

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
назофарингеален карцином**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Инциденца и Епидемиологија

Назофарингеалниот карцином (NPC) е болест со уникатни епидемиолошки карактеристики. Распределбата на болеста покажува јасна регионална, расна и родова преваленца. Во 2018 година, глобалните стапки на инциденца стандардизирани според возраста (ASIR) варираат од 2,1 до 0,4 на 100 000 во Азија и Европа, соодветно. Највисоките ASIR на 100 000 се во Источна и Југоисточна Азија (на пр. седум во Сингапур, Малдиви и Индонезија; шест во Малезија и Виетнам; три во Кина). Има повеќе од 129.000 нови случаи на NPC пријавено во 2018 година, вклучувајќи повеќе од 5000 во Европа. Во последните децении (1970-2007), инциденцата на NPC опадна низ целиот свет, со значителни намалувања во Јужна и Источна Азија, Северна Америка и нордиските земји. NPC има неколку карактеристики кои се разликуваат според географската област. На пример, распределбата по возраст се разликува во области со ниска инциденца во споредба со ендемските области. Во областите со ниска инциденца, инциденцата на NPC се зголемува со возраста и има бимодален врв: првиот кај адолесцентите и млади, и вториот по 65 годишна возраст, додека во ендемските области, инциденцата се зголемува по 30 година од животот, го достигнува својот врв на 40-59 годишна возраст и потоа се намалува. Соодносот на инциденца мажи-жени е 2,75. Во Европа, во периодот 2000-2007 година, 5-годишната релативна стапка на преживување за возрасни со NPC е 49%. Стапките на преживување се зголемија во текот на 1999-2007 година низ цела Европа, освен во Источна Европа каде што опадна со тек на време. Во САД, во периодот 2009-2015 година, 5-годишната релативна стапка на преживување е 60%, со забележани разлики низ етничките групи.

Азијците, се чини дека имаат поголеми шанси за преживување, независно од полот, возраста на дијагноза, градусот, стадиум и третманот. Покрај тоа, стапката на смртност поврзана со NPC се разликува значително помеѓу хистолошките подтипови. Ефектот на возраста врз преживувањето е евидентен. Петгодишната стапка на преживување е 72% во најмладата возрасна група (15-45 години) и 36% кај најстарата група на пациенти (65-74 години). Во принцип, прогнозата е подобра за жените отколку мажите.

Дијагноза и Патологија / Молекуларна Биологија

Дијагноза

Дефинитивната дијагноза се поставува со ендоскопска биопсија на примарниот назофарингеален тумор. Во случај на клинички не видлив примарен тумор при ендоскопијата, се предлага биопсија на назофарингеалното ткиво позитивно при магнетна резонанца (МР) или позитронска емисиона томографија (ПЕТ). Од причина што појавата на вратен лимфен јазол е прв знак на болеста, често се случува да се направи биопсија на вратниот јазол или пак дисекција. Но, оваа постапка не се препорачува бидејќи може да ја

намали веројатноста за излекување и има влијание врз доцните последици од лекувањето. Сепак, ако се спроведе (на пример, ако примарниот тумор не е видлив), тогаш дисекција на лимфниот јазол без капсуларната ефракција или транскутаната tru-cut биопсија водена со ултразвук се најдобри опции; хируршка биопсија на јазолот треба да се избегнува. Се препорачува и определување на Епштајн-Бар вирусот (EBV) во хистолошкиот примерок со *in situ* хибридизација (ISH).

Патологија

Хистолошкиот тип треба да се класифицира според 4-то издание на класификација според Светската здравствена организација (СЗО). Подтипови на „назофарингеалниот карцином“ се кератинизирачки, некератизирачки (поделен на диференциран и недиференциран) и базалоиден карцином. Кератинизирачкиот канцер е почест во неендемични области, додека на некератизирачкиот канцер отпаѓаат поголемиот број случаи, и е поврзан со EBV инфекција.

EBV експресија

Канцерогеноста на EBV и неговата поврзаност со NPC (особено некератинизирачкиот) е несомнена.

Скрининг

Во регионите каде NPC е ендемичен, употребата на EBV DNA плазма заедно со ендоскопски преглед и МР, покажала чувствителност и специфичност при скринингот од 97,1% и 98,6%, соодветно. Бројот на субјекти што требало да се прегледаат за да се открие еден случај бил 593. Од тие причини, неговата употреба може само да се препорача за откривање на рани асимптоматски лица со NPC во ендемични области и е ограничен на оние кои се сметаат за лица со повисок ризик (т.е. мажи на возраст од 40-62 години).

Препораки

Дефинитивната дијагноза се поставува со ендоскопска биопсија на примарниот назофарингеален тумор; дијагностичка биопсија на вратот и/или дисекција на вратен јазол треба да се избегнува. Препорачливо е одредување на EBV во хистолошкиот примерок со ISH. Во регионите каде NPC е ендемичен, може да се препорача скрининг со употреба на плазма EBV DNA, заедно со ендоскопски преглед и МР, за рано откривање на асимптоматски лица со NPC.

Одредување на Стадиум и проценка на ризикот

Одредувањето на клиничкиот стадиум на NPC е според 8-то издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Рутински процедури за одредување на стадиумот: историја на болест, физички преглед (вклучувајќи и преглед на кранијалните нерви), комплетна крвна слика, серумска биохемија [вклучувајќи тестови за функцијата на црниот дроб и бубрезите и лактат дехидрогеназа (LDH)], назофарингоскопија, компјутерска томографија (КТ) скен и/или МР на главата и вратот и 18F-флуородеоксигликоза (FDG)-PET/CT.

Со МР најточно се одредува локалниот стадиум, заради нејзината чувствителност и на мало задебелување на мукозата, зафаќање на парафарингеалниот и мастикаторниот простор, како и на основата на черепот и кранијалните нерви, и затоа треба да се применува секогаш кога е достапна. Точноста во детектирањето на зафатеноста на јазлите е поголема со МР во споредба со КТ; FDG-PET додава дополнителна точност во стејџингот на нодалната болест. Најдобра сликовна метода за детектирање на далечни метастази е FDG-PET. Почетно аудиометриско тестирање, стоматолошки преглед, евалуација на нутритивниот статус и офталмолошка и ендокрина евалуација треба да се спроведат по потреба. Скалите за проценка на квалитетот на живот пред третманот се покажале како попрецизен показател за севкупното преживување отколку перформанс статусот. Нивната примена во клинички практиката може подобро да го одреди индивидуалниот ризик и да наложи брза медицинска или физичка поддршка пред почетокот на третманот.

Одредувањето на плазма/серум вредноста на EBV DNA пред и после третманот има прогностичка вредност.

Препораки

Рутинските процедури за одредување на стадиумот вклучуваат: историја на болест, физички преглед со преглед на кранијалните нерви, комплетна крвна слика, серумска биохемија (вклучувајќи тестови за функцијата на црниот дроб и бубрезите и LDH), назофарингоскопија и радиолошко сликање. МР е најточниот начин за дефинирање на локалниот и нодалниот стадиум на туморот и треба да се претпочита секогаш кога е достапна. FDG-PET додава дополнителна прецизност во нодалното стејџирање, и е најдобар метод на снимање за откривање на далечни метастази.

Почетно аудиометриско тестирање, стоматолошки преглед, евалуација на нутритивниот статус и офталмолошка и ендокрина евалуација треба да се спроведат по потреба.

Плазма/серумско испитување на ЕБВ ДНК пред и после третманот има прогностичка вредност.

Третман на локална/локорегионална болест

Оптималната стратегија за третман на пациенти со напреднат НДК треба да се дискутира во рамките на мултидисциплинарен тим (MDT). Се препорачува третман на пациентите во медицински установи со голем со обем на пациенти бидејќи ова е прифатено како независен прогностички фактор за подобро преживување, барем во области каде што болеста е ендемична. Радиотерапијата (RT) е главен третман, и е суштинска компонента во третманот со куративна цел на недисеминиран NPC.

IMRT е важна пресвртница во третманот на NPC, обезбедувајќи подобрени резултати и помалку сериозни доцни ефекти во споредба со претходните RT техники [конвенционална дводимензионална (2D) и тродимензионална (3D) со паралелно подобрени дозиметриски параметри]. Во однос на доцните ефекти, забележано е значително намалување на доцните ксеростомија, тризмус и повреда на темпоралниот лобус. Покрај тоа, IMRT го подобрува квалитетот на живот (QoL) на преживеаните на подолг рок.

Иако IMRT во моментот претставува стандардна RT техника за NPC, терапијата со честички, вклучувајќи ги протоните и јаглеродните јони, се повеќе добива со популарност врз основа на нејзините физички и биолошки својства.

Дефинирањето на целниот волумен претставува главен проблем за време на планирањето на IMRT за NPC. Генерално, RT е насочена кон примарниот тумор и патолошките јазли, но и кон соседните региони кои се сметаат за ризични од микроскопско ширење на туморот и генерално кон двете страни на вратот (II-V нивоа и ретрофарингеални јазли) поради високата инциденца на окултна зафатеност на јазлите на вратот. Вкупна доза од 70 Gy е потребна за третман на макроскопска болест и 50- 60 Gy за третман на потенцијални ризични региони, обично со конвенционална или умерено забрзана RT. IMRT може да биде се применува со користење или на секвенцијален boost или на симултан интегриран boost (SIB). Неодамнешно рандомизирано испитување кое ги спореди овие две техники не откри разлика во однос на клиничкиот исход и токсичноста. Поради практичноста, SIB стратегијата, може да се смета за техника на избор при третман на NPC. Во повеќето случаи, се користат конвенционалните или режими на умерени хипофракционирање до вкупно доза од 70 Gy во 33-35 фракции. Во одредени клинички испитувања се користени и дози до 76Gy. Сепак, особена внимателност е потребна при зголемување на вкупната доза поради зголемениот ризик од развој на доцни токсичности (на пр. остеорадионекроза, каротидна псевдоаневризма и невролошки токсичности).

Стадиум I на болеста се третира само со RT, за стадиум II се препорачува CRT кога се користи 2D-RT. Кога е користена IMRT не е забележана значителна разлика во преживувањето помеѓу CRT наспроти RT. Стадиум III и IVA ма болеста се третираат со CRT. CRT обезбедува подолго севкупно преживување и подобра локорегионална и далечна контрола. Стандарден агенс што се користи е цисплатин. Најчесто користен

режим е цисплатин 100 mg/m² на секои 3 недели. Неделнен цисплатин (40 mg/m² /неделно) исто така е докажано дека го подобрува севкупно преживување OS. Оптимална кумулативна вкупна доза на конкурентниот цисплатин треба да биде повисока од 200 mg/m². Конкурентен карбоплатин е исто така можна опција, но доказите се спротивставени. Додавањето на бевацизумаб на платина базирана ChT истовремено со RT покажало значителна стапка на токсичност од висок степен и затоа не се препорачува.

Склоноста на NPC да даде далечни метастази е главна причина за неуспех во третманот и смрт. Затоа е потребно интензивирање на системската терапија за фаза III-IVA некератизирачки NPC. Адјувантната ChT генерално тешко се поднесува и само околу 60% од пациентите ги комплетираат планираните број на циклуси, а кај половина од пациентите потребно е и намалување на дозата.

Спротивно на ова, индукционата СТ нуди можност за доставување соодветен дозен интензитет на ChT, а притоа постигнувајќи маргинално подобрување во севкупното преживување и без поголемо зголемување на токсичните ефекти. Сепак, како предуслов, ICT не треба го попречува последователното реализирање на CRT со целосна доза, и времето помеѓу крајот на ICT и почетокот на RT треба да биде што е можно пократко.

Прифатливи режими за ICT се: цисплатин/доцетаксел/5-флуороурацил (TPF) и цисплатин/гемцитабин (CG).

Во принцип, постарите пациенти потешко ја толерираат конкурентната ChT во споредба со помладите, и следствено, потребно е намалување на дозниот интензитет; а изборот на пациенти е од клучно значење.

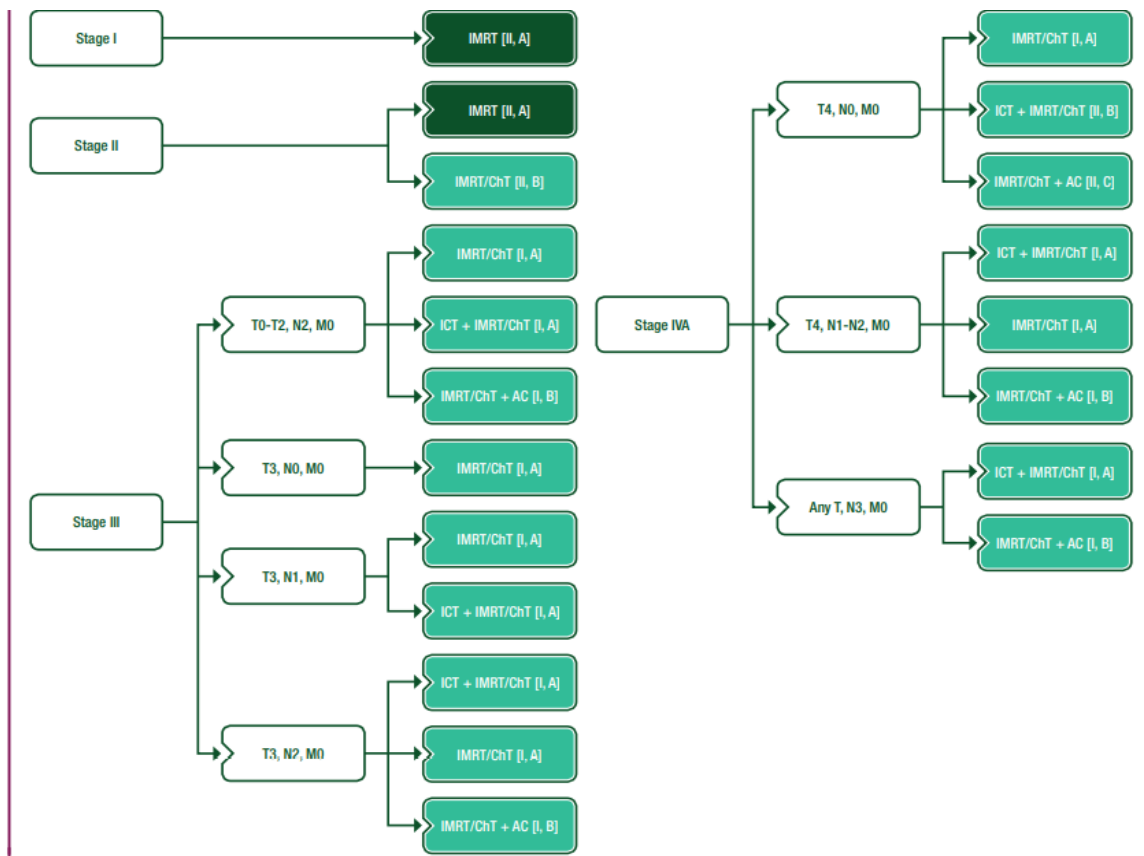
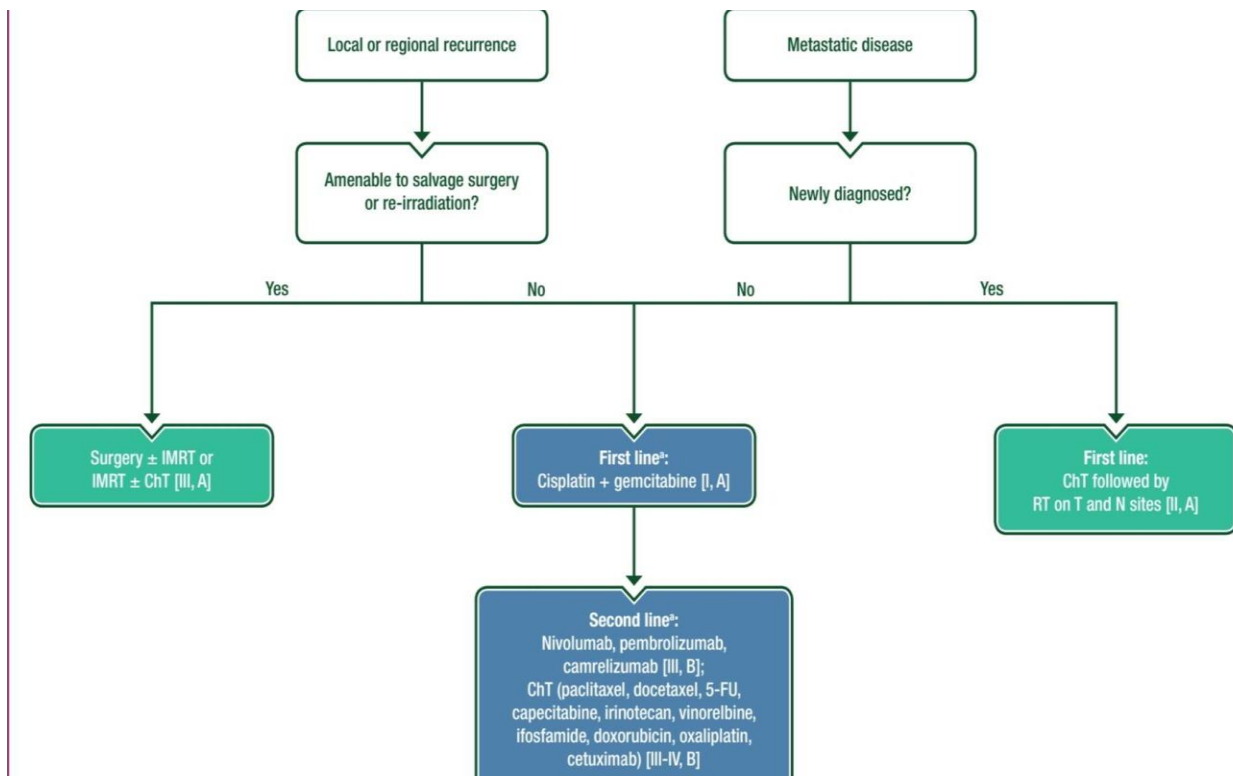


Figure 1. Treatment algorithm for stage I-IVA NPC.
 AC, adjuvant chemotherapy; ChT, chemotherapy; ICT, induction chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; M, metastasis; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; T, tumour.

Менаџмент на Рекурентна, Нересектибилна , Олигометастатска и Напредната / Метастатска болест без можност за РТ и Оперативен третман

Малите рецидиви се потенцијално курабилни. Главните тераписки опции вклучуваат : назфарингектомија, радиотерапија, стереотатсична радиотерапија, (SRT), IMRT, или комбинација на хирургија со радиотерапија со или без конкурентна хемотерапија. Не се направени истражувања кои ја компарираат реирадијацијата со оперативен пристап. Одлуката за третман се донесува според индивидуален пристап каде што се земаат во предвид волумент, локацијата/ проширеноста на рецидивот, предходните третмани, периодот без болест (DFI) и коморбидитетите.



Предложениот третмански пристап е прикажан на на предходната табела. За хируршки salvage третман прогностички фактори од значење се T и N стадиум на рецидивот, хируршкио пристап (подобри резултати се добиени со ендоскопски пристап) и достапноста за адјувантна реирадијација.

Пациентите со локален рецидив кој не ја инвадира каротидата или не се шири интракранијално, се кандидати за назофарингектомија, локалните рецидиви со стадиум T1-T3, може да имаат поголем бенефит од ендоскопска назофарингектомија отколку од IMRT.

Рецидив во вратните лимфни жлезди може да се третира со вратна дисекција. Големината на дисекцијата зависи од природата на рецидивот (N стадиумот и екстракапсуларната екстензија) и може да се рангира од селективна до радикална вратна дисекција.

Пре третманска циркулирачка EBV DNA се покажала како прогностички фактор за далечни метастази кај кандидатите за операција.

Поради високата инциденца на мајорни доцни компликации и покрај современите радиотераписки пристапи, круцијална е селекцијата на соодветни пациенти за ре – ирадијација. Прогностички фактори за реирадијација се: големината на туморот, DFI, дозиметриските калкулации, дозата на таргетот и распоредот по фракции, дозволената доза за органите од ризик и радиотераписките техники (IMRT, SRT). Преелиминарните резултати покажале лимитирана токсичност со протонска и карбон јонска терапија за локално рецидив на NPC.

Метастатска или Локорегионален рецидив – Некурабилен

При метастатски NPC, палијативната хемотерапија може да се земе во предвид за пациентите со адекватен PS. Комбинацијата од Cisplatin и Gemcitabine, е прва линија на избор која што го подобрува OS. Кај пациентите со ново дијагностициран NPC, дополнувањето на хемотерапискиот третманот со локорегионална RT ја подобрува локорегионалната контрола и OS.

Нема, стандардна 2ра линија на третман. Во користени агенси спаѓаат: paclitaxel, docetaxel, 5-FU, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin, oxaliplatin and cetuximab, кои може да бидат користени како монотерапија или во комбинација. Мултихемотерапискиот пристап е поактуелен од монотерапискиот. ORR од 64% наспрема 24%, по цена на зголемената и кумулативна токсичност. Се проценува дека PFS и OS со втора линија на терапија е околу 5 и 12 месеци, соодветно. Во овај контекст изборот за третман треба да биде базиран на предхониот третман, симптомите на пациентот, PS, изборот на пациентот и очекуваната токсичност.

Имунотерапијата представува ветувачка стратегија кај оваа болест, особено поради улогата на EBV и можноста да изнуди одговор кон антигенот. До денес нема фаза 3 на испитувања кои се објавени за NPC и достапните докази се претежно од фаза 2 студии пред се со checkpoint инхибитри кои го таргетираат PD – 1 протеинот од PD-L1. Nivolumab, pembrolizumab и camrelizumab се покажале како безбедни и активни како монотерапија за рецидивантен или метастатски NPC со ORRs од 20%, 25% и 34%, соодветно со добар одговор на првата радиолошка евалуација. Цитотоксичните Т – клеточни лимфоцити (CTL) имунотерапија покажува одговор кај високо претретирани пациенти.

Олигометастатските пациенти може да постигнат дологгодишно преживување по агресивен третман кој вклучува хемотерапија, хирургија или дефинитивна радиотерапија на метастазите. Претретманската плазма EBV DNAи стапката на клиренс се прогностички фактор за метастатските пациенти третирани со прва линија на хемотерапија.

Протоколите се превземени од и ESMO и NCCN 2023.

Изборот на терапија зависи од општата состојба на пациентот, интенцијата со која се лекува односно целта која сакаме да ја постигнеме со терапијата (куративна, палијативна), достапноста на опремата и терапијата во моментот на УКРО и во Р.С.Македонија.

Лековите: Pembrolizumab, Cetuximab, Nivolumab, Oxaliplatin не се на позитивна листа и нивната достапност не е загарантирана.

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS^a

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Induction ^b /Sequential Systemic Therapy
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine/cisplatin (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)¹ • Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴ <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/5-FU⁵ ▶ Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶ ▶ Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin⁸

Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,9} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹⁰ • Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy^{c,11} • Cisplatin + RT followed by capecitabine (for T4,N1-3 or any T,N2-3) (category 2B)¹² <p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,13}

Reirradiation + Concurrent Systemic Therapy
<ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based regimens (eg, cisplatin, or carboplatin only if cisplatin ineligible/intolerant)^{14,15}

^a The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.

^b The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on the clinical trial data for the different regimens.

Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)		
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{16,17} <p>Other Recommended Regimens</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>First-Line^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination Therapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/5-FU^{18,19} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁰ or paclitaxel¹⁸ ▶ Carboplatin/cetuximab^{4,1} ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ ▶ Cisplatin/gemcitabine + PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{22,23} • Single Agents <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin^{24,25} ▶ Carboplatin²⁶ ▶ Paclitaxel²⁷ ▶ Docetaxel^{28,29} ▶ 5-FU²⁵ ▶ Methotrexate^{21,30} ▶ Gemcitabine³¹ ▶ Capecitabine³² <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶ </td> <td> <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{33,34} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁵ </td> </tr> </table>	<p>First-Line^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination Therapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/5-FU^{18,19} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁰ or paclitaxel¹⁸ ▶ Carboplatin/cetuximab^{4,1} ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ ▶ Cisplatin/gemcitabine + PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{22,23} • Single Agents <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin^{24,25} ▶ Carboplatin²⁶ ▶ Paclitaxel²⁷ ▶ Docetaxel^{28,29} ▶ 5-FU²⁵ ▶ Methotrexate^{21,30} ▶ Gemcitabine³¹ ▶ Capecitabine³² <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶ 	<p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{33,34} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁵
<p>First-Line^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination Therapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/5-FU^{18,19} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁰ or paclitaxel¹⁸ ▶ Carboplatin/cetuximab^{4,1} ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ ▶ Cisplatin/gemcitabine + PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{22,23} • Single Agents <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin^{24,25} ▶ Carboplatin²⁶ ▶ Paclitaxel²⁷ ▶ Docetaxel^{28,29} ▶ 5-FU²⁵ ▶ Methotrexate^{21,30} ▶ Gemcitabine³¹ ▶ Capecitabine³² <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶ 	<p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{33,34} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁵ 	

^c Use of cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy is a category 2B recommendation for stage T3-4,N1-3,M0 or any T,N2-3,M0 disease; it is a category 2A recommendation for all other stages when indicated.

^d If not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line