучува ртг-графији на белите дробови.

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА-РЕЖИМИ

Протокол за неoadјувантна хемотерапија кај остеосаркомите SSG XIV¹⁰⁷

- Methotrexate 12000 mg/m² i.v. 1 ден
- Cisplatin 45 mg/m² i.v. 1,2 ден
- Doxorubicin 75 mg/m² i.v. 1 ден
- Ifosfamide 2000 mg/m² i.v. 1-5 ден
- Uromitexan 4000 mg/m² i.v. 1-5 ден
- Првите 3 цитостатици се даваат во 2 курса, во предоперативна хемотерапија и во 3 курса, како постоперативна хемотерапија.
- Ifosfamideот заедно со uromitexan (уропротектор) се дава само кај групата со лош одговор на предоперативната хемотерапија во 3 курса. Види алгоритам.

Протокол за адјувантна хемотерапија кај остеосаркомите¹⁰⁸

- Doxorubicin 70 mg/m² прв ден
- Cisplatin 100 mg/m² прв ден
- Се повторува на секои 6 недели, вкупно 6-8 циклуси, односно doxorubicin-от се прекинува по вкупна доза од 540 mg/m², а cisplatin-от по 1 година од почетокот на хемотерапијата

Протокол за метастазирана болест кај остеосаркомите

- Doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1 и 15 ден
- Cisplatin 100 mg/m² i.v. 2 ден
- Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. 1-3 и 15-17 ден
- Uromitexan 3000 mg/m² i.v. 1-3 и 15-17 ден
- Се повторува на секои 2 недели. Се дава со G-CSF

Протокол за рекурентна болест кај остеосаркомите

- Epirubicin 80 mg/m² i.v. 1 ден
- Ifosfamide 2000 mg/m² i.v. 1-3 ден
- Uromitexan 2000 mg/m² i.v. 1-3 ден
- Се повторува на секои 3 недели. Се дава со G-CSF

107 Види референца 19

108 SAAJAP, BCCA Protocol, www.bccancer.bc.ca

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bramwell VH. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncology* 1997; 24:561-571.
2. Saeter G, Bruland OS, Folleras G et al. Extremity and non-extremity high-grade osteosarcoma. *Acta Oncol* 1996; 35 (Suppl 8): 129-134
3. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J.Clin Oncol* 1994; 12: 2699-2705
4. Saeter G, Hoie J, Stenwing AE et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75: 1084-1093
5. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973-989.
6. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities: long-term results for patients treated according to the Rizzoli IOR/OS-3b protocol. *J Chemother* 2001;13(1):93-9.
7. Bacci G, Briccoli A, Mercuri M et al. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: Long-term results in 44 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother* 1998;10:69-76.
8. Bacci G, Picci P, Ferrari S et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities: Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993;72:3227-3238.
9. Bacci G, Picci P, Ruggieri P et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities: The Istituto Rizzoli experience in 127 patients treated post-operatively with intravenous methotrexate (high vs. moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539-2553.
10. Bacci G, Ruggieri P, Picci P et al. Intra-arterial vs. intravenous cisplatin (in addition to systemic adriamycin and high-dose methotrexate) in the neoadjuvant treatment of osteosarcoma of the extremities: Results of a randomized study. *J Chemother* 1996;8:70-81.
11. Bramwell VH, Burgers M, Sneath S et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1993;10:1579-1591.
12. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: A critical review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-431. Eilber F, Guiliano A, Eckhardt J et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-26.
13. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Pediatric Oncology Group Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574-80.
14. Hauben EI, Weeden S, Pringle J et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218-25.
15. Kleinerman ES. Biologic therapy for osteosarcoma using liposomeencapsulated muramyl tripeptide. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:927-938.
16. Lind MP, Goorin AM, Horowitz M et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop* 1991;270:8-14.

17. Link MP, Eilber F. Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:889-920.
 18. Philip T, Blay JY, Mentigny-Brunat M, Carrie C, Chauvot P, Farsi F, et al. Osteosarcoma. Standards, Option and Recommendations. Clinical practice guidelines for cancer care from the French National Federation of Cancer (FNCLCC). BJC 2001 (suppl 2) 84:78-80.
 19. Smeland, S, Wiebe T, Boling T, Brosjo O, Jonsson K and Alvegerd A. Chemotherapy in osteosarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. Acta Orthop Scand (suppl 311) 2004, 75:92-97.
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i71–i72, 2005 www.esmo.org**
 2. **Clinical practice guidelines for cancer care from the French National Federation of Cancer (FNCLCC), BJC 2001 (suppl 2) 84:78-80, www.bmj.org**
 3. **BCCA Protocol Summary for Adjuvant Therapy for Osteosarcoma Using Doxorubicin (Adriamycin®) and Cisplatin, SAAJAP, Date last revised: 01.06.2004 www.bccancer.bc.ca**
 4. **Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.**
 5. **Предвидено следно ажурирање во јануари 2007.**

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МАЛИГНИОТ МЕЛАНОМ

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГЕН МЕЛАНОМ

- ▶ Инциденца
- ▶ Дијагноза
- ▶ Одредување на стадиумите и проценка на ризикот
- ▶ Лекување на локорегионална метастатска болест (стадиум III A, B, C)
- ▶ Лекување на метастатска болест (стадиум IV)
- ▶ Лекување на рекурентен меланом
- ▶ Следење
- ▶ Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на малиген меланом во Европската Унија е 10/100.000 годишно. Инциденцата се зголемува со географската ширина, од 3-5/100.000 годишно во медитеранските земји до 12-17/100.000 годишно во нордиските земји. Морталитетот е 2.4/100.000 годишно.
- Зголеменото изложување на УВБ-зраци е причина за зголемување на инциденцата во последните неколку декади.

ДИЈАГНОЗА

- Суспектните лезии (најчесто потекнуваат од бенигни кожни невуси) се карактеризираат со: асиметрија, ирегуларни рабови, хетерогеност на бојата, дијаметар поголем од 6 mm, промена на бојата, големината и елевацијата. Дијагнозата секогаш се заснова врз комплетна ексцизиска биопсија со 2 mm во здрава кожа околу лезијата, со последователна хистопатолошка дијагноза (ХП), проследено од експертски тим.
- Податоците од ХП анализата треба да се во согласност со класификацијата на Светската Здравствена Организација – максимална дебелина во mm (Breslow), ниво на инвазија (Clark I-V), стерилност на хируршките рабови и присуство на улцерација.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

- Физикален преглед со особено внимание на присуство на туморски сателити, „попатни метастази“ (in transit metastasis), статус на регионални лимфни јазли и системски метастази (**ннд-D**).
- Се препорачува рендгенграфија на бели дробови, хемограм, LDH и алкална фосфатаза за да се исклучи метастатска болест (**ннд-D**).
- Ултрасонографски преглед на абдомен и регионални лимфни јазли се препорачува само кај пациенти со дебелина на лезијата поголема од 1 mm. Понатамошни радиолошки иследувања се прават само ако се клинички индицирани (**ннд-D**).

- ПЕТ-скен не е корисен за иницијално одредување на стадиумот на клинички локализиран меланом (**ннд-С**).
- Проценка на ризикот според шестото издание на American Journal on Cancer Committee (AJCC).
- Системот на класификација (2002, табела1) може да придонесе за донесување терапевтски одлуки и се базира врз дебелината на лезијата, нивото на инвазија, присуството на улцерација и локорегионални или системски метастази.

Табела 1. TNM систем на класификација

АЈСС TNM систем на класификација		
IA	T1aN0M	Breslow < 1mm, U- (без улцерација), Clark<III
IB	T1bN0M0	Breslow<1mm , U+ , Clark >IV
IIA	T2aN0M0	Breslow 1.01-2mm , U-
	T2b/T3aN0M0	Breslow 1.01-2mm, U+ / Breslow 2.02-4mm, U-
IIB	T3b/4aN0M	Breslow 2.01-4mm, U+ / Breslow >4mm, U-
IIC	T4bN0M0	Breslow > 4mm, U+
IIIA	Секое TaN1a/N2aM0	U-, 1 лимфен јазол микроскопски позитивен/ 2-3
IIIB	Секое Tb, N1a/1bM0	U+, 1 лимфен јазол микроскопски позитивен/2-3
IIIC	Секое TbN1b/N2bM0	U+, 1 лимфен јазол макроскопски / 2-3
	Секое TN3Mo	> 4 лимфни јазли, сателит или in transit метастази
IV	Секое T, NM1a	супкутани Mc со нормална LDH
	Секое T, N, M1b	белодробни Mc со нормална LDH
	Секое T, NM1c	>LDH и /или небелодробни висцерални метастази

ЛЕКУВАЊЕ НА ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ (СТАДИУМ IA, B , IIA, B C)

- **Широка ексцизија** на примарниот тумор со маргини во нормална кожа од 0.5 за in situ меланом, 1 cm ако е дебелината на лезијата 1-2 mm и 2-3 cm за тумори со поголема дебелина (**ннд-С**). Модификации се потребни кај меланоми локализирани на одредени анатомски регии - прсти или уво.
- **Рутинска елективна лимфаденектомија** или ирадијација на регионалните лимфни јазли не се препорачува (**ннд-С**).
- **Биопсија на „стражарски лимфен јазол“** (sentinel lymph node) со елективна лимфаденектомија на регионалните лимфни јазли. Ако е позитивен стражарски лимфен јазол, може да биде корисна, но треба да ја направи експертски тим.
- Нема стандардна **адјувантна терапија** за пациенти со висок ризик.
 - ССО-NGC Се препорачува терапија со високи дози на интерферон алфа (20MU/m²/д интравенски 5 дена во неделата, 4 недели, потоа 10MU/m² s.k. три пати неделно, 48 недели), да биде дискутирана со пациентот и предложена како што е дефинирано во делот за целна популација.
 - Адјувантна имунотерапија резултира со значително продолжување на интервалот без болест но не и на преживувањето, земајќи ја предвид токсичноста од овој третман (**ннд-D**).
 - Адјувантна имунотерапија според American Joint Committee on Cancer (AJCC) не

- треба да се користи за Стадиум II и III, освен во студии (**ннд-А**).
- Адјувантната хемотерапија и хормонската терапија не се покажале од корист. Адјувантната радиотерапија со други цитокини, вклучувајќи интерлеукин, тумор вакцина и имунохемотерапија, е дискутабилна и не треба да се користи надвор од протоколите (**ннд-Д**).
 - Радиотерапија може да се примени во случај на несоодветни ресекциски рабови кога реексцизија не е можна како кај меланом на глава и врат.

ЛЕКУВАЊЕ НА ЛОКОРЕГИОНАЛНА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ (СТАДИУМ III А, В, С)

- Комплетна ресекција на позитивни регионални лимфни јазли за сите пациенти што толерираат оперативен третман (**ннд-Д**).
- Рутинска употреба на адјувантна радиотерапија по терапевтска дисекција на лимфни јазли не се препорачува (**ннд-Д**).
- Попатните метастази или неоперабилен примарен тумор на екстремитети може да се третира со изолирана перфузија со мелфалан и тумор некротизис фактор (**ннд-Д**). Овој пристап на лекување треба се ограничи на неколку искусни центри.
- Радиотерапија може да се користи ако претходниот третман не бил можен (**ннд-Д**).
- Адјувантна системска терапија по комплетна ресекција, како што е погоре споменато. Нема стандардна адјувантна терапија.

ЛЕКУВАЊЕ НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ (СТАДИУМ IV)

- Нема податоци од рандомизирани контролирани клинички трајали, кои покажуваат супериорност на системската терапија над добра супортивна нега (референца 12).
- Нема докази дека системската терапија дава значително продолжување на преживувањето.
 - **Палијативна хемотерапија** – монохемотерапија со дакарбазин, виндесин, темозоламид може да се примени кај пациенти во добра општа состојба (**ннд-Д**), инаку треба да се земе во обзир добра супортивна нега.
 - Комбинирана хемотерапија или комбинирана хемо/имунотерапија не се покажала супериорна над дакарбазин во студии во фаза III.
 - **Dacarbazine (DTIC) е монохемотерапија** од избор во стадиум IV меланом (**ннд-А**).
 - **Мултипни хемотерапевтски протоколи** со тамоксифен и интерферон алфа не го подобруваат преживувањето споредено со монотерапија со дакарбазин и не се препорачуваат вон клинички студии (**ннд-В**).
- **Хирургија на висцерални метастази** е соодветна за селектирани случаи со добар перформанс статус и со изолирана туморска манифестација.
 - Пациенти со добар перформанс статус и добар одговор на кортикостероиди, отсуство на системска болест со ЦНС болест, треба да се земат предвид за хируршка ресекција на ЦНС болеста метастази (**ннд-Д**).
- За симптоматски метастази на мозок или локализирани метастази на коски е предвидена **палијативна радиотерапија**.
 - Радиотерапија со една фракција од најмалку 8Gu е ефективна за третман на коскени метастази.
 - Палијативна радиотерапија за мозочни или коскени метастази (една фракција

8 Gy или фракционирани режими 10 x 300 cGy / 5 x 400 cGy).

- Ако хирургија не е можна, радиотерапија комбинирана со кортикостероиди може да помогне за палијација на невролошките симптоми (**ннд-D**).
- Пациенти со напреднат меланом изискуваат координиран мултипрофесионален пристап, со вклучување на специјалистички тим за палијативна нега (**ннд-B**).

ЛЕКУВАЊЕ НА РЕКУРЕНТЕН МЕЛАНОМ

- Високи дози на интерферон алфа (20 x 106MU/m²/д интравенски 5 дена, неделно 4 недели, потоа 10 x 106/m² супкутано три пати неделно, 48 недели) може да се предложи кај пациенти коишто по ресекција на кожна меланома имаат период без болест и се со висок ризик од супсеквентна рекуренција (**ннд-A, B**). Висок ризик е дефиниран како пациент со следниве клинички состојби, кој по хируршки зафат е без болест:
 - Примарен меланом со дебелина на туморот ≥ 4.0 mm или инвазија со ниво V.
 - Примарен меланом со in-transit метастази.
 - Примарен меланом со метастази во регионален лимфен јазол, кои се клинички очигледни или се детектирани со елективна дисекција на лимфен јазол.
 - Рекуренција на регионален лимфен јазол.
 - Инволвираните јазли се екцидирани, но не се знае примарниот меланом.
 - Целната популација, исто така, ги вклучува оние пациенти што би биле класифицирани според American Joint Committee on Cancer – стадиум IIB, IIC и III1.
 - **Може да се користи како адјувантен третман, со укажување на секој пациент за релативниот ризик, користа и чинењето на терапијата и неговата желба да продолжи понатаму.**
- Зависно од локализацијата, се применува: хируршки третман, изолирана перфузија, хемотерапија самостојно или во комбинација со имунотерапија и палијативна радиотерапија.

СЛЕДЕЊЕ

Следење на локализирана и локорегионална болест

- Не постои консензус за фреквенција на следењето и потребните тестови.
- Следниве препораки се проценети како адекватни од експертите на ЕСМО:
 - Пациенти со спорадичен или фамилијарен диспластичен невус синдром се со висок ризик и треба да се контролираат доживотно. Изгореници од детството или експозиција на УВ-Б зраци без заштита се дополнителен ризик-фактор.
 - Следење од 5 години за локализиран меланом, Breslou < 1.5 mm и 10 години за другите е доволно поради ретка појава на подоцнежни релапси.
 - Физикален преглед – инспекција на кожата, местото на примарниот тумор, како и регионалните лимфни јазли на секои три месеци во тек на две години и на секои 6-12 месеци.
 - Совет за избегнување на експозиција на сончева или артефициелна УВ светлина, без заштита и регуларно самопрегледување на кожата и периферните лимфни јазли.

ХЕМОТЕРАПЕВТСКИ ПРОТОКОЛИ

1. **Дакарбазин**: 850-900 mg/m² 1 ден или 250mg/m² во тек на 5 дена, во интервал од 3 недели.
2. **Виндесин**¹⁰⁹:
 - 3 mg/m² во интервал од 2 недели, 1 година, интервал од 3 недели, 6 месеци и интервал од 4 недели, 6 месеци.
 - Интравенски: q1-2 недели: 2-4 mg/m² и q3-4 недели: 1.5 mg/m²/ден x 5-7 денови како континуирана инфузија
3. **Темозоламид**¹¹⁰: 150 (од 100-200) mg/m² еднаш дневно во 5 консекутивни дена, почнувајќи од ден 1, во интервал од 4 недели (тотална доза по циклус = 750 mg/m² од 500-1000 mg/m²). Заокружување до најблиски 5 мг. Се дава со храна или на празен stomak, наутро. Давање на празен stomak (еден час пред појадок) може да ја намали наузееата.
4. **Имуноterapiја со интерферон алфа** (види табела)

Лек	Доза	Администрација
Interferon α-2b	20 милиони ИУ/м ² /ден во тек на 5 консекутивни дена во неделата, во тек на 4 недели (недели 1-4)	и.в. во 50 mL физиолошки раствор во тек на 20 минути, следено со 500 mL физиолошки раствор и.в. во тек на 1 час
Interferon α-2b	10 милиони ИУ/м ² /ден во понеделник, среда и петок во текот на неделата, во текот на 48 недели (недели 5-52)	Супкутано

Забелешка: во зависност од состојбата на пациентот и симптомите, може да се предвиди период на одмор од 2-3 недели помеѓу индукциската фаза (недели 1-4) и фазата на одржување (недели 5-52).

РЕФЕРЕНЦИ

1. National Institutes of Health Consensus Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JMA 1992;288: 1314-1319
2. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D et al. Prospective study of FDG-PET imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol 1999;17: 1508-1515
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant tumors, sixth edition. New York: Springer-Verlag 2002
4. Balch CM, Soong SJ, Smith T et al. Long term results of a prospective surgical trial comparing 2cm. versus 4cm. excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. ANN surg Oncol 2001; 8: 101-108
5. Thomas JM, Newton-Bishop J et al. Excision margins in high risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 757-766
6. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patient with melanoma of the trunk: A randomised trial. C30 melanoma Programme. Lancet 1998; 351: 793-796
7. Kirkwood JM, Strawdwrman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: The eastern Cooperative Oncology Group Trial

¹⁰⁹ Недостапно во Р. Македонија

¹¹⁰ Недостапно во Р. Македонија

- EST-1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17
8. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004; 13: 526-536
 9. Lienard D, Eggermont AM, Kooops HS et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999; 9: 491-502
 10. Middleton MR, Grob JJ, Aronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-166
 11. Slingsluff CL, Petroni GR, Yamashchikov GV et al. Immunologic and clinical outcomes of vaccination with a multiepitope melanoma peptide vaccine plus low dose interleukin-2 administered either concurrently or on a delayed schedule. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4474-4485
 12. Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 1
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma (14 референци), декември 2005, www.esmo.org**
 2. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003 Jul. 50 p. (SIGN publication; no. 72). [277 референци]**
 3. **Melanoma Disease Site Group. Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma [full report]. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2004 Jun 30. 33 p. (Practice guideline report; no. 8-1). [59 референци], ажурирано на септември 2004, <http://www.cancercares.on.ca>**
 4. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 5. Предвидено следно ажурирање во јануари 2007 г.

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ МАЛИГНИТЕ ТУМОРИ НА ЦЕНТРАЛНИ- ОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

МАЛИГНИ ГЛИОМИ

- Инциденца
- Дијагноза
- Одредување на стадиумите и проценка на ризик
- Лекување
- Рекурентна болест
- Евалуација на одговорот од терапијата
- Следење
- Цитостатска терапија-режими
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

- Инциденцата на малигните глиоми е 5-7/100.000. Малигните глиоми можат да се развијат во сите возрасти, со пик на инциденцата во петтата и шестата деценија од животот.

ДИЈАГНОЗА

- Малигните глиоми ги вклучуваат: Glioblastoma multiforme (C30¹¹¹ Gr IV), Astrocytoma anaplasticum (C30 Gr III), Oligoastrocytoma anaplasticum (C30 Gr III) и Oligodendoglioma anaplasticum (C30 Gr III). Патохистолошката дијагноза се поставува со биопсија или ресекција на туморот во согласност со ревидираната класификација според Светската Здравствена Организација.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМИТЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

- Одредувањето на стадиумот на болеста се базира врз неврорадиолошките методи за визуелизација, пожелно со НМР¹¹². За да се открие резидуалниот тумор, потребно е да се направи НМР во рок од 24 до 48 часа по операцијата. Лумбалната пункција, генерално, и прегледот на другите органи не се потребни.
- Прогностичките фактори се следниве: хистолошкиот степен на туморот, перформанс-статусот, невролошката функција, видот на операцијата (редукција или екстирпација), возраста (над или под 50 години).
- Прогнозата зависи од хистолошкиот степен на туморот (глиобластомот има најлоша прогноза, додека чистиот олигодендроглиом има најдобра прогноза). Мешаниот, анапластичен олигоастроцитом се однесува слично како анапластичниот астроцитом.

ЛЕКУВАЊЕ

- Пациентите мора да бидат следени од специјализиран, мултидисциплинарен тим. Особено треба да бидат оценети невролошката функција и перформанс-статусот.

111 World Health Organization=Светска Здравствена Организација

112 Нуклеарна, магнетна резонанца

- Хируршкиот пристап е, обично, почетен третман. Со него се обезбедува декомпресија, а во исто време се добива и ткиво за патохистолошката дијагноза. Ресекцијата на туморот има силна прогностичка вредност. Обидот за максималната, туморска ресекција останува контроверзен (**ннд-D**). Интраоперативната имплантација на облога импрегнирана со цитостатик (BCNU полимер^{113 114}) во ресекциската шуплина покажува само маргинален бенефит (**ннд-C**).
- Фракционираната, фокална радиотерапија (60Gy, 2Gyx30; или еквивалент дози/фракции) е стандардниот третман, по ресекцијата или биопсијата (**ннд-A**). Ескалирањето на дозите над 60 Gy не покажало супериорни резултати. Кај постарите пациенти или пациенти со низок перформанс-статус се препорачуваат пократки, хипофракционирани режими (пр: 3 Gy x 10).
- Адјувантната хемотерапија со прокарбазин, ломустин (CCNU¹¹⁵) и винкристин (PCV протокол) не покажа подобрување на преживувањето во проспективните, рандомизирани студии (**ннд-A**). Сепак, големи метаанализи покажале дека хемотерапијата базирана врз нитрозоуреати може да го подобри преживувањето кај селектираните пациенти (**ннд-C**).
- Во голема рандомизирана студија, конкомитантната и адјувантната хемотерапија со темозоломид¹¹⁶ покажале значително подобрување на двегодишно преживување (**ннд-A**). Сугерирано е дека терапијата базирана врз метилација на MGMT генот може да биде од корист кај селектирани пациенти (**ннд-C**).

РЕКУРЕНТНА БОЛЕСТ

- Кај пациентите со рекурентна болест, кои претходно немале примено адјувантна хемотерапија и биле со добар перформанс-статус, забележан е мал бенефит од хемотерапијата. Кај анапластичниот астроцитом, одговорот од хемотерапијата бил подобар отколку кај глиобластомот (**ннд-D**).
- Кај селектираните пациенти, преживувањето може да биде продолжено со реоперација и имплантација на полимери импрегнирани со хемотерапевтици (**ннд-C**).

Олигодендроглиоми

- Олигодендроглиомите имаат малку подобра прогноза. Супгрупата на пациенти со делеција на хромозомот 1p и 19q се чини дека има подолго преживување и подобар одговор од хемотерапијата. Сепак, денес детерминацијата на 1p/19q ГНХ¹¹⁷ не треба рутински да се извршува и не треба да има влијание врз иницијалните препораки за третман. Кај пациентите со рецидивни олигодендроглиоми треба да се земе предвид хемотерапијата (**ннд-C**).

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ ОД ТЕРАПИЈАТА

- Евалуацијата на одговорот од радиотерапијата е најдобро да се оценува со НМР, која се прави 4-8 недели по завршувањето на радиотерапијата. Понекогаш, еден артефакт, кој се должи на промените на пермеабилноста на хемато-енцефалната бариера, може да биде погрешно протолкуван како резидуум или рецидив. Ваквиот

113 Недостапно во Р. Македонија

114 BCNU=bis-chlorethyl nitrosourea

115 CCNU=1-(2-chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea

116 Недостапно во Р. Македонија

117 ГНХ=Губење на хетерозиготност

наод мора да се потврди со втора НМР, направена по 4 недели.

- Одговорот од хемотерапијата се евалуира во согласност со критериумите од Светската Здравствена Организација, но исто така мора да се направи и проценка на невролошката функција и употребата на кортикостероидите (критериум според Мекдоналд).

СЛЕДЕЊЕ

- Следењето се состои од клиничка евалуација, особено на невролошката функција, појавата на епилептичните напади или слични состојби, како и оценката за потребата од примена на кортикостероидите. **Се препорачува што порано намалување на кортикостероидите.**
- Лабораториските тестови не се индицирани, освен ако пациентот прима хемотерапија (крвна слика), кортикостероиди (гликемија) или антиепилептици (крвна слика и хепатални проби).

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА-РЕЖИМИ¹¹⁸

Адјувантен и палијативен третман на малигниот глиом и рекурентниот малиген глиом

Carmustine (BCNU):

- 150-200 mg/m² i.v. 1 ден или
- 80 mg/m² дневно i.v. 1-3 дена
- Циклусот се повторува на 6-8 недели.

Lomustine (CCNU)

- 130 mg/m² p.o. 1 ден
- Циклусот се повторува на 42 дена, вкупно 6-7 циклуса.

PCV протокол (Procarbazine, Lomustine-CCNU и Vincristine)

- Procarbazine 60mg/m² p.o. 8-21 ден (може 1-14 дена)
- Lomustine 100-110mg/m² p.o. 1 ден
- Vincristine 1,4mg/m² (max до 2mg) i.v. 8 и 29 ден (може 1 и 8 ден)
- Циклусот се повторува на секои 42 дена.

Temozolomide¹¹⁹ (адјувантен третман на малигните глиоми во тек и по радиотерапија)

Во тек на радиотерапија

- 75 mg/m²/дневно p.o. 6 недели

По радиотерапија

¹¹⁸ Протоколите се превземени од A Cancer Care Ontario Program (program in evidenced-based care); www.cancercares.on.ca; октомври 2005 г.

¹¹⁹ Недостапно во Р. Македонија

- 150-200 mg/m²/дневно р.о. 5 дена
- Циклусот се повторува на секои 28 дена, во тек на 6 месеци (по радиотерапијата).

Темозоломиде¹²⁰ (палијативен третман на рецидивниот глиом)

Со претходна хемотерапија

- 200 mg/m² дневно р.о. 1-5 дена
- (дозата од 150 mg/m² дневно може да се зголеми до 200 mg/m² дневно во вториот циклус во отсуство на токсичност)
- Циклусот се повторува на 28 дена (сè до регистрацијата на стабилизирање на заболувањето, метастатска прогресија или лимитирана токсичност).

РЕФЕРЕНЦИ

1. De Angelis LM . Medical Progress: Brain Tumors. N Engl J Med 2001; 344: 114-123
2. Stewart LA .Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 2002; 359: 1011-1018.
3. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomised trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council trial . J Clin Oncol 2001; 19: 509-518.
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group. Concomitant and adjuvant temozolamide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme . New Engl J Med 2005; 352: 987-996.
5. Hegi ME, Diserens AC, Godard S et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine -DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolamide. Clin Cancer Res 2004; 10: 1871-1874.
6. Westphal M, Hilt DC, Bortey E ae al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro-oncol 2003; 5: 79-88.
7. Young WK, Albright RE . Olson J et al. A phase II study of temozolamide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 2000; 83: 588-593.
8. Brandes AA, Tosoni A, Basso U et al. .Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolamide chemotherapy : a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO) . J.Clin Oncol 2004; 22: 4727-4734.
9. van den Bent M. Chinot OL, Cairncross JG. Recent developments in the molecular characterization and treatment of oligodendroglial tumors. Neuro-Oncol 2003; 5: 128-138
10. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al . Phase II study of first-line chemotherapy with temozolamide in recurrent oligodendroglial tumors : the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. J Clin Oncol 2003; 21: 2525-2528.
11. Macdonald DR, Cascino TL. Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II

- studies of supratentorial malignant glioma . J Clin Oncol 1990; 8:1277-1280.
12. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials . J Clin Oncol 1999; 17: 2572-2578.
 13. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme ; prognosis extent of resection, and survival. J. Neurosurg 2001; 95: 190-198.
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma; Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i64–i65; december 2004 www.esmo.org**
 2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 3. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007 г.

МЕДУЛОБЛАСТОМ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

- Општи информации
- Хистолошка класификација
- Поделба по стадиуми
- Преглед на опциите за третман
- Нетретиран медулобластом во детска возраст
- Рецидивен медулобластом во детска возраст
- Цитостатска терапија – режими
- Референци

ОПШТИ ИНФОРМАЦИИ

- Во последните декади, постигнато е значително зголемување на преживувањето на децата и адолесцентите со канцер. Децата и адолесцентите со канцер бараат редовно следење, затоа што несаканите дејства од терапијата можат да перзистираат или да се развијат месеци или години по третманот.
- Примарните тумори на мозокот се поделени во различни групи, кои заедно ги сочинуваат најчестите тумори во детството. Туморите на мозокот се класифицираат според хистологијата, но локализацијата на туморот и неговото ширење се важни фактори, кои имаат влијание врз третманот и прогнозата. Имунохистохемиските анализи, цитогенетиката и молекуларните наоди, како и мерењето на митотската активност, сè повеќе се користат во туморската дијагноза и класификација.
- Класификацијата на мозочните тумори во детска возраст е базирана не само врз хистологијата, туку исто така и врз локализацијата. Туморите, класично, се поделени на инфратенторијални, селарни или супраселарни, или лоцирани во кортексот. Најчестите инфратенторијални тумори (задна, черепна јама) ги вклучуваат следниве поттипови:
 - Церебеларни астроцитоми (најчесто пилоцитични, но исто така и фибриларен, како и помалку фреквентните со висок градус);
 - Медулобластом (примитивен, невроектодермален тумор-ПНЕТ);
 - Епендимом (целуларен, папиларен, светлоклеточен, таницитичен или

- анапластичен);
- Глиоми на мозочното стебло најчесто се дифузни, внатрешни тумори со висок градус, кои се дијагностицираат неврорадиолошки без биопсија. Фокалните, текталните и егзофитичните, цервикомедуларните тумори се најчесто тумори со низок градус;
 - Атипични, тератоидни/рабдоидни тумори.
 - Тумори што се јавуваат супратенторијално ги вклучуваат туморите што настануваат во селарната или супраселарната регија и/или во церебрум или диенцефалонот. Селарните/супраселарните тумори чинат околу 20% од сите тумори во детска возраст и ги вклучуваат следниве тумори:
 - Краниофарингеом;
 - Диенцефални глиоми (централен тумор, кој ги зафаќа хијазмата, хипоталамусот и/или таламусот), обично од низок градус, (вклучувајќи го и астроцитомот, градус 1-пилоцистичен и градус 2);
 - Гермином и негерминомски тумор.
 - Останати тумори, кои настануваат супратенторијално, се следниве:
 - Астроцитом или глиом на церебралната хемисфера со низок градус (градус 1-пилоцистичен или градус 2);
 - Малигни астроцитом со висок градус (анапластични астроцитом и глиобластома мултиформе: градус 3 или 4);
 - Мешани глиоми (низок градус или висок градус);
 - Олигодендроглиом (низок градус или висок градус);
 - ПНЕТ (вклучувајќи ги церебралниот невробластом, пинеобластом, епендимобластом);
 - Епендимом (целуларен или анапластичен);
 - Менингеоми;
 - Тумори од хориоидниот плексус (папиломи и карциноми);
 - Пинеални, паренхимски тумори (пинеоцитом или мешан пиенален-паренхимски тумор);
 - Невронални или мешани, неврнални, глијални тумори (ганглиоглиом; дезмопластичен, инфантилен ганглиоглиом; дисембриопластичен, невроепителијален тумор);
 - Метастази (ретки) од екстраневрални малигнитети.
 - **Важни општи принципи што треба да бидат земени предвид од страна на професионалците, кои се грижат за децата со тумор на мозокот, се следниве:**
 - Селектирањето на соодветната терапија може да се спроведе само ако се постави правилна дијагноза и прецизно се детерминира стадиумот на болеста.
 - Децата со примарни тумори на мозокот претставуваат голем терапевтски предизвик. За да се постигнат оптимални резултати, потребна е координирана активност од педијатриски специјалисти во областите на неврохирургијата, неврологијата, невропатологијата, радијационата онкологија, педијатриската онкологија, невро-онкологијата, рехабилитацијата, неврорадиологијата, ендокринологијата и психологијата, кои имаат искуство во грижата на пациентите со овие болести.
 - Повеќе од половина од децата дијагностицирани со тумори на мозокот ќе преживеат 5 години од дијагнозата. Во некои супгрупи на пациенти, можна е дури и поголема стапка на преживување, а можно е и излекување. Секој третман кај децата треба да биде со куративна намера. Треба да се

земат предвид долгорочните секвели од третманот, и тоа пред започнувањето на третманот.

- За повеќето деца со тумор на мозокот, оптималниот третмански режим сè уште не е детерминиран. Децата што имаат тумор на мозокот треба да се земат предвид за вклучување во клинички студии, ако се на располагање. Вакви клинички студии се водат од институции или кооперативни групи.
- Причината за повеќето детски тумори на мозокот останува непозната.

ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА

- Класификацијата на туморите на мозокот се базира врз хистопатолошка карактеристика и локализација во мозокот. Недиференцираните, невроектодермални тумори на церебелумот хистолошки се реферираат како медулобластоми, додека туморите со идентична хистологија во пинеалната регија се дијагностицираат како пинеобластоми. Кортикалните лезии се викаат централни невробластоми или примитивни, кортикални, невроектодермални тумори. Постои различна молекуларно-генетска аберација во туморските клетки на медулобластомите и супратенторијалните, примитивни, невроектодермални тумори. Номенклатурата на педијатриските тумори на мозокот е контроверзна и потенцијално збунувачка. Некои патолози го бранат ставот за отфрлање на традиционалната, морфолошки базирана класификација на медулобластомот во корист на терминологијата, која се заснова повеќе врз фенотипската карактеристика на туморот. Во таков систем на класификација, медулобластомот се реферира како примитивен, невроектодермален тумор и потоа се дели врз база на клеточната диференцијација. Најновата класификација на Светската Здравствена Организација за туморите на мозокот го задржува терминот медулобластом за недиференциран тумор на задната, черепна јама. Исто така, остануваат одделните категории за супратенторијалните, примитивните, невроектодермални тумори; епендимобластомите и пинеобластомите. Патолошката класификација на педијатриските тумори на мозокот е специјализирана област, која и понатаму еволуира. Се препорачува хистопатолошко дијагностицирање од невропатолог, кој има искуство во оваа област.

ПОДЕЛБА ПО СТАДИУМИ

Медулобластом

- Овој тумор најчесто води потекло од церебелумот. Може да се шири континуирано во церебеларните педункули, базата на четвртата комора, во 'рбетниот мозок или нагоре кон тенториумот. Ширењето може да биде и преку цереброспиналната течност, интракранијално и/или кон 'рбетниот мозок. Секој пациент со медулобластом треба да се евалуира дијагностички во целата цереброспинална регија и кога е можно, да се изврши и анализа на лумбалната цереброспинална течност за слободни, туморски клетки. Најчувствителниот метод за евалуација на субарахноидалните метастази во 'рбетниот мозок е HMP со гадолиниум. Бидејќи медулобластомот понекогаш метастазира надвор од централниот нервен систем, особено во коските, скенот на коските во корелација со графијата на коските, како и аспирациската биопсија на коскената срж, може да биде од корист кај симптоматските пациенти или кај оние пациенти со абнормална крвна слика при дијагнозата.

Цереброспиналните анастомози за време на хируршкиот третман не покажале зголемен ризик за лептоменингеален релапс. Најчесто користен систем на поделба по стадиуми е оној што го оценува туморот според интраоперативната евалуација на неговата големина и екстензија, поеднакво како и присуството на метастатска болест. Сега се користат алтернативни, постоперативни системи за одредување на стадиумите, кои се базираат врз хируршката импресија и постоперативните студии, реализирани врз радиолошките методи на визуелизација. Пациентите со дисеминирана болест во текот на дијагнозата најчесто се со највисок ризик за релапс на болеста. Останатите фактори што придонесуваат за лош исход се: ниската возраст при дијагнозата, зафаќањето на мозочното стебло, суптоталната ресекција и тумори што не припаѓаат на задната черепна јама. Прогностичкото значење на зафаќањето на мозочното стебло сè уште се дебатира. Овие прогностички варијабли треба да се евалуираат во контекст на применетиот третман.

- Туморските, биолошки маркери се асоцирани со прогнозата, но не сите извештаи конзистентно ја идентификуваат прогностичката сигнификантност за истите маркери. Јадрената експресија на p53 и прекин на p53/ARF туморските супресори, како и HER2/ErbB2 експресија, се асоцирани со лоша прогноза. Амплификацијата и пре-експресираноста на MYC/CC/MYC/N е асоцирана со лоша прогноза, која е спомната во некои студии, а кај некои не е. Контроверзно е дека TrkC mRNA или протеинската експресија е поврзана со поволна прогноза, но не универзално. Профилирање на генската експресија може исто така да придонесе за прогностички информации, кои се независни од клиничките варијабли. Не постои консензус за тоа како биолошките карактеристики треба да се применат директно во одлуката за третман. Студиите што се во тек бараат податоци кои што ќе дозволат валидна класификација на факторите на ризик, базирани врз биолошките карактеристики.
- Две главни групи на категории на ризик се дефинирани според клинички критериуми и денес се користат:
 - **Среден ризик:** деца постари од 3 години со тумор во задната черепна јама, туморот е целосно или речиси целосно (<1,5cm резидуална болест) ресециран, без дисеминација;
 - **Висок ризик:** деца на 3-годишна возраст или помали или со метастатска болест и/или суптотална ресекција (>1,5cm резидуална болест) и/или локализација надвор од задната черепна јама.

ПРЕГЛЕД НА ОПЦИИТЕ ЗА ТРЕТМАН

- Подобрувањето на стапката на преживување кај пациентите со малигноми во детска возраст е резултат од клиничките студии што се обиделе да ги подобрат достапните, прифатени терапии. Клиничките студии во педијатријата се дизајнирани да ги компарираат новите терапии со терапиите што денес се прифатени како стандард. Овие компарации можат да се направат со рандомизирани студии на два третмански режима или со евалуирање на еден нов третмански режим и компарација на резултатите со тие претходно, добиени со постојните терапии.
- Поради тоа што малигномите во детството се ретки, сите пациенти со тумори на мозокот треба да се земат предвид за вклучување во клиничките студии. За да се одреди и имплементира оптималниот третман, потребно е вклучување на мултидисциплинарен тим на онколошки специјалисти, кои имаат искуство во третманот на мозочните тумори во детска возраст. Двете методи, и хируршкиот и радиотерапевтскиот третман на педијатриските тумори на мозок, технички се многу софисти-

цирани и треба да се спроведуваат во центри што имаат искуство во оваа област, за да се постигнат оптимални резултати. Помалку оптимални техники можат да резултираат со неуспех на спојување на мозочните и 'рбетните радијациски полиња или во регијата на крибриформната плоча. Поради тоа, пациентите треба да се третираат во центри со искуство во оваа терапија.

- Во минатото, третманот го вклучувал хируршкиот метод со радиотерапијата. Постои доказ којшто сугерира дека поекстензивната хируршка ресекција е поврзана со зголемена стапка на преживување, посебно кај деца со недисеминирана болест во задната мозочна јама за време на дијагнозата. Се покажало дека хемотерапијата е активна кај пациентите со медулобластом. Проспективни, рандомизирани студии, како и големи студии на еден режим, сугерираат дека адјувантна хемотерапија дадена за време и по радиотерапијата го подобрува целокупното преживување, кај групата пациенти со помалку поволни прогностички фактори, за што постојат верни резултати за улогата на хемотерапијата кај медулобластомите. Децата помлади од 3 години имаат посебна чувствителност кон несаканите ефекти на радијацијата врз развојот на мозокот. Често се забележуваат ефекти на намален раст и невролошки развој, особено кај помалите деца. Поради ова, улогата на хемотерапијата во одложувањето на администрацијата на радијациската терапија е во клиничко испитување. Прелиминарните резултати сугерираат дека хемотерапијата може да служи за одложување, а понекогаш и за избегнување на потребата за радијациска терапија кај децата со медулобластоми. Следењето е дел од тековните студии за медулобластомите. Секундарните тумори се дијагностицирани со поголеми стапки кај пациентите со долгорочно преживување. Долгорочното справување со овие пациенти е комплексно и бара мултидисциплинарен пристап.

НЕТРЕТИРАН МЕДУЛОБЛАСТОМ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

- Внимателната евалуација за одредување на целосното ширење на болеста треба да претходи на третманот кај медулобластомот. Хируршки треба да се направи обид за максимална туморска редуција. Децата без дисеминација на болеста при дијагнозата имаат подобро преживување, ако постои минимална резидуална болест по хируршкиот третман. Треба да се спроведат постоперативни студии, за да се одреди дали пациентот има висок ризик за релапс. Пациентите со метастази или сигнификантен локален резидуален тумор треба да се земат предвид за висок ризик релапс и треба да се третираат во протокол, специјално дизајниран за нив.

Опции за третман

- Опции за третман опишани според групирање на ризикот:
 - **Среден ризик:**
 - Традиционалниот постхируршки третман за овие пациенти е радиотерапијата од 5400 до 5580 cGy на задната, черепна јама и приближно 3600 cGy на целиот мозок и на 'рбетниот мозок. Стандардниот буст на медулобластомот ја опфаќа целата задна черепна јама. Податоците добиени од моделите на неуспех сугерираат дека бустот на лежиштето на туморот е еднакво ефективен, а со намалена токсичност. Минималната доза на радиотерапијата за контрола на болеста е сè уште непозната. Обидите да се намали краниоспиналната радиотерапија на 2340 cGy без хемотерапија резултираа со зголемена инциденца на изолирани, лептоменингеални релапс

си. Намалувањето на дозата на невроаксисот (2340 cGy), во комбинација со хемотерапија, покажало контрола на болеста кај 80% од пациентите и придонело за намалување на сериозноста на неврокогнитивните секвели. Пациентите со долго преживување, кои биле пред пубертет за време на дијагнозата, се со голем ризик за недоволен раст поради хипоталамичната засегнатост. Кај овие пациенти, внесот на терапија со хормонот на раст не покажал зголемување на веројатноста за релапс на болеста.

- Третмански опции што се под клиничка евалуација¹²¹.
- **Висок ризик:**
 - Кај пациентите со висок ризик, додавањето на хемотерапијата ја подобрува должината на преживување без знаци на болеста. Некои студии покажале дека приближно 50-60% од пациентите ќе искусат долгорочна контрола на болеста. Ова се пациенти коишто за време на дијагнозата имаат локално екстензивен, а понекогаш и неоперабилен тумор во задната черепна јама и/или метастатска болест во или надвор од ЦНС. Ајдувантната хемотерапија го подобрува преживувањето без знаци на прогресија на болеста кај овие пациенти со висок ризик за време на дијагнозата. Ваквите пациенти треба да се земат предвид за вклучување во клиничка студија. Пациентите со долго преживување, кои биле пред пубертет за време на дијагнозата, се со голем ризик за недоволен раст поради хипоталамичната засегнатост. Кај овие пациенти употребата на терапија со хормонот на раст не покажала зголемување на веројатноста за релапс на болеста.
 - **Деца помлади од 3 години:**
 - Некои пациенти помлади од 3 години со новодијагностициран медулобластом ќе одговорат, барем парцијално, на хемотерапијата. Останатите пациенти, особено оние со минимална постоперативна резидуална болест, можат да имаат долготраен одговор. Децата третирани само со хемотерапија можат да имаат подобри неврокогнитивни резултати, отколку оние третирани со радиотерапија, со или без хемотерапија. Поради ова, кај пациентите помлади од 3 години треба да се земе предвид вклучувањето во студии што користат хемотерапија за одложување, модифицирање или можно избегнување на потребата за радиотерапија. Високодозната хемотерапија со автологна трансплантација на коскената срж, следено со фокална радиотерапија, е користена со делумен успех кај млади деца со локален рецидив, по неуспехот на примарната хемотерапија. Иако хемотерапијата се користи за да се превенира невролошкото оштетување на мозокот, предизвикано од радиотерапија кај многу млади пациенти, невролошките дефицити можат да се појават во детството пред иницијалната терапија, со појава на прогресивно невролошко оштетување за време на терапијата.
 - Третмански опции што се под клиничка евалуација¹²².

121 Студија во тек: Детската, онколошка група (COG) ја координира фазата III од студијата COG-ACBS0331, рандомизирајќи ги децата помеѓу 3 и 8 години, да примат 1800cGy и 2400cGy крианоспинална радијација, воедно ги рандомизира децата помеѓу 3 и 21 години да примат конформална радиотерапија на лежиштето на туморот или радиотерапија во задната, черепна јама. Во оваа студија децата примаат неделно Vincristine за време на радиотерапијата и Lomustine, Vincristine, Cisplatinе, Etopozide и Cyclophosphamide по радиотерапијата

122 Студија во тек: COG ја спроведува фазата II од студијата за третирање на деца на возраст помеѓу 8 месеци и 3 години со недисеминиран медулобластом, со 4 курса на Cisplatinе, Vincristine, Lomustine и Etopozide, следен со хируршки третман и постхемотераписка, конформална радиотерапија на примарниот локус

РЕЦИДИВЕН МЕДУЛОБЛАСТОМ ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

- Рецидивите не се ретки и можат да се развијат многу години по иницијалниот третман. Болеста може да рецидивира на местото на примарниот тумор или да дојде до дисеминација преку цереброспиналната течност. Околу 60% од пациентите со локализирана болест за време на дијагнозата ќе добијат дисемирирана болест при релапс, и покрај реализираните 3600 cGy од радиотерапијата. Релапс надвор од ЦНС може да се јави, но ретко (1-2%), и тоа кај пациентите што биле третирани само со радиотерапија. Системските релапси се ретки, но можат да се појават. Релапсот мора да биде потврден со биопсија, бидејќи се можни други ентитети како секундарен тумор или некроза на мозокот како последица на зрачењето.
- Потребата од повторен хируршки третман мора да биде индивидуализирана според иницијалниот тип на туморот, времето на релапсот и клиничката слика.
- Рецидивите што се јавуваат по зрачната терапија можат да бидат третирани со хемотерапија, која вклучува: Vincristine, Cyclophosphamide, Cysplatine, Carboplatine, Lomustine и Etoposide. И ако се добива одговор кај повеќе од 50% од пациентите, долгорочното следење на болеста е ретко. Влезот во студиите, со нови терапевтски пристапи, каде што се вклучени високи дози на хемотерапевтици и спасување на соодветните клетки од мозочното стебло во периодот на релапсот, по зрачната терапија или зрачната терапија и хемотерапијата, би требало да се препорача.

ЦИТОСТАТСКА ТЕРАПИЈА–РЕЖИМИ¹²³

Адјувантна хемотерапија, по спроведен хируршки третман кај деца од 3 до 16 г.

- Во текот на првите 28 дена, по хируршкиот третман се започнува со хемотерапија, во интервал од 3 недели, во наизменични циклуси на првата и втората комбинација, вкупно 4 циклуси.

Vincristine 1,5mg/m² i.v. 1, 7 и 14 ден (10 недели)

Etoposide¹²⁴ 100mg/m² i.v. 1, 2 и 3 ден

Carboplatin 500mg/m² i.v. 1 и 2 ден

Vincristine 1,5mg/m² i.v. 1, 7 и 14 ден (само 1 ден за четвртиот циклус)

Etoposide 100mg/m² i.v. 1, 2 и 3 ден

Cyclophosphamide 1,5gr/m² i.v. 1 ден

Uromitexan¹²⁵ (Mesna) 750mg/m² i.v. (15 минути пред и 4 и 8 часа по cyclophosphamide)

- Радиотерапијата започнува веднаш по последниот хемотерапевтски циклус.
- Следење по радиотерапијата: на секои 6 месеци во првата година, на секои 3 месеци во втората година, на секои 4 месеци во третата година, а потоа на секои 6 месеци.

123 Референца 34

124 Недостапно во Р. Македонија

125 Недостапно во Р. Македонија

РЕФЕРЕНЦИ

1. Strother DR, Poplack IF, Fisher PG, et al.: Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002, pp 751-824
2. Pollack IF: Brain tumors in children. *N Engl J Med* 331 (22): 1500-7, 1994.
3. Cohen ME, Duffner PK, eds.: Brain Tumors in Children: Principles of Diagnosis and Treatment. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994
4. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.
5. Kuijten RR, Bunin GR: Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2 (3): 277-88, 1993 May-Jun.
6. Kuijten RR, Strom SS, Rorke LB, et al.: Family history of cancer and seizures in young children with brain tumors: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control* 4 (5): 455-64, 1993.
7. Russo C, Pellarin M, Tingby O, et al.: Comparative genomic hybridization in patients with supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 86 (2): 331-9, 1999.
8. Nicholson JC, Ross FM, Kohler JA, et al.: Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. *Br J Cancer* 80 (9): 1322-31, 1999.
9. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al.: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415 (6870): 436-42, 2002.
10. Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42 (1): 1-15, 1983.
11. Gilles FH: Classifications of childhood brain tumors. *Cancer* 56 (7 Suppl): 1850-7, 1985.
12. Dehner LP: Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab Med* 110 (11): 997-1005, 1986.
13. Kleihues P, Cavenee WK, eds.: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000
14. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994
15. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, et al.: Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 17 (10): 3234-7, 1999.
16. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al.: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38 (2): 265-71, 1996.
17. Yao MS, Mehta MP, Boyett JM, et al.: The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: a phase III study in a high-risk patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (3): 469-76, 1997.
18. Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with poor-risk medulloblastoma: a preliminary report. *Ann Neurol* 24 (4): 503-8, 1988.
19. Ray A, Ho M, Ma J, et al.: A clinicobiological model predicting survival in medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 10 (22): 7613-20, 2004.

20. Frank AJ, Hernan R, Hollander A, et al.: The TP53-ARF tumor suppressor pathway is frequently disrupted in large/cell anaplastic medulloblastoma. *Brain Res Mol Brain Res* 121 (1-2): 137-40, 2004.
21. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, et al.: Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22 (6): 984-93, 2004.
22. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al.: MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 7 (8): 2425-33, 2001.
23. Aldosari N, Bigner SH, Burger PC, et al.: MYCC and MYCN oncogene amplification in medulloblastoma. A fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections from the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* 126 (5): 540-4, 2002.
24. Herms J, Neidt I, Lüscher B, et al.: C-MYC expression in medulloblastoma and its prognostic value. *Int J Cancer* 89 (5): 395-402, 2000.
25. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, et al.: Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res* 10 (16): 5482-93, 2004.
26. Eberhart CG, Kratz J, Wang Y, et al.: Histopathological and molecular prognostic markers in medulloblastoma: c-myc, N-myc, TrkC, and anaplasia. *J Neuropathol Exp Neurol* 63 (5): 441-9, 2004.
27. Grotzer MA, Janss AJ, Fung K, et al.: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 18 (5): 1027-35, 2000.
28. Fernandez-Teijeiro A, Betensky RA, Sturla LM, et al.: Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastomas. *J Clin Oncol* 22 (6): 994-8, 2004.
29. Fisher PG, Burger PC, Eberhart CG: Biologic risk stratification of medulloblastoma: the real time is now. *J Clin Oncol* 22 (6): 971-4, 2004.
30. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, et al.: Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (2): 435-9, 1999.
31. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328 (24): 1725-31, 1993.
32. Ater JL, van Eys J, Woo SY, et al.: MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children. *J Neurooncol* 32 (3): 243-52, 1997.
33. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al.: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81 (5): 690-8, 1994.
34. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al.: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21 (8): 1581-91, 2003.
35. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, et al.: A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg* 70 (5): 707-13, 1989.
36. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, et al.: Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg* 80 (6): 1004-10, 1994.
37. Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al.: Intellectual outcome after reduced-dose radiation

- therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 19 (15): 3470-6, 2001.
38. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al.: Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17 (12): 3720-8, 1999.
 39. Mason WP, Grovas A, Halpern S, et al.: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16 (1): 210-21, 1998.
 40. Torres CF, Rebsamen S, Silber JH, et al.: Surveillance scanning of children with medulloblastoma. *N Engl J Med* 330 (13): 892-5, 1994.
 41. Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, et al.: Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg* 99 (2): 280-6, 2003.
 42. Jenkin D: Long-term survival of children with brain tumors. *Oncology (Huntingt)* 10 (5): 715-9; discussion 720, 722, 728, 1996.
 43. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA: Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 8 (6): 865-71, 1997.
 44. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, et al.: Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 23(7): 431-436, 2001
 45. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al.: Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38 (2): 265-71, 1996.
 46. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al.: The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72 (4): 572-82, 1990.
 47. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al.: Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 12 (8): 1607-15, 1994.
 48. Fukunaga-Johnson N, Lee JH, Sandler HM, et al.: Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (1): 143-6, 1998.
 49. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al.: Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (3): 599-605, 2002.
 50. Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, Marsh R, et al.: The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41 (1): 77-82, 1998.
 51. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al.: Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 18 (16): 3004-11, 2000.
 52. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al.: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17 (7): 2127-36, 1999.
 53. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, et al.: Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 23 (21): 4726-34, 2005.

54. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al.: Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 19 (2): 480-7, 2001.
55. Michalski JM, Children's Oncology Group: Phase III Randomized Adjuvant Study of Standard-Dose Versus Reduced-Dose Craniospinal Radiotherapy and Posterior Fossa Boost Versus Tumor Bed Boost Radiotherapy in Combination With Chemotherapy Comprising Vincristine, Cisplatin, Lomustine, and Cyclophosphamide in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Standard-Risk Medulloblastoma, COG-ACNS0331, Clinical trial, Active.
56. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al.: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81 (5): 690-8, 1994.
57. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328 (24): 1725-31, 1993.
58. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al.: The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncol* 1 (2): 152-61, 1999.
59. Copeland DR, deMoor C, Moore BD 3rd, et al.: Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 17 (11): 3476-86, 1999.
60. Mulhern RK, Horowitz ME, Kovnar EH, et al.: Neurodevelopmental status of infants and young children treated for brain tumors with preirradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 7 (11): 1660-6, 1989.
61. Jenkin D, Greenberg M, Hoffman H, et al.: Brain tumors in children: long-term survival after radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (3): 445-51, 1995.
62. Cangir A, van Eys J, Berry DH, et al.: Combination chemotherapy with MOPP in children with recurrent brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 4 (3): 253-61, 1978.
63. Friedman HS, Oakes WJ: The chemotherapy of posterior fossa tumors in childhood. *J Neurooncol* 5 (3): 217-29, 1987.
64. Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al.: Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 29 (1): 28-32, 1997.
65. Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al.: Carboplatin in childhood brain tumors. A Children's Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer* 66 (12): 2465-9, 1990.
66. Gentet JC, Doz F, Bouffet E, et al.: Carboplatin and VP 16 in medulloblastoma: a phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Pediatr Oncol* 23 (5): 422-7, 1994.
67. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al.: High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 16 (1): 222-8, 1998.

1. NCI PDQ, Childhood Medulloblastoma; 19.12.2005; www.cancer.gov
2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
3. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007 г.

МЕТАСТАЗИ НА МОЗОКОТ

- ▶ Третман на пациентите со единечна метастаза
- ▶ Третман на пациентите со мултипли метастази
- ▶ Референци

ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО ЕДИНЕЧНА МЕТАСТАЗА

- Околу 10-20% од пациентите имаат единечна метастаза. Проширеноста на екстракранијалната болест може да влијае врз последователниот третман на лезиите на мозокот. Во случај на проширена системска болест, со хируршкиот третман се обезбедува мал бенефит на вкупното преживување. Кај пациентите со минимална екстракранијална болест, треба да се примени комбиниран модалитет на третман. Во рандомизирана студија, овој пристап покажа дека пациентите што примиле радиотерапија на целиот мозок (РЦМ) по ресекција имаат помала веројатност за релапс во мозокот и значително помалку изгледи за смртен исход од невролошки причини, но вкупното преживување беше исто. Радиотерапевтската, онколошка група (RTOG) направила рандомизирана студија кај пациенти со 1 до 3 метастази и со максимален дијаметар од 4 cm третирани со РЦМ, со или без стереотактична, дополнителна доза. Кај пациентите со единечна метастаза, групата пациенти третирана со комбиниран третман имала предност во преживувањето за 2,5 месеци, но истото не е постигнато кај пациентите со мултипли лезии. Локалната контрола била значително подобра кај оние третирани со комбинирана терапија (**ннд-В**).

ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО МУЛТИПНИ МЕТАСТАЗИ

- Пациентите со мултипли метастази на мозокот се третираат со РЦМ. Хируршкиот третман е резервиран за поголемите, симптоматски лезии или за обезбедување ткиво кај пациентите со непознато примарно жариште. Стереотактичната радиохирургија во комбинација со РЦМ била оценета и покажала добра локална контрола, но средното преживување не било засегнато. Преживувањето било детерминирано од проширеноста на екстракранијалната болест. Била користена стереотактична радиохирургија, како единствен модалитет; но треба да бидат направени рандомизирани студии, кои ќе го компарираат овој модалитет со комбиниран модалитет на третман. Една студија на RTOG ги рандомизирала пациентите со 1 до 3 метастази, со максимален дијаметар од 4 cm, со или без стереотактична, дополнителна доза. Кај пациентите со единечна метастаза, групата пациенти третирана со комбиниран третман имала предност во преживувањето за 2,5 месеци, но истото не е постигнато кај пациентите со мултипли лезии. Локалната контрола била значително подобра кај оние третирани со комбинирана терапија (**ннд-В**).
- За метастазите на мозокот од карциномот на дојката; на дебелото црево; немикроцелуларниот белодробен карцином; микроцелуларниот белодробен карцином и карциномот на тестис; повикај се на упатствата за споменатите локализации.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 280 (17): 1485-9, 1998.
 2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al.: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 363 (9422): 1665-72, 2004.
 3. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45 (2): 427-34, 1999.
 4. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, et al.: Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. Cancer 100 (8): 1705-11, 2004.
1. NCI PDQ, Adult Brain Tumors, Metastatic Brain Tumors, 19.10.2005; www.cancer.gov.
 2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 3. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007г.

ПРОФИЛАКСА НА НАУЗЕА И ВОМИТУС ИНДУЦИРАНИ ОД ХЕМОТЕРАПИЈА

- Дефиниција
- Други причини што треба да се земат предвид кај наузеата и vomitusот
- Антиеметици
- Третман
- Референци

ДЕФИНИЦИЈА

- Акутна наузеа и vomitus: започнува до 24 часа по хемотерапијата.
- Задоцнета наузеа и vomitus: започнува подоцна од 24 часа по хемотерапијата.
- Антиципаторна наузеа и vomitus: започнува неколку денови или часови пред хемотерапијата.

ДРУГИ ПРИЧИНИ ШТО ТРЕБА ДА СЕ ЗЕМАТ ПРЕДВИД КАЈ НАУЗЕАТА И ВОМИТУСОТ

- Радиотерапија, радиосензитајзери, инфекција, метаболички болести, нарушување на електролитниот баланс, констипација, гастроинтестинална опструкција, синдром на кахексија, метастази (мозок, црн дроб, коски), паранеоплазија, останати еметогени лекаства (на пр.: опоици, антибиотици, антимиотици, амифостин) и психолошки причини. Релативниот, еметоген потенцијал на хемотерапевтските агенси е прикажан на табела 1.

Табела 1. Релативен, еметоген потенцијал на хемотерапевтските агенси (доколку не се користи антиеметска профилакса)

Релативен, еметоген потенцијал	Хемотерапевтски агенси
Висок (еметски ризик 90% или повеќе)	Интравенски агенси <ul style="list-style-type: none"> • cisplatin • меклоретамин • стрептозоцин • кармустин • циклофосфамид > 1500 mg/m² • дакарбазин Орални агенси <ul style="list-style-type: none"> • хексаметилмеланин • прокарбазин
Умерен (еметски ризик 30-90%)	Интравенски агенси <ul style="list-style-type: none"> • оксалиплатин • цитарабин > 1 g/m² • карбоплатин • ifosfamide • циклофосфамид < 1500 mg/m² • doxorubicin • epirubicin • даунорубицин • идарубицин • иринотекан Орални агенси <ul style="list-style-type: none"> • циклофосфамид • етопозид • темозоломид • винорелбин • иматиниб
Низок (еметски ризик 10-30%)	Интравенски агенси <ul style="list-style-type: none"> • топотекан • гемцитабин • липозомален doxorubicin • митоксантрон • доцатаксел • паклитаксел • етопозид • тенипозид • пеметрексад • methotrexate • митомицин • флуороурацил • цитарабин < 100 mg/m² • бортезомиб • цетуксимаб • трастузумаб Орални агенси <ul style="list-style-type: none"> • капецитабин • флударабин
Минимален (еметски ризик помал од 10%)	Интравенски агенси <ul style="list-style-type: none"> • блеомицин • бисулфан (не за високодозна хемотерапија) • 2-хлородооксиаденозин • флударабин • винкристин • винбластин • винорелбин • бевацузумаб Орални агенси <ul style="list-style-type: none"> • хпорамбуцил • хидроксиуреа • Л-фениланин мустард • 6-тиогванин • methotrexate • gefitinib

АНТИЕМЕТИЦИ

- 5-хидрокситрипамин тип 3 рецептор (5ХТ3) (серотонин) антагонистите, кортикостероидите и апрепитантот обично се даваат еднаш дневно.
- За задоцнетата емеза, кортикостероидите се даваат двапати дневно.
- Антагонистите на допаминот се даваат 3-4 пати дневно.
- За рутинска употреба се препорачуваат оралните дози (**ннд-А**).
- Палоносетронот е достапен само во интравенска форма.
- Препаратите од иста група имаат компарабилна ефикасност (**ннд-А**).
- Антиеметските лекови и нивните шеми на апликација се дадени во табела 2.

Табела 2. Антиеметици и шема на давање

Антиеметик	Орална доза (mg)
Антагонисти на серотонинот (еднаш дневно)	
ондасетрон ¹³⁰	16-24
гранисетрон ¹³¹	2
трописетрон	5
доласетрон	100
палоносетрон	0,25 mg и.в. (не постои орална форма)
Антагонисти на допаминот (3-4 пати дневно)	
метоклопрамид	20-30
прохлорперазин	10-20
домперидон ¹³²	20
метопимазин ¹³³	15-30
Кортикостероиди (еднаш дневно)	
дексаметазон ¹³⁴	20
преднизолон	100-150
метилпреднизолон	100
Неурокинин антагонисти (еднаш дневно)	
апрепитант ^{135 136}	125 mg ден 1, потоа 80 mg ден 2 и 3 по хемотерапијата
Останати (1-4 пати дневно)	
лоразепам	1-2

126 Интравенската доза на ондасетронот е 8 mg

127 Интравенската доза на гранисетронот е 1 mg

128 Не е за интравенска употреба

129 Интравенска администрација само преку континуирана инфузија

130 Дозата е базирана на докази само кај дексаметазонот. За емеза индуцирана од cisplatin, единечна доза од 20mg, а за циклофосфамид/антрациклини базирана хемотерапија се препорачува единечна, интравенска доза од 8mg, првиот ден по хемотерапијата. Се препорачуваат кортикостероиди два пати дневно за задоцнета емеза

131 Апрепитантот се метаболизира преку CYP3A4, така што, различни лекарства можат да имаат влијание врз неговиот метаболизам. Кога се комбинираат кортикостероиди со апрепитантот, дозата на кортикостероидите треба да биде редуцирана за 50%

132 Недостапно во Р. Македонија

Табела 3. Акутна наузеа и vomitus

Еметоген потенцијал	Антиеметици
Висок	серотонин антагонисти+кортикостероиди+апрепитант (ннд-А)
Умерен ¹³⁷	серотонин антагонисти+кортикостероиди (ннд-А)
Низок	единечен агенс како на пр. кортикостероиди (ннд-Д)
Минимален	нема рутинска профилакса (ннд-Д)

Табела 4. Задоцнета наузеа и vomitus

Еметоген потенцијал	Антиеметици
Висок	кортикостероиди+апрепитант (ннд-А)
Умерен ¹³⁸	кортикостероиди (ннд-А) или серотонин антагонисти (ннд-С)
Низок	нема рутинска профилакса
Минимален	нема рутинска профилакса

Табела 5. Препораки за специфични проблеми

Повеќекратна дневна хемотерапија	Како акутна НВ ¹³⁹ во деновите за хемотерапија Како задоцнета НВ 1-2 дена по хемотерапијата Апрепитантот и палоносетронот сè уште не се испитани во овие режими (ннд-А)
Рефрактерна наузеа и vomitus	Да се додаде антагонист на допаминот на антагонистот на серотонинот и кортикостероиди (ннд-Д)
Антиципаторна наузеа и vomitus	Лоразепам или слични лекарства Бихејвиориски техники (ннд-Д)
Високодозна хемотерапија	Кортикостероиди, серотонин и антагонисти на допаминот во целосни дози, интравенски (ннд-Д)

ТРЕТМАН

- Антиеметиците се даваат профилактички 30-60 минути пред почетокот на хемотерапијата. Доколку пациентот има наузеа и vomitus, лекарствата треба да се аплицираат интравенски. Дадените препораки се за хемотерапија-наивни пациенти. Кај пациентите кај кои се јавиле наузеа и vomitus, во тек на претходниот хемотерапевтски циклус, антиеметската терапија треба да се индивидуализира. Во табела 3 се наведени нивоата на еметогиениот потенцијал и потребната антиеметска терапија за акутната наузеа и vomitus; во табела 4 – за задоцнетата наузеа и vomitus и во табела 5 се опишани специфичните проблеми.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Anti-emetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811–819.
2. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for guidelines for the use of anti-emetics: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971–

¹³³ Оралните агенси имаат најнизок еметски ризик. Еден антиеметик, најчесто, е доволен за профилакса. Кај пациентите кои примаат дневен иматиниб, антиеметиците треба да се даваат по потреба

¹³⁴ Оралните агенси, ретко, индуцираат задоцнета наузеа и vomitus. Не е потребна рутинска профилакса по првиот ден.

¹³⁵ НВ=Наузеа и vomitus

- 2994.
3. Anti-emetic Resource Center at <http://www.mascc.org> (date last accessed 28 February 2005).
 4. Navari RM. Role of neurokinin-1 receptor antagonists in chemotherapy-induced emesis: summary of clinical trials. *Cancer Invest* 2004; 22: 569–576.
1. **ESMO Minimum Clinical Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV); *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i77–i79, 2005; December 2004; www.esmo.org**
 2. Упатството треба да се ажурира еднаш годишно.
 3. Предвидено следно ажурирање до јануари 2007 г.

