

سرطان البلعوم الفموي Oropharyngeal Cancer

كيم وانج وجين ماري كوينفري

نقاط هامة

- حوالي ٨٥٠٠ حالة سنوياً في الولايات المتحدة.
- أكثر انتشاراً عند الذكور (١:٣)
- الأسباب تتضمن: تعاطي الكحول والطباق وجوزة الأريكا والعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري.
- ثاني ورم أولي في القناة الهضمية التنفسية العليا والرئة ويحدث عند ٢٥٪ من المرضى بسبب عوامل الخطورة ونمط الحياة.
- المواقع: الحلق الرخو - اللوزتين - قاع اللسان - جدار البلعوم.
- الحدود التشريحية: من أعلى = مستوى السطح العلوي للحلق الرخو - من أسفل = السطح العلوي لعظمة اللامي.
- ألم الأذن قد يرجع عن طريق العصب السمعي (العصب المخي التاسع) عبر العقدة الصخرية.
- المهستولوجي: ٩٥٪ سرطانة حرشفية الخلايا - أخرى = سرطانة غدية - سرطانة صغيرة الخلايا في اللوزة - ليفومة غير هودجكن في اللوزة.
- الشكاوي: احتقان بالحلق - صعوبة في البلع - ألم بالأذن - ألم أثناء البلع - تغير في الصوت.

إجراءات التشخيص

Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي وفحص المرآة غير المباشرة والمنظار المرن والمنظار مع الحصول على عينة للتحليل.
- الأبحاث المعملية: صورة دم - كيمياء الدم - يوريا وكرياتينين - وظائف كبد متضمنة الألكانين فوسفاتيز.
- الأشعة: أشعة رنين مغناطيسي بالصبغة - أشعة مقطعية بالصبغة على الرأس والرقبة - أشعة مقطعية بالإصدار اليوزيتروني - أشعة سينية أو مقطعية على الصدر - وأشعة بانورامية حسب الحاجة.
- العناية بالأسنان: ١٠-١٤ يوم قبل العلاج الإشعاعي.
- تقييم للتخاطب والبلع عند الحاجة.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

- TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.
- TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.
- Tis: ورم موضعي.
- T1: ورم ٢ سم أو أقل في بعده الأكبر.
- T2: ورم من ٢-٤ سم في بعده الأكبر.
- T3: ورم أكبر من ٤ سم في بعده الأكبر.
- T4a: الورم يمتد إلى الحنجرة أو عضلات اللسان أو العضلة الجناحية الداخلية أو الحلق الصلب أو الفك السفلي.
- T4b: الورم يمتد إلى العضلة الجناحية الخارجية أو الصفائح الجناحية أو البلعوم الأنفي من الجانب أو قاع الجمجمة أو الشريان carotid الداخلي.

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

- NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.
- NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية واحدة.

N2a: عقدة مفردة في جانب واحد ٣-٦ سم في بعدها الأكبر.

N2b: عقد متعددة في جانب واحد أقل من ٦ سم في بعدها الأكبر.

N2c: عقد على الجانب الآخر أو الجانبين أقل من ٦ سم في بعدها الأكبر.

N3: الامتداد إلى العقد الليمفاوية أعلي من ٦ سم في بعدها الأكبر.

الانتشار البعيد:

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

المقاومة لمدة ٢ سنوات	مجموعات المراحل Stage grouping
I: ٧٥٪	TisNOMO :0
II: ٧٠٪	T1NOMO :I
III: ٥٥٪	T2NOMO :II
IVA: ٤٠٪	T3NOMO, T1-3NIMO :III
IVB: ٢٠٪	T4aNO-IMO, T1-4aN2MO :IVA
IVC: ١٠٪	Any T, N3MO; T4b, any N, MO :IVB
	Any T, any N, MI :IVC

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية لسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة

هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية لسرطان - الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر

فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

توصيات العلاج Treatment Recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
II - I	<ul style="list-style-type: none"> • علاج إشعاعي ٦٦ - ٧٠ جراي. • بديلا عن ذلك: جراحة مع علاج إشعاعي بعد الجراحة.
IV - III	<ul style="list-style-type: none"> • علاج كيميائي وإشعاعي معا (يفضل). • بديلا عن ذلك: جراحة مع علاج (كيميائي-) إشعاعي بعد الجراحة. إذا كان المريض غير قادر على تحمل العلاج الكيميائي يمكن استخدام العلاج الإشعاعي معدل التجزئ. • بالنسبة للمرضى الذين لا يعتبرون مرشحين للعلاج الكيميائي مع الإشعاعي المعتاد (مع سيسبلاتين مثلا) ضع في الاعتبار العلاج الإشعاعي + سيتوكسيماب.

الجراحة

• بالنسبة للأورام الأولية T3 - T4: الإصابات في اللوزتين تتطلب استئصال كامل للوزتين عادة مع استئصال جزئي للفك السفلي. وإصابات قاع اللسان تتطلب استئصالاً جزئياً أو كلياً للسان وإعادة بناء للسان بقرعة عضلية جلدية. والمرضى الذين يتطلبون إزالة أكثر من نصف اللسان أو المرضى كبار السن الذين يعانون من وظائف تنفسية ضعيفة يتطلبون عادة استئصالاً كلياً للحنجرة للوقاية من الاستنشاق للمواد الغريبة. ولذلك بالنسبة للأورام الأولية المتقدمة يفضل منهج الاحتفاظ بالعضو واستخدام العلاج الكيميائي مع العلاج الإشعاعي.

أنواع تشريح الرقبة

- التشريح الجذري: إزالة المستويات I - V والعَصَلَةُ الْقَصِيَّةُ التَّرْقُويَّةُ الحُشَائِيَّةُ والعَضَلَةُ الكَتْفِيَّةُ اللامية والوريد الرقبي الداخلي والخارجي والعصب المخي رقم ١١ والغدة اللعابية تحت الفكية.
- التشريح المعدل: يترك أكبر من أو يساوي ١ من العَصَلَةُ الْقَصِيَّةُ التَّرْقُويَّةُ الحُشَائِيَّةُ والوريد الرقبي الداخلي والعصب المخي رقم ١١.
- التشريح الاختياري: لا يزيل أكبر من أو يساوي ١ مستوي من المستويات I - IV.
- تشريح الرقبة فوق العضلة الكتفية اللامية: يزيل المستويات I - III فقط.

- التشريح الجانبي للرقبة: يزيل المستويات II - IV فقط.
- العلاج الإشعاعي أو الكيماوي بعد الجراحة:
- دواعي العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي بعد الجراحة (عوامل الخطورة الكبرى): الانتشار العقدي خارج الكبسولة والهوامش الإيجابية.
- دواعي العلاج الإشعاعي فقط بعد الجراحة (عوامل الخطورة الصغرى): الهوامش القريبة - عقد ليمفاوية إيجابية متعددة - الانتشار حول الأعصاب - الامتداد إلى الفراغ الوعائي الليمفاوي.

الدراسات

Studies

العلاج الإشعاعي قبل الجراحة مقابل بعد الجراحة

• **RTOG ٧٣ - ٠٣** (جراحة الرأس والرقبة): ٣٥٤ مريضاً يعانون من سرطان متقدم في الرأس والرقبة تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٥٠ / ٢ جراي قبل الجراحة مقابل ٦٠ / ٥٠ / ٢ بعد الجراحة. العلاج الإشعاعي بعد الجراحة أدى إلى تحسن التحكم الموضعي (٤٨ إلى ٦٥٪) والمقاومة الكلية لإصابات البلعوم الفمي (٢٦ إلى ٣٨٪) والمضاعفات لم تكن مختلفة.

التجزئ المعدل

• **RTOG ٩٠ - ٠٣** (٢٠٠): ٢٦٨ مريضاً يعانون من سرطان متقدم في الرأس والرقبة تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٧٠ / ٢ جراي مقابل ١, ٢ / مرتين / ٦, ٨١ جراي مقابل علاج مقسم ٦, ١ / مرتين / ٦٧, ٢ جراي (بفاصل أسبوعين) مقابل علاج إشعاعي عزيزي بمقدار ٧٢ جراي (مرتين علاج إشعاعي للـ ١٢ جزءاً الأخيرة (١, ٨ جراي و ١, ٥ جراي). العلاج الإشعاعي التعزيزي وعالي التجزئ عمل علي تحسين التحكم الموضعي لمدة عامين (٥٤٪) والمقاومة الخالية من المرض (٣٩٪) والمقاومة الكلية (٥٣٪) مقارنة بالعلاج الإشعاعي التقليدي أو المقسم. والتجزئ المعدل زاد من الآثار الجانبية الحادة.

• **EORTC (١٩٩٢): ٣٢٥** مريضاً يعانون من سرطان البلعوم الفمي T2 - 3 تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٧٠ / ٢ جراي مقابل ١, ١٥ / مرتين / ٥, ٨٠ جراي. العلاج الإشعاعي المجزأ عمل على زيادة التحكم الموضعي لمدة ٥ سنوات (٤٠ إلى ٥٩٪) والمقاومة الكلية (٣١ إلى ٤٧٪) مع استفادة بشكل أولي لأورام T3.

العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي + / - التجزئ المعدل

• GROTEC ٩٤ - ٠١ (٢٠٠٤): ٢٢٦ مريضاً في المرحلة III / IV من سرطان البلعوم الفمي تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٧٠ / ٢ جراي مقابل ٧٠ / ٢ جراي + كاربوبلاتين / ٥ - فلورويوراسيل في ٣ جلسات. العلاج الإشعاعي مع الكيماوي أدى إلى تحسن التحكم الموضوعي (٢٥ إلى ٣٨ ٪) والمقاومة الخالية من المرض (١٥ إلى ٢٧ ٪) والمقاومة الكلية (١٦ إلى ٢٣) ولكن أدى إلى زيادة التسمم الحاد وتوجه إلى زيادة التسمم المتأخر.

• ادلستين (٢٠٠٣): ٢٩٥ مريضاً يعانون من سرطان الرأس والرقبة غير قابل للاستئصال تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٧٠ / ٢ جراي مقابل ٧٠ / ٢ جراي + سيسبلاتين (١٠٠ مجم / م) في ٣ جلسات مقابل علاج إشعاعي مقسم (٢ / ٣٠ جراي + ٢ / ٣٠ - ٤٠ جراي) + سيسبلاتين / ٥ - فلورويوراسيل في ٣ جلسات. النتائج: العلاج الكيماوي مع الإشعاعي يؤدي إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٣ سنوات (٢٣ مقابل ٣٧ مقابل ٢٧ ٪) والمقاومة الخالية من المرض (٣٣ مقابل ٥١ مقابل ٤١ ٪) ولكن الانتشار البعيد لم يتغير والتسمم ارتفع.

• بريزيل دوك (١٩٩٨): ١١٦ مريضاً يعانون من سرطان متقدم في الرأس والرقبة تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٢٥, ١ مرتين / ٧٥ جراي (مع فاصل لمدة أسبوع عند ٤٠ جراي) + سيسبلاتين / ٥ - فلورويوراسيل في جلستين. العلاج الكيماوي مع الإشعاعي أدى إلى تحسن التحكم الموضوعي (٤٤ إلى ٧٠ ٪) والمقاومة الخالية من المرض (٤١ إلى ٦١ ٪) والمقاومة الكلية (٣٤ إلى ٥٥ ٪). لا يوجد تغيير في الانتشار البعيد أو التسمم.

• بونر (٢٠٠٦): ٤٢٤ مريضاً يعانون من سرطان قابل للاستئصال أو غير قابل للاستئصال في المرحلة III - IV من السرطانة حشرقية الخلايا في البلعوم الفمي أو الحنجرة أو أسفل البلعوم تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الإشعاعي أو العلاج الإشعاعي + سيتوكسيماي تم إعطاؤه قبل العلاج الإشعاعي بأسبوع وأسبوعياً خلال العلاج الإشعاعي. واختيارات العلاج الإشعاعي تضمنت ٧٠ / ٢ جراي أو ١.٢ مرتين / ٧٢ - ٧٦ جراي أو تعزيزي ٧٢ جراي. سيتوكسيماي أدى إلى زيادة التحكم الموضوعي لمدة ٣ سنوات (٣٤ إلى ٤٧ ٪) والمقاومة الكلية (٤٥ إلى ٥٥ ٪). والتسمم كان متشابهاً فيما عدا rash المشابه لحب الشباب وتفاعلات الحقن مع سيتوكسيماي.

العلاج الإشعاعي مع الكيماوي بعد الجراحة

• ERTOC ٢٢٩٣١ (٢٠٠١ و ٢٠٠٤): ٣٣٤ مريضاً في المرحلة III - IV القابلة للجراحة من سرطان الرأس والرقبة تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٦٦ / ٢ جراي بعد الجراحة مقابل ٦٦ / ٢ جراي + سيسبلاتين

(١٠٠ مجم / ٢م) في الأيام ١ و ٢٢ و ٤٣ بعد الجراحة. مصرح به في: تجويف الفم والبلعوم الفمي وأسفل البلعوم والحنجرة مع المرضى + / T3 - 4NO أو T1 - 2NO - 1 مع ECE والهوامش إيجابية أو انتشار حول الأعصاب. العلاج الكيماوي مع الإشعاعي أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ٣ / ٥ سنوات (٤١ / ٣٦ إلى ٥٩ / ٤٧) والمقاومة الكلية (٤٩ / ٤٠ إلى ٦٥ / ٥٣) والتحكم الموضعي لمدة ٥ سنوات (٦٩ إلى ٨٢). لا يوجد اختلاف في الانتشار البعيد (٢١ - ٢٥) أو الأورام الأولية الثانية (١٢) والعلاج الكيماوي مع الإشعاعي أدى إلى زيادة التسمم من الدرجة ٣ / ٤ (٢١ - ٤١).

تحليل ميتا بالنسبة للعلاج الكيماوي

• بيجنون (٢٠٠٠): لا توجد فائدة ملحوظة من العلاج الكيماوي المساعد أو غير المساعد ولكن العلاج الكيماوي مع الإشعاعي أدى إلى فائدة ٧٪ من المقاومة الكلية لمدة ٢ - ٥ سنوات. وأيضاً الفائدة من السيسبلاتين و ٥ - فلورويوراسيل مقابل المناهج العلاجية الأخرى.

تقنيات العلاج الإشعاعي

RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- ضع المريض في الوضع راقدا على الظهر مع الرقبة ممتدة جداً. وضع سلكاً لندبات الرقبة والشفاه. ويمكن خفض الأكتاف لأسفل بأحزمة. وثبت الرأس بقناع لدين بالحرارة. واستخدم واقٍ من عض اللسان.
- يمكن استخدام الأشعة المقطعية وأشعة الرنين المغناطيسي.
- العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد والعلاج الإشعاعي معدل القوة يؤدي إلى تحسن الحفاظ على الأنسجة الطبيعية ويستخدم بشكل أقل.
- الأحجام الطبيعية تغطي قاع الجمجمة والعقد الليمفاوية من الخشاء وحتى أعلى الترقوة.
- تتم وقاية الحبل الشوكي على المجالات الجانبية إذا كانت لا توجد عقد أو على المجال الأمامي اللفي إذا كانت الحنجرة غير متضمنة.
- الحافة الأمامية تتضمن هامش ٢ سم على الورم وتتضمن القوس الحلقي وجزءاً من الغشاء المخاطي للفم واللسان الفمي.

- عالج الرقبة على الجانبين إلا إذا كانت اللوزة T1-2 في المرحلة أو القوس الحلقي صغير. وبالنسبة للوزة التي في المرحلة T1NO يمكن ترك المستويات IV - V.
- تغطية العقد الليمفاوية: عدم وجود انتشار إلى العقد الليمفاوية يتضمن المستويات II - IV والعقد التي خلف البلعوم و N1 تتضمن المستويات IV - IB والعقد التي خلف البلعوم و N2 - N3 تتضمن IB - V والعقد التي خلف البلعوم.
- مرشحات معوضة تكون مطلوبة.
- بعد ٤٥ جراي يتم التوقف عن الرقبة الخلفية والتعزيز بالكثرونات.
- يمكن زرع مساعدات لقاع اللسان ولكن هناك اختلافاً في الآراء إذا كان ذلك يزيد من التحكم الموضوعي أو يقلل الحركة.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- العلاج الكيماوي ثم الإشعاعي: ٨, ١ - ٢ جراي / جزء للعقد الليمفاوية و ٦٠ جراي للمناطق عالية الخطورة في الرقبة و ٥٠ - ٥٤ جراي للمناطق منخفضة الخطورة في الرقبة. والعلاج الإشعاعي بعد الجراحة: ٦٠ - ٦٦ جراي بالنسبة للأورام الأولية والمناطق عالية الخطورة و ٥٠ - ٥٤ بالنسبة للمناطق منخفضة الخطورة.
- التعزيز: ٨, ١ جراي / جزء $18 \times$ (إلى ٤, ٣٢ جراي ثم ٨, ١ جراي للحجم الكبير صباحاً + ٥, ١ جراي إلى الحجم التعزيزي أكبر من أو يساوي ٦ متأخراً في المساء في الاثنى عشر يوماً الأخيرة من العلاج حتى ٧٢ جراي كجرعة كلية.
- العلاج الإشعاعي معدل القوة لجامعة كاليفورنيا سان فرانسيسكو: حجم الورم الكلي = الورم الكلي إكلينيكيًا أو تصويرياً (أولي وعقدي). الحجم الإكلينيكي المستهدف ١ = هامش ٥, ٠ - ٢ سم في الورم الكلي. الحجم الإكلينيكي المستهدف ٢ = الرقبة الانتخائية. الجرعة: حجم الورم الكلي ١٢, ٢ - ٩٦, ٦٩ جراي. الحجم الإكلينيكي المستهدف ١ = ٨, ١. الحجم الإكلينيكي المستهدف ٢ = ٦٤, ١ / ٥٤ جراي في ٣٣ جزء.

حدود الجرعة Dose limitations

- الحبل الشوكي أقل من ٤٥ جراي - جذع المخ أقل من ٥٤ جراي - متوسط الجرعة للغدد النكفية أقل من ٢٦ جراي وحاول الحفاظ على الحجم الكلي لكل غدة أقل من ٢٠ جراي (إذا كان ذلك ممكناً) - الفك السفلي أقل من ٢٠ جراي - الشبكية أقل من ٤٥ جراي.

المضاعفات**Complications**

- التهاب حاد ومزمن في الأغشية المخاطية - جفاف الفم.
- تفاعلات الجلد تعالج بواسطة محاليل أكوافور ورادياكير ودومبور.
- عناية وقائية بالأسنان قبل العلاج الإشعاعي وعلاج فلوريد مركز وغسول للفم والغرغرة بالمحاليل المطهرة.
- المشاكل الغذائية الشديدة تحدث عند ١٠٪ من المرضى. ويحتاج المريض إلى ٢٠٠٠ سعراً على الأقل والأنبوبة الغذائية يوجد اختلاف في الرأي عليها.
- هناك خطورة لحدوث ثقب من البلعوم إلى الجلد بسبب الجراحة وليس العلاج الإشعاعي.
- موت خلايا الفك السفلي غير شائع وانفجار الشريان السباتي أقل من ١٪.
- أميفوستين يمكن أن يستخدم للتقليل من جفاف الفم الحاد والمتأخر.

المتابعة**Follow up**

- التاريخ المرضي والفحص الطبي كل ١-٢ شهر لمدة عام وكل ٣ شهور للعامين الثاني والثالث وكل ٦ شهور للعامين الرابع والخامس ثم سنوياً.
- إذا تم توقع وجود انتكاسة وكان تحليل العينة سلبياً تتم المتابعة شهرياً حتى يتم الشفاء.
- ٨٠-٩٠٪ من الانتكاسات تحدث خلال ٣ سنوات.

المراجع

- 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* 2003;21:92-98.
- Bernier J, Dornge 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.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804.
- 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* 1999; 91:2081-2086.
- 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.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:69-76.
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:7-16.
- Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241.
- Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19-30.
- Perez CA, Chao KS, Simpson JR, et al. Oropharynx (tonsillar fossa, faucial arch, and base of tongue). In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1022-1070.

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* 2000;355:949-955.

Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:21-28.