

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

## **У П А Т С Т В О**

### **ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ ДИЈАГНОСТИКА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИТЕ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ**

#### **Член 1**

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностика, третман и следење на планоцелуларните карциноми на главата и на вратот.

#### **Член 2**

Начинот на дијагностика, третман и следење на планоцелуларните карциноми на главата и на вратот е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

#### **Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностика, третман и следење на планоцелуларните карциноми на главата и на вратот, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на дијагностиката, третманот и следењето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

#### **Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2870/1  
12 март 2014 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Годоров**

---

## ДИЈАГНОСТИКА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИТЕ КАРЦИНОМИ НА ГЛАВАТА И НА ВРАТОТ

МЗД Упатства  
Мај 2010

### Инциденца

Во 2002 година, стапката на инциденца на карциномите на главата и на вратот (МКБ 10-та ревизија со кодови од C00-C10, C12-C14 и C32) во Европа бил 26/100 000 годишно кај машката популација и 7/100 000 годишно кај женската популација, додека стапките на смртност биле 18 и 3/100 000, годишно кај мажите и кај жените, соодветно. Во Европа на годишно ниво, 139 000 нови пациенти се дијагностицирани со карциноми на главата и на вратот, од кои преку 90% се планоцелуларни карциноми.

Во Европа релативната стапка на преживување за карциномите на главата и на вратот е 72% за 1 година и 42% за 5 години кај возрасните пациенти. Петгодишното преживување било поголемо кај жените (51%) отколку кај мажите (39%). Забележано е влијанието на возраста на преживувањето и тоа петгодишното кај помладите пациенти (15-45 години), 54% и 35% кај постарата група на пациенти (старост, поголема од 75 години).

### Дијагноза

Патохистолошката дијагноза треба да биде според класификацијата на СЗО (WHO<sup>1</sup>) и тоа од примерокот од хируршката биопсија.

Поставувањето на стадиумот на болеста вклучува радиографија на белите дробови, ендоскопија на главата и на вратот, компјутеризирана томографија (КТ) или магнетна резонанса (МР) на главата и на вратот. МР претставува преферирана процедура за поставување на стадиумот за сите туморски сублокализации, освен за ларингеалните и хипофарингеалните тумори. КТ на градниот кош може да исклучи или да потврди постоење на метастатска болест или втор примарен тумор. Улогата на FDG-PET или PET-CT при одредувањето на стадиумот на болеста е сè уште поле на истражување. Во овој контекст, може да се изјави дека, генерално, PET има пониска специфичност отколку сензитивност и дека може да биде покорисен за откривање на метастазите или на синхроните тумори, отколку дијагностицирањето на лимфните јазли во вратот.

Планоцелуларните карциноми на главата и на вратот треба да бидат стејцирани и групирани по стадиуми според TNM системот (Табела 1). Според седмата ревизија на AJCC T4 туморите се поделени во две групи, T4a, умерено напреднати и T4b, многу напреднати. Со оглед на ова, IV стадиумот на болеста е поделен на стадиум IVa и IVb, соодветно и стадиум IVc за метастатска болест.

Современата проценка на ризикот кај орофарингеланите тумори треба да вклучи дали болеста е поврзана со HPV<sup>2</sup> и да ги земе во предвид навиките за пушење.

### План за третман

Мултидисциплинарен третмански план треба да биде востановен во сите случаи. Нутрицискиот статус на пациентите треба да биде коригиран и одржуван. Денталната рехабилитација е индицирана пред почетокот на третманот со радиотерапија. Третманот зависи

<sup>1</sup> WHO-World Health Organization.

<sup>2</sup> HPV-Human papilloma virus.

од примарната локализација на туморот и од раширеноста на болеста. Ретките планоцелуларни тумори со потекло од параназалните синуси и назофаринкот се, вообичаено, исклучени од студиите кои ги истражуваат овие состојби, поради што тие се исклучени од овие препораки.

Во раните стадиуми на болеста (I-II), конзервативната хирургија и радиотерапијата (телерадиотерапија или брахитерапија) даваат слична локорегионална контрола. Сепак, ова тврдење е засновано само на ретроспективни студии, бидејќи не постојат рандомизирани студии за поткрепа на ова. Модерната радиотерапија треба да биде 3Д конформална или радиотерапија со модулиран интензитет (IMRT)<sup>3</sup>.

Стандардните опции за локално напреднати стадиуми на болеста (III и IV) се: хирургија, вклучително реконструктивна хирургија плус постоперативна радиотерапија, а кај пациентите кај кои постоперативно имаат висок ризик за повторување на болеста (нодална екстракапсуларна екстензија и/или R1 ресекциона маргина), постоперативната хеморадиотерапија со препарат на платина (ннд<sup>4</sup> I, A). Кај пациентите кај кои функционалниот исход и/или прогнозата е лоша и мутилантната хирургија не може да се оправда, комбинираната хеморадијација е преферирана. Комбинираната конкомитантна хемоирадијација е исто така стандарден третман кај не-ресектабилните пациенти (ннд I, A). Радиотерапијата, давана конкомитантно со cetuximab прикажала поголеми стапки на одговор, подолго преживување без знаци на болест и подолго целокупно преживување, наспроти само радиотерапија (ннд II, B). Не постои официјална компарација помеѓу комбинацијата на радиотерапијата со cisplatin и cetuximab. Во овој контекст тешко е да се направи терапевтска одлука, но сепак треба да се има предвид дека резултатите од конкурентната хемоирадијација се базирани на илјадници третирани пациенти, дека оваа комбинација на третман е придружена со сигнификантна токсичност и дека ефикасноста кај постарата популација е под знак прашалник. Од друга страна, резултатите од cetuximab + радиотерапија се базирани на 200 пациенти, магнитудата на ефектот е слична или дури и подобра од тој постигнат со конкурентна хеморадиотерапија и е докажано дека е помалку токсичен, а користа кај постари пациенти е, исто така, под знак на прашање.

Улогата на индукциона хемотерапија (ICT) е повторно разгледувана и датира од воведувањето на комбинации на таксани и платина (TRP), за кои е докажано дека се супериорни во однос на платина-флуороурацил режими (PF) во локорегионално напредната болест (ннд I, A). Сепак, денеска индукционата хемотерапија не се смета за стандарден третман кај напредната болест. ICT, по која следи хемоирадијација (таканаречена секвенцијална хеморадиотерапија), е сè уште сфера на истражување. Целокупната токсичност на овој пристап може да биде значителна, што може да доведе до компромитирање на финалните резултати од третманот.

TRP индукционата хемоирадијација, следена со радиотерапија кај пациентите што одговориле на третманот, е опција за поштедување на органот кај пациенти со напреднати тумори на ларинкс и хипофаринкс, кај кои би било потребно да се спроведе тотална ларингектомија (ннд II, A), додека конкурентната хеморадиотерапија е друга опција. Во една рандомизирана студија, конкурентната хемоирадијација постигнува повисоки стапки на поштедување на органот во првите 2 години по комплетирањето на третманот, но тоа не било придружено со подобро преживување, споредено со радиотерапија по индукционата хемотерапија или само радиотерапија (ннд II, A). Изборот помеѓу индукционо базирани или конкурентна хемоитрадијација базирани орган поштедителни протоколи зависи од повеќе фактори (анатомска сублокализација, предвидена усогласеност и толеранција на третманот, работниот статус на пациентот итн.) Сепак, секој пациент или презентација на тумор не се сметаат за погодни за орган презервација. Пациентите со масивна инвазија на ларингеалната `рскавица треба да бидат исклучени од овој пристап. Без разлика дали третманот е базиран на индукционата хемотерапија или на конкурентната хемоирадијација, не постои негативно

<sup>3</sup> IMRT - Intensity Modulated Radiotherapy.

<sup>4</sup> ннд - ниво на доказ и градуси на препраки (Табела 2).

влијание на преживувањето без знаци на болест или, пак, на целокупното преживување, поради успешниот спасителен третман со хирургија (ннд II, A), иако пациентите кај кои бил спроведен овој третман имаат намалена стапка на далечни метастази.

#### **Локална, регионална и метастатска рецидивантност**

Кај селектирани случаи на локална рецидивантност, хирургијата (доколку се операбилни) или ре-иррадијација може да се земе во предвид. Кај повеќето пациенти палијативна хемотерапија е стандардна опција. Првата линија на опција кај подобни пациенти треба да вклучи комбинација на cetuximab со cisplatin или carboplatin плус 5-флуороурацил (PF), кој резултира за продолжено преживување, споредено само со PF. (II, A). Кај пациенти кај кои полихемотерапевтската толерабилност може да се предвиди дека ќе биде лоша, треба да се користи монохемотерапија. Неделен метотрексат може да се земе во предвид како прифатлив третман (ннд I, A). Бидејќи нема компарација на таксаните и метотрексатот како монотерапија, тешко е да се тврди дека таксаните се корисни во овој контекст. Cetuximab-от како самостоен агенс има поволен токсичен профил со активност која е компарабилна со метотрексатот како монотерапија.

#### **Следење**

Одговорот од третманот треба да се евалуира со клинички преглед и КТ скен или МР на глава и вратот, во зависност од иницијалниот имиџинг модалитет. FDG-PET или PET-CT може да се користат за да се евалуира одговорот од терапијата или конкомитантниот третман на нивото на вратните лимфни јазли и да помогне во одлуката за дисекција на лимфните јазли на вратот. Целта на следењето е раната детекција на потенцијално куративната локорегионална рецидивантност или втор примарен тумор. Физикалниот преглед, заедно со радиолошките испитувања во случај на суспектна рекурентност, треба да биде вклучен во следењето на пациентите. FDG-PET скенот може да биде корисен доколку постои сомнение, посебно по комбинирана хемоиррадијација. Во ваквите случаи, негативната предикциска вредност е супериорна во однос на позитивната. Во ваквите случаи, треба да се посвети внимание на третманските секвени кои вклучуваат пречки во голтањето и во дишењето. Евалуација на функцијата на штитната жлезда (серумските вредности на TSH), кај пациентите ирадирани во регијата на вратот е препорачана на 1, 2 и 5 години.

**Табела 1. TNM категории кај планоцелуларни карциноми на главата и на вратот (TNM седма едиција)**

<b>Стадиум 0</b>			
<b>Стадиум I</b>	T1	N0	M0
<b>Стадиум II</b>	T2	N0	M0
<b>Стадиум III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Стадиум IVA</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>Стадиум IVB</b>	Tb	Кое било N	M0
	Кое било T	N3	M0
<b>Стадиум IVC</b>	Кое било T	Кое било N	M1

**Табела 2. Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO<sup>5</sup> и ASCO<sup>6</sup>**

**НИВОА НА ДОКАЗ**

**I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).**

**II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).**

**III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.**

**IV. Доказ, кој е од добро дизајниран, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).**

**V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.**

**ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ**

**A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.**

**B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.**

**C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.**

**D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.**

**РЕФЕРЕНЦИ**

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press 2005.
2. Bernier J, Dornic C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press 2004.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
7. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245–1251.
8. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
9. Pignon Aure' lie le Ma'itre JP, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4–14.
10. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.
11. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931–991.

<sup>5</sup> ESMO - European Society of Medical Oncology.

<sup>6</sup> ASCO - American Society of Clinical Oncology.

12. Vermorken JB, Remener E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.
  13. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
- 
1. **Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Maj 2010. [www.esmo.org](http://www.esmo.org)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
  3. **Предвидено е следно ажурирање до март 2015 година.**