

SAVREMENI PRISTUPI U LEČENJU MALIGNIH TUMORA NAZOFARINKSA

Miodrag Mitić, Zoran Dimić, Mila Bojanović, Božidar Petrović i Bojan Marinković

Sprovedena je retrospektivna studija koja obuhvata vremenski period januar 1996 - 2001. godine sa ciljem da se utvrdi učestalost malignih tumora epi(nazo)farinksa među malignomima otorinolaringološke regije, da se ukaže na dužinu tzv. izgubljenog vremena, na teškoće u postavljanju ispravne kliničke i patohistološke dijagnoze i primeni adekvatnog lečenja.

U ovom petogodišnjem periodu bilo je ukupno 327 malignih tumora ORL regije, od čega epifarinksu pripada 28 ili 8,5%. Obolevale su osobe oba pola i to uglavnom između 45 i 55 godine života. Dominantni simptomi su auralni, nazalni i pojava uvećanih limfonodusa na vratu. Prema međunarodnoj klasifikaciji, maligni tumori epifarinksa najčešće su bili po tipu T₂N₂-M(0). U lečenju je primenjena kombinovana terapija i to prvenstveno radio i hemioterapija.

Prognoza malignih tumora epifarinksa je relativno loša.

Trogodišnje preživljavanje naših bolesnika je 43%. *Acta Medica Medianae* 2003;42 (3): 69-71.

Ključne reči: maligni tumori epifarinksa, izgubljeno vreme, radio i hemioterapija

Klinika za bolesti uva, nosa i grla Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Miodrag Mitić
Klinika za bolesti uva, nosa i grla Kliničkog centra
Brace Taskovic 52, 18000Niš
Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/530-674

Uvod

Maligni tumori epifarinksa prisutni su kod osoba oba pola i to uglavnom u mlađem i srednjem životnom dobu. Kako su u tom dobu i muškarci i žene radno i fertilno sposobni, zato maligni tumori epifarinksa predstavljaju veliki problem u onkologiji (1, 2, 3, 4, 5). Drugi problem je u dužini tzv. izgubljenog vremena (vreme koje protekne od prvih simptoma do postavljanja prave dijagnoze) koje je kod malignih tumora epifarinksa jako veliko. To se objašnjava karakterističnim položajem nosnog sprata ždrebla i njegovim topografsko-anatomskim odnosom sa endokranijumom, orbitom i srednjim uvom. Najveća učestalost obolevanja od malignih tumora epifarinksa je u zemljama jugoistočne Azije (1). Sa etiološkog aspekta, prvo mesto u nastajanju malignih tumora epifarinksa zauzima Epštajn-Barov virus.

Najčešća lokalizacija tumora je na lateralnom zidu i krovu epifarinksa.

Cilj našeg rada je da ukažemo na učestalost malignih tumora epifarinksa među malignim tumorima otorinolaringološke regije, dužinu izgubljenog vremena, teškoće u postavljanju prave dijagnoze i na kompleksnost njihovog lečenja.

Bolesnici i metode

Na sva pitanja pokušali smo da odgovorimo retrospektivnom studijom koja obuhvata period januar 1996 -januar 2001. na ORL klinici u Nišu (tabela 1).

Tabela 1. Raspodela malignih tumora otorinolaringološke regije po lokalizaciji primarnog tumora

Lokalizacija	n	%
Larinks	198	60,55
Hipofarinks	33	10,09
Epifarinks	28	8,56
Tonzila i nepce	15	4,59
Jezik i pod usne duplje	32	9,79
Submandibularna žlezda	5	1,53
Glandula tireoideja	4	1,22
Paranasalne šupljine	6	1,83
Usne	2	0,62
Glandula parotis	4	1,22
Svega	327	100,00

Kada se postavi pitanje prvih i najčešćih simptoma koji su dovodili bolesnika lekaru onda su to:

Nazalni - (purulentno-hemoragična sekrecija iz nosa sa otežanim disanjem na nos) tada je tumor pretežno lokalizovan na prednjem zidu nazofarinksa.

Auralni - (jednostrana naglupost sa zujanjem u uvu) - tumor lokalizovan na jednom od lateralnih zidova.

Uvećani limfonodusi vrata-to je praktično prvi i jedini simptom.

Sa aspekta međunarodne TMN klasifikacije najviše bolesnika je bilo u $T_2N_{2-3}M_0$ stadijumu.

Dominantno mesto u lokalizaciji tumora pripada lateralnom zidu i svodu epi(nazo)farinksa.

Sa patohistološkog aspekta radilo se o planocelularnom karcinomu, anaplastičnom karcinomu i tzv. UCNT (nediferentovani nazofaringealni karcinom). Dijagnozu smo postavljali: anamnezom, opštim kliničkim pregledom sa Color Doppler-om krvnih sudova vrata, CT-om nazofarinksa i paranazalnih šupljina i epifaringoskopijom sa biopsijom.

U planiranju lečenja rukovodili smo se lokalizacijom i veličinom maligne lezije, njenom lokalnom i regionalnom proširenošću, stepenom histološke malignosti, prisutnošću eventualnih udaljenih metastaza i opštim stanjem bolesnika.

Definitivnu odluku o tome koja će vrsta lečenja biti primenjena donosi konzilijum za otorinolaringološku regiju koju sačinjavaju: otorinolaringolog, radiolog - radioterapeut, internista - hemioterapeut i patohistolog.

Rezultati

Ukupan broj malignih tumora ORL regije bio je 327, od čega na epifarinks otpada 28 ili 8,5%. Svi tumori su klinički i patohistološki verifikovani. Dominantno mesto pripada larinksu sa 198 ili 60,55%.

Obolevale su osobe oba pola s tim što su muškarci dominirali nad ženama. Taj odnos je 71,43% : 28,57% (20 : 8). Znači da su osobe muškog pola 2,5 puta češće obolevale od žena. Najčešće su obolevale osobe između 45 i 55 godine života i to njih 14 (50%).

Najveća učestalost obolevanja bila je u toku 2000. godine kada smo klinički i patohistološki verifikovali 9 obolelih a najmanja u toku 1997. godine i to 2.

Kod svih bolesnika smo primenili radioterapiju. Ista je sprovedena klasičnom transkutanom. Najbolje rezultate smo imali kod planocelularnog karcinoma.

Kada je u pitanju hemioterapija, nju smo sprovodili kombinacijom više citostatika po odgovarajućim, međunarodno prihvaćenim, šemama. Ranije se i kod planocelularnog karcinoma ordinirala hemioterapija (5 - fluorouracil i cisplatina) (FL), ali zbog relativno loših rezultata mi nju nismo primenili kod naših bolesnika.

Hemioterapija, i to konkomitantna, primenjena je kod anaplastičnog karcinoma i kod UNCT po standardnim šemama. Za anaplastični karcinom: Ciklofosfamid, Adriablastin i Cisplatina (CAP). Za UNCT: Adriablastin i Cisplatina (AP).

Poseban problem predstavlja UNCT koji je prilično hemio i radiosenzitivan a istovremeno ima veliku tendenciju metastaziranja u udaljene organe.

Najbolje rezultate kada je u pitanju hemioterapija imali smo kod anaplastičnog karcinoma.

Hiruršku terapiju primenili smo kod 2 bolesnika i to kod onih kod kojih je manji vegetatni, relativno jasno ograničen, tumor bio lokalizovan na zadnjem zidu epifarinksa. Operativni pristup je bio transpalatinalni po Wilson-u. Međutim, kod jednog bolesnika evidentiran je rest tumor nakon mesec dana kod drugog nakon 6 meseci. Kod bolesnika sa uvećanim limfonodusima na vratu načinili smo radikalnu disekciju vrata.

Dužina vremenskog trogodišnjeg preživljavanja je 42,86%.

Diskusija

Kada smo istakli da je najveći broj naših bolesnika bio po tipu $T_2N_{2-3}M_0$ odmah postaje jasno da je tu izgubljeno vreme veliko, jer se radi o odmakloj fazi bolesti. Još teža je bila situacija sa bolesnicima koji su najpre lečeni od strane neurologa i oftalmologa zbog oftalmo-neuroloških simptoma. Načinjen je CT orbite, epifarinksa i endokranijuma. Evidentirano je prisustvo masivne tumorske formacije, sa primarnim ishodištem u epifarinksu, koja je probila njegove zidove, zahvatila bazu lobanje i infiltrisala kranijalne nerve. Tek tada su ti bolesnici upućeni ORL klinici, kada je konstatovano da se radi o T_4 tumoru, gde je bolest u terminalnoj fazi i gde smo nažalost mogli primeniti samo simptomatsku terapiju.

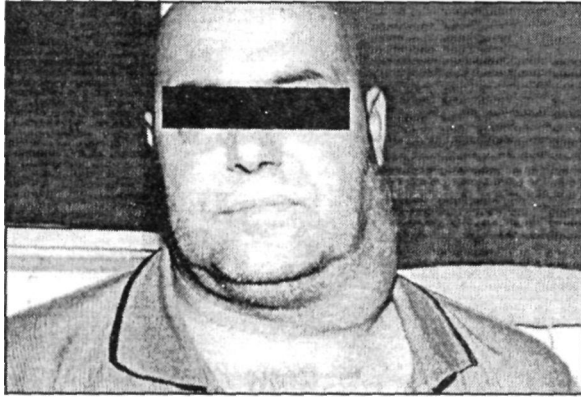
Zato savetujemo da bolesnik koga leči oftalmolog i neurolog zbog paralize pojedinih kranijalnih nerava po tipu odgovarajućih sindroma:

- Jacod's (jednostrana paraliza II, III, IV i VI živca);
- Gradenigo (V, VI);
- Vernet (IX, X, XI);
- Collet (IX, X, XI, XII);
- Villaret (IX, X, XI, XII + paraliza vratnog simpatikusa);

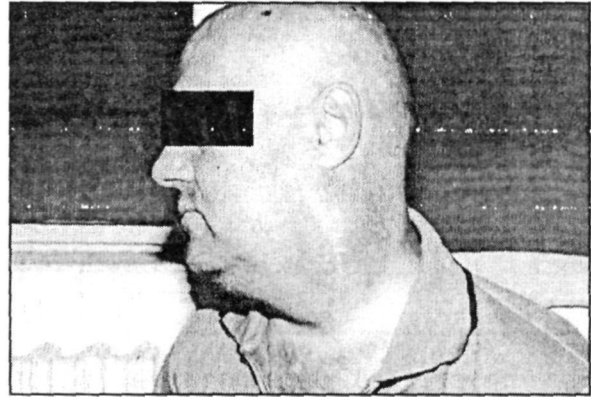
mora obavezno biti pregledan i od strane otorinolaringologa. Karakterističan je primer sledećeg bolesnika (slika 1 i 2) rođenog 1956. godine. Zbog uvećanih limfonodusa vrata obostrano (dominantno levo) on je najpre od strane lekara opšte medicine tretiran antiinflamatornom i antidematoznom terapijom. Kako dolazi do progresije bolesti bolesnik se upućuje hematologu koji konzervativnom terapijom nije dobio očekivane rezultate u lečenju pa zbog toga upućuje bolesnika hirurgu. Hirurg uzima biopsiju i materijal šalje na patohistološku analizu. Kada je sa Instituta za patologiju stigao rezultat da se radi o metastatskom procesu u limfnim žlezdama vrata ("Metastasis carcinomatosi in limphonodorum colli") bolesnik je tada upućen ORL klinici. Mi smo ustanovili postojanje anaplastičnog karcinoma sa primarnim ishodištem u epifarinksu. I ovde je izgubljeno ogromno vreme.

Kod bolesnika smo ordinirali hemioterapiju po CAP protokolu ali je on posle II ciklusa istu samoinicijativno prekinuo, a samim tim i lečenje.

Sve ovo potvrđuje konstataciju Sercera (1965) koji kaže: "Skoro svaki treci bolesnik sa malignim tumorom epifarinksa najpre se leči od strane lekara drugih specijalnosti: hematolog, hirurg, neurolog, oftalmolog...) pa se onda tek upućuje otorinolaringologu".



Slika 1. Bolesnik sa masom na vratu



Slika 2. Profitni izgled mase kod istog bolesnika

Zato savetujemo da svaki bolesnik koji ima uvecane limfonoduse na vratu, jednostrano ili obostrano, relativno fiksirane i locirane u tzv. II nivou (predeo gornje trecine m. sternocleidomastoideus-a uz planum mastoideum i angulus mandibule) koji se vec leči od strane hirurga i hematologa, mora obavezno biti pregledan od strane otorinolaringologa (6, 7).

Sve ovo savetujemo iz prostog razloga kako bismo što vise skratili tzv. izgubljeno vreme koje kod nekih naših bolesnika iznosi i vise od 6 meseci, odnosno kako bismo što ranije postavili ispravnu kliničku i patohistološku dijagnozu i otpočeli adekvatno lečenje.

Zaključak

1. Izgubljeno vreme kod malignih tumora epifarinksa je relativno veliko.
2. Maligni tumori epifarinksa u našoj sredini su još uvek relativno retki.
3. Lečenje malignih tumora epifarinksa je kombinovano (prvenstveno radio i hemioterapija).
4. Prognoza malignih tumora epifarinksa je relativno loša.

Literatura

1. Stošić - Divjak S. Najnovija shvatanja tumora nazofarinksa. Beograd: Medicinski fakultet; 2002.
 2. Stanković M. Principi ORL onkohirurgije. Monografija. Niš: Prosveta; 2002.
 3. Padovan I. Kirurgija usne šupljine, ždrijela, grla i vrata. Zagreb: Medicinska naklada - Školska knjiga; 1987.
 4. Pendjer I. Simptomatologija nazofarinskog karcinoma. Acta Otorinolaringologica Serbica 1998;5:425-8.
- Cheng SW, Ting AC. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126:517-21.
- Fung LF. Differential gene expression in nasopharyngeal carcinoma cells. Life Sci 2000; 67:923-36.
- Chua DT. Stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 1999; 21:620-6.

CURRENT APPROACH IN TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL MALIGNANT TUMORS

Miodrag Mitić, Zoran Dimić, Mila Bojanović, Božidar Petrović and Bojan Marinković

A retrospective study was undertaken on ORL Clinic, Clinical Center Nis, from January 1996. to January 2001. to estimate frequency of nasopharyngeal malignant tumors, among malignant tumors of ENT region, to emphasize the so called "lost time period", obstacles in obtaining an adequate clinical and histopathological diagnosis and to apply adequate type of treatment.

There were 327 malignant tumors of ENT region during the 5 years period, from which 28 (8,5%) were nasopharyngeal. Most of patients were between 45 - 55 year. Both sexes were affected. Sex ratio was 28 : 8 (for males).

The dominant symptoms were arual, nasal and enlargement of neck lymph nodes. A prevalent type of tumors was T2N2M0 according to international classification of nasopharyngeal malignant tumors. All patients were treated by combined therapy, mostly by radio and chemotherapy.

Patients with epypharyngeal malignant tumors had relatively bad prognosis. Survival rate for three years (period! was 43%. Acta Medica Medianae 2003; 42 (3): 69-71.

Key words: malignant nasopharyngeal tumors, lost time, radiotherapy, chemotherapy