

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 РАКОТ НА**  
**НАЗОФАРИНКСОТ**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностицирање, третман и следење на ракот на назофаринксот.

**Член 2**

Начинот на дијагностицирање, третман и следење на ракот на назофаринксот е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностицирање, третман и следење на ракот на назофаринксот, 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 третманот, 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. 07-2879/1  
12 март 2014 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Годоров**

---

**ДИЈАГНОСТИКА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА РАКОТ НА НАЗОФАРИНКСОТ**

МЗД Упатства  
Јуни 2012

**Инциденца**

Ракот на назофарингсот (NPC<sup>1</sup>) е релативно редок во Европа, со годишна стапка на инциденца од 1,1 на 100 000. Во Европа се јавуваат 4760 нови случаи годишно. Инциденцата е повисока кај мажите, отколку кај жените.

Релативното преживување на пациентите со NPC е 76% за првата година и 50% за 5 години, кај возрасните пациенти. Не постои разлика во преживувањето помеѓу половите кај овој тип на тумор. Преживувањето зависи и од возраста на пациентите. Петгодишното преживување е 72% кај помладите пациенти (15-45 години старост) и 36% кај постарите пациенти (65-74 години).

**Дијагноза**

Дефинитивната дијагноза се прави со ендоскопски водена биопсија на примарниот назофарингеален тумор. Хистолошкиот тип треба да биде класифициран според класификацијата на Светската здравствена организација (WHO<sup>2</sup>).

Бидејќи првата манифестација на болеста може да се манифестира како зголемен лимфен јазол на вратот, често кај пациентите се спроведува биопсија и/или дисекција на вратот. Оваа процедура не се препорачува, бидејќи може да ја намали веројатноста за излекување, а може да има и влијание на доцните третмански секвени.

**Одредување на стадиумот и проценка на ризикот**

Стадиумот на болеста кај NPC е според UICC<sup>3</sup> и AJCC<sup>4</sup> (Табела 1). Рутинската процедура на одредување на стадиумот вклучува физикален преглед, вклучувајќи испитување на кранијалните нерви, комплетна крвна слика, серумски биохемиски анализи на крвта (вклучувајќи анализи на функционалноста на црниот дроб), ртг граfiја на градниот кош, назофарингоскопија, КТ<sup>5</sup>, МР<sup>6</sup> на назофарингсот и на базата на черепот. Иако МР е генерално преферирана, доколку е на располагање, секој центар ќе ја избере својата најдобра радиодијагностичка техника, а според нивната вообичаена клиничка пракса и искуство (ннд<sup>7</sup> III, B). Радиодијагностичките техники за далечни метастази, вклучувајќи скен на коските, како и КТ на градниот кош и на абдоменот, може да се земат предвид кај пациенти со висок ризик (позитивни лимфни јазли на вратот, особено N3 болест) и кај тие пациенти со детектирани клинички биохемиски абнормалности (ннд, III, B). Користењето на PET-CT може да ги замени традиционалните методи за детекција на далечните метастази, бидејќи е докажано дека е најсензитивен, специфичен и прецизен дијагностички метод. Увидено е дека преттретманското и посттретманското ниво на Epstein-Barr вирусната ДНК има прогностичка вредност (ннд, III, B).

<sup>1</sup> NPC - Nasopharyngeal Carcinoma.

<sup>2</sup> WHO - World Health Organization.

<sup>3</sup> UICC - Union for International Cancer Control.

<sup>4</sup> AJCC - American Joint Committee on Cancer.

<sup>5</sup> КТ - Компјутеризирана томографија.

<sup>6</sup> МР - Магнетна резонанца.

<sup>7</sup> ннд - Ниво на доказ и градуси на преправки (Табела 2).

## Третман

Оптималната третманска стратегија кај пациентите со напредната NPC треба да биде дискутирана во рамките на мултидисциплинарниот тим. Радијационата терапија е камен темелник на третманот и е есенцијална компонента за терапијата со куративна намера кај недисеминираниот NPC. Првиот стадиум на болеста се третира само со радиотерапија, додека III, IVA и IVB стадиум на болеста се третира со конкурентна хемоирадијација (ннд I, A). Конкурентната хемоирадијација се препорачува исто така и кај пациентите со II стадиум на болеста (ннд I, B). Пациентите треба да бидат третирани со радиотерапија со модулиран интензитет (IMRT<sup>8</sup>). Зрачниот третман се спроведува во регијата на примарниот тумор и во соседните региони кои се сметаат дека се од ризик за микроскопско ширење на туморот, како и лимфните јазли од двете страни на вратот (нивоа Ib-V и ретрофарингеалните лимфни јазли). Кај пациентите со позитивни лимфни јазли во ниските нивоа на вратот, треба исто така да се вклучи и супраклавикуларната јама. Елективна нодална ирадијација се препорачува кај No стадиум на болеста. Постои консензус дека е потребна тотална доза од 70 Gy за ерадикација на манифестниот тумор и 50-60 Gy или 46-60 Gy за елективен третман на регионите со потенцијален ризик. За да се минимизира ризикот за доцна токсичност од третманот (посебно за соседните структури од нервниот систем), треба да се избегнуваат дневни дози поголеми од 2 Gy кај единично фракционирање, односно 1,9 Gy, кај акцелерирано фракционирање (ннд III, E). IMRT третманот често може да ја зголеми локалната контрола (ннд II, A). Стандардниот хемотерпевтски агенс кој се користи за конкурентната хемоирадијација е cisplatin (ннд I, A). Овој начин на третман дал корист во смисла на целокупно преживување, како и во локорегионалната контрола и појавата на далечни метастази. Адјувантното аплицирање на три циклуса на хемотерапија (cisplatin - 5FU) е стандарден дел од многу хемоирадијационски режими, но користа е под знак прашалник, а токсичните ефекти се значајни. Индукциона хемотерапија, базирана на cisplatin, покажала дека ја подобрува стапката на преживувањето без знаци на болест и може да се земе во предвид кај локално напреднатата болест, но сепак не е дел од стандардниот третман (ннд II, B).

## Следење

Неопходно е документирање на комплетната ремисија на болеста во назофаринксот и вратот преку клинички и ендоскопски иследувања, како и/или радиодијагностички процедури. Магнетната резонанца често се користи за да се евалуира одговорот од радиотерапија и хемоирадијација, особено за T3 и T4 тумори, но разликата помеѓу постирадијационски промени и рецидивантен тумор, може да биде тешко видлива. Следењето на пациентите вклучува периодични иследувања на назофаринксот, функцијата на кранијалните нерви и евалуација на симптомите од други системи, за да се идентифицираат далечни метастази. МР може да биде повторена на 6-12-месечни интервали за да се евалуира назофаринкост и базата на черепот, барем за првите неколку години по третманот. Евалуација на функцијата на штитната жлезда кај пациентите кај кои била спроведена ирадијација на вратот се препорачува на 1, 2 и 5 години.

## Третман на рецидивантан или метастатска болест

Малите локални рецидиви се потенцијално курабилни и главна дилема и изборот на најсоодветен третмански пристап, кој може да биде назофарингектомија, брахитерапија, радиохирургија, стереотактична радиотерапија, IMRT или комбинација на хирургија и радиотерапија, со или без конкурентна хемоирадијација. Одлуката за третман се носи врз основа на специфична ситуација или индивидуален случај и во предвид се зема волуменот на лезијата, како и локализацијата и раширеноста на лезијата (ннд III, A). Регионалните рецидиви се решаваат со радикална дисекција на вратот, доколку се ресектабилни (ннд III, A).

<sup>8</sup> IMRT-Intensity Modulated Radiotherapy.

Кај метастатскиот NPC палијативната хемотерапија треба да се земе во предвид кај пациентите со адекватен работен статус. Режимите кои се базираат на платина, се најчесто користени во прва линија на третман, поради тоа што cisplatin-от претставува најефикасен лек. Другите активни хемотерапевтски агенси се paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamid, doxorubicin и oxaliplatin, кои можат да се користат како монотерапија или во комбинација (ннд III, B). Полихемотерапијата е поефикасна од монотерапијата. Во овој контекст, изборот на третман треба да се базира на претходните третмани и очекуваната токсичност.

**Табела 1. TNM категории кај назофарингеалниот карцином (TNM седма едиција, 2010)**

<b>Стадиум 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Стадиум I</b>	T1	N0	M0
<b>Стадиум II</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
<b>Стадиум III</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Стадиум IVA</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Стадиум IVB</b>	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>9</sup> и ASCO<sup>10</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 корелативни 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.**

<sup>9</sup> ESMO - European Society of Medical Oncology.

<sup>10</sup> ASCO - American Society of Clinical Oncology.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. (eds). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
  2. 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.
  3. 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.
  4. Chua DT, Ji M, Zong Y et al. Screening of nasopharyngeal carcinoma by serology and nasopharyngoscopy and treatment outcome in endemic region. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s.
  5. Chua ML, Ong SC, Wee JT et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 346–354.
  6. Chan AT, Lo YM, Zee B et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1614–1619.
  7. Lin JC, Wang WY, Chen KY et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 350 (24): 2461.
  8. Leung SF, Zee B, Ma BB et al. Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements TNM staging in nasopharyngeal carcinoma prognostication. *J Clin Oncol* 2006; 34: 5414–5418.
  9. Chen QY, Wen YF, Guo L et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in Stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (23): 1761.
  10. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873–4879.
  11. Kwong DL, Sham JS, Au GK et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643–2653.
  12. Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatinradiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536–539.
  13. Lin JC, Jan JS, Hsu CY et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631–637.
  14. Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730–6738.
  15. Lee AW, Tung SY, Chua DT et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (15): 1188.
  16. Chen L, Hu CS, Chen XZ et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 163–171.
  17. Chua DT, Ma J, Sham JS et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1118–1124.
  18. Ma BB, Hui EP, Chan AT. Systemic approach to improving treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma: current and future directions. *Cancer Sci* 2008; 99 (7): 1311–1318.
1. **Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Јуни 2012. [www.esmo.org](http://www.esmo.org)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
  3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2016 година.**