

Rak nosu in obnosnih votlin strokovni simpozij



Sinonasal cancer Symposium

**6. december 2024
Onkološki inštitut
Ljubljana**

Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani in Sekcija za internistično onkologijo ter Združenje za radioterapijo in onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu

*Klinika za otorinolarinologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC
Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani in Sekcija za internistično onkologijo ter
Združenje za radioterapijo in onkologijo pri Slovenskem
zdravniškem društvu*

Rak nosu in obnosnih votlin

strokovni simpozij

petek, 6.12.2024 ob 8.00h

Onkološki inštitut, Predavalnica stavba C, Zaloška cesta 2.

Prireditev je namenjena otorinolarinologom, internistom onkologom, onkologom radioterapevtom, nevrokirurgom, maksilofacialnim kirurgom, patologom, radiologom, oftalmologom, zdravnikom družinske medicine, stomatologom, specializantom vseh navedenih medicinskih specialnosti, študentom splošne in dentalne medicine ter medicinskim sestram/zdravstvenim tehnikom v hospitalni in patронаžni zdravstveni negi, da pridobijo znanje o najnovejših dognanjih iz področja obravnave raka nosu in obnosnih votlin.

Kotizacije ni.

Zdravniška zbornica je za udeležbo dodelila 6 točk

Organizacijski odbor:

doc. dr. Domen Vozel, dr. med., specialist otorinolarinologije

prof. dr. Primož Strojan, dr. med., specialist onkologije z radioterapijo

doc. dr. Jure Urbančič, dr. med., specialist otorinolarinologije

izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije

7:30-8:00	Registracija udeležencev
8:00-8:10	Uvodni pozdrav (Domen Vozel, UKC LJ)
	1. DEL (Moderator: Jure Urbančič, UKC LJ)
8:10-8:30	Osnove anatomije in klinična razdelitev raka nosu in obnosnih votlin (Domen Vozel, UKC LJ)
8:30-8:55	Patohistološka razvrstitev raka nosu in obnosnih votlin (Nina Zidar, MF UL)
8:55-9:20	Epidemiološke in etiološke značilnosti raka nosu in obnosnih votlin (Vesna Zadnik, OIL)
9:20-9:45	Vloga radiologa v diagnostiki raka v nosu in obnosnih votlinah (Matej Vrabec, Medilab)
9:45-10:15	Odmor 
	2. DEL (Moderator: Primož Strojan, OI)
10:15-10:30	Multidisciplinarni pristop k zdravljenju raka nosu, obnosnih votlin in lobanjske baze (Domen Vozel, UKC LJ)
10:30-10:50	Principi kirurškega zdravljenja (Jure Urbančič, UKC LJ)
10:50-11:10	Principi radioterapije (Primož Strojan, OIL)
11:10-11:30	Principi sistemskega zdravljenja (Cvetka Grašič Kuhar, OIL)
11:30-11:50	Vloga nevrokirurga (Roman Bošnjak, Tomislav Felbabić, UKC LJ)
11:50-12:10	Vloga okuloplastičnega kirurga (Gregor Hawlina, UKC LJ)
12:10-12:30	Predstavitev slovenskih izkušenj (Domen Vozel, UKC LJ)
12:30-13:30	Kosilo 
13:30-13:45	Pogled v prihodnost in pomen mednarodnega sodelovanja (Paolo Bossi, Brescia, ITA)
13:45-15:15	Panel: predstavitev kliničnih primerov (MODERATOR: Domen Vozel, UKC LJ), PANELISTI: Urbančič, Grašič Kuhar, Strojan - Adenoidno-cistični karcinom (Gaber Plavc, OIL) - Ploščatocelični karcinom (Jure Urbančič, UKC LJ) - Rak z izgubo SMARC-B4 gena (SNUC) (Nina Privšek, OIL) - Olfaktorni nevroblastom (Jure Urbančič, UKC LJ) - Adenokarcinom (Klara Grad, OIL)
15:15-15:30	Zaključek

Recenzenti prispevkov:

Domen Vozel, Primož Strojan, Jure Urbančič, Cvetka Grašič Kuhar.

Uredniki:

Domen Vozel, Primož Strojan, Jure Urbančič, Cvetka Grašič Kuhar.

Lektoriranje:

Jezikovna ordinacija, Marko Janša s.p.

Založnik:

Onkološki inštitut

Izdajatelj:

Onkološki inštitut

Oblikovanje:

David Hosta

Kraj in leto izdaje:

Ljubljana, december 2024

Kataložni zapis o publikaciji (CIP)
pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 218558979
ISBN 978-961-7029-92-5 (PDF)

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI:
www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

UVODNI NAGOVOR

Ustanovni simpozij o raku nosu in obnosnih votlin je ključni trenutek v naših skupnih prizadevanjih za razumevanje, diagnosticiranje in zdravljenje te zapletene in pogosto spregledane maligne bolezni. Današnje srečanje strokovnjakov z različnih področij odraža našo zavezanost k spodbujanju sodelovanja in napredka na področju onkologije, posebej povezane z nosom in obnosnimi votlinami.

Prispevki v tem zborniku so dobra osnova za celostno razumevanje raka nosu in obnosnih votlin z več vidikov. Začnemo z predstavitvijo osnov anatomije in klinične klasifikacije raka nosu in obnosnih votlin, ki so dobro izhodišče za globlje razumevanje kliničnih posledic bolezni. Predavanje Patohistološka razvrstitev raka nosu in obnosnih votlin pa prinaša ključne vpogled v različne podtippe, ki so bistveni za načrtovanje obravnave.

Epidemiološke in etiološke značilnosti so ključne za razvoj učinkovitih preventivnih strategij in bodo celovito obravnavane. Razprava o vlogi radiologa v diagnostiki poudarja pomen slikovnih preiskav pri prepoznavanju raka nosu in obnosnih votlin ter v obdobju sledenja po zaključku vseh terapij.

Multidisciplinarni pristop k zdravljenju je bistvenega pomena za oskrbo bolnikov z rakom nosu in obnosnih votlin, prispevki pa bodo obravnavali pomembne teme, vključno z načeli kirurškega zdravljenja, radioterapije in sistemskega zdravljenja. Vsako poglavje poudarja potrebo po celostnem pristopu, vključno s pomembno vlogo, ki jo imajo nevrokirurgi in okuloplastični kirurgi pri zdravljenju te kompleksne bolezni.

Veseli smo, da lahko prvič predstavimo tudi preliminarno analizo slovenskih izkušenj, ki enakovredno kot prispevki iz drugih držav v Evropi in širše, prispevajo k zakladnici svetovnemga znanja s tega področja. Ob pogledu v prihodnost razprava cenjenega strokovnjaka profesorja Paola Bossija o pomenu mednarodnega sodelovanja pri redkih rakih poudarja nujnost čezmejnega sodelovanja za krepitev raziskav in izboljšanje rezultatov zdravljenja.

Na koncu bo panelna predstavitev kliničnih primerov udeležencem simpozija omogočila dragocen vpogled v klinično uporabnost predhodno obravnavanih načel in ponudila jasnejšo sliko izzivov in uspehov pri zdravljenju raka nosu in obnosnih votlin.

Pričujoči zbornik ni le vsebinsko ogledalo simpozija, temveč tudi dobro izhodišče za načrtovanje prihodnjih raziskav in sodelovanje. Upamo, da bo dragocen vir informacij za otorinolaringologe, onkologe in vse izvajalce zdravstvenih storitev oziroma vpletene, ki si prizadevajo za napredek pri razumevanju in obravnavi bolnikov z rakom nosu in obnosnih votlin.

Zahvaljujemo se vam za sodelovanje na današnjem simpoziju.

Domen Vozel

Organizacijski odbor:

doc. dr. Domen Vozel, dr. med., specialist otorinolaringologije

prof. dr. Primož Strojan, dr. med., specialist onkologije z radioterapijo

doc. dr. Jure Urbančič, dr. med., specialist otorinolaringologije

izr. prof. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije

PREFACE

The inaugural Symposium on Sinonasal cancer is a key moment in our collective efforts to understand, diagnose and treat this complex and often overlooked malignancy. Today's gathering of experts from different fields reflects our commitment to fostering collaboration and progress in the field of oncology, specifically related to the nose and paranasal sinuses.

The contributions in this Proceedings provide a good basis for a comprehensive understanding of sinonasal cancer from several perspectives. We start by presenting the basic anatomy and clinical classification of sinonasal cancer, which provide a good starting point for a deeper understanding of the clinical implications of the disease. The lecture Pathohistological classification of nasal and paranasal sinus cancer provides key insights into the different subtypes, which are essential for treatment planning.

Epidemiological and aetiological features are crucial for the development of effective prevention strategies and will be comprehensively addressed. The discussion on the role of the radiologist in diagnosis highlights the importance of imaging in the diagnosis of sinonasal cancer and in the follow-up period after completion of all therapies.

A multidisciplinary approach to treatment is essential for the care of patients with sinonasal cancer and the contributions will address important topics including the principles of surgery, radiotherapy and systemic treatment. Each chapter emphasises the need for a holistic approach, including the important role played by neurosurgeons and oculoplastic surgeons in the treatment of this complex disease.

We are pleased to be able to present for the first time a preliminary analysis of the Slovenian experience, which contributes equally to the treasure trove of global knowledge in this field as contributions from other countries in Europe and beyond. Looking to the future, the discussion by the esteemed expert Professor Paolo Bossi on the importance of international cooperation in rare cancers underlines the necessity of cross-border cooperation to strengthen research and improve treatment outcomes.

Finally, a panel presentation of clinical cases will provide symposium participants with valuable insights into the clinical applicability of the principles discussed earlier and will offer a clearer picture of the challenges and successes in the treatment of sinonasal cancer.

The present proceedings are not only a mirror of the symposium, but also a good starting point for future research planning and collaboration. We hope that it will be a valuable source of information for otorhinolaryngologists, oncologists and all healthcare providers or stakeholders who are committed to advancing the understanding and management of patients with sinonasal cancer.

Thank you for your participation in today's symposium.

Domen Vozel

The Organising Committee:

asst. professor Domen Vozel, MD, PhD, otorhinolaryngology, head and neck surgery

professor Primož Strojan, MD, PhD, radiation oncologist

asst. professor Jure Urbančič, MD, PhD, otorhinolaryngology, head and neck surgery

assoc. professor Cvetka Grašič Kuhar, MD, PhD, medical oncologist

KAZALO/INDEX

Osnove anatomije in klinična razdelitev raka nosu in obnosnih votlin	8
<i>Basics of anatomy and clinical classification of sinonasal cancer</i>	
Patohistološka razvrstitev raka nosu in obnosnih votlin	19
<i>Pathohistological classification of sinonasal cancer</i>	
Epidemiološke in etiološke značilnosti raka nosu in obnosnih votlin	26
<i>Epidemiological and etiological characteristics of the nose and paranasal sinus cancer</i>	
Vloga radiologa v diagnostiki raka nosu in obnosnih votlin	29
<i>The Role of Radiology in the Diagnosis of Sinonasal Cancer</i>	
Multidisciplinarni pristop k zdravljenju raka nosu, obnosnih votlin s prizadetostjo lobanjske baze	34
<i>A multidisciplinary approach to the treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with skull base involvement</i>	
Principi kirurškega zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin	43
<i>Fundamentals of surgical treatment of sinonasal cancer</i>	
Rak nosne in obnosnih votlin: principi radioterapije	53
<i>Cancer of the nasal and paranasal sinuses: Principles of radiotherapy</i>	
Sistemsko zdravljenje raka nosu in obnosnih votlin	60
<i>Systemic treatment of cancer of nose and paranasal sinuses</i>	
Vloga nevrokirurga pri multidisciplinarnem zdravljenju raka nosu in obnosnih votlin	66
<i>The role of a neurosurgeon in multidisciplinary treatment of sinonasal cancer</i>	
Vloga okuloplastičnega kirurga pri zdravljenju raka nosu in obnosnih votlin	73
<i>The role of the oculoplastic surgeon in the treatment of sinonasal cancer</i>	
Rak nosu in obnosnih votlin: preliminarna analiza izkušenj kirurške obravnave	82
<i>Sinonasal cancer: a preliminary analysis of the surgical management experience</i>	
Lokoregionalno napredovali adenoidnocistični karcinom, zdravljen z obsevanjem	85
<i>Locoregionally advanced adenoid cystic carcinoma treated with radiotherapy: a case report</i>	
Rak z izgubo gena SMARCB1 (SNUC)	90
<i>SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma</i>	
Sinonazalni adenokarcinom	97
<i>Sinonasal Adenocarcinoma</i>	
Radiološke značilnosti poobsevalnih sprememb pri bolnikih z rakom nosu in obnosnih votlin: prikaz primera	102
<i>Post-radiation changes in nose and paranasal sinus cancer: A case report</i>	

Pregledni članek

Osnove anatomije in klinična razdelitev raka nosu in obnosnih votlin

Review

Basics of anatomy and clinical classification of sinonasal cancer

Domen Vozel^{1,2}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija
domen.vozel@kclj.si

Izvleček:

Nos in obnosne votline razdelimo na zunanji nos, dve nosni votlini in štiri pare obnosnih votlin (maksilarni, etmoidalni, frontalni in sfenoidalni sinus). Te anatomske strukture so v tesnem anatomskem stiku z lobanjsko bazo in pomembnimi živčno-žilnimi strukturami, očmi, ustno votlino, žrelom in mehki tkivi obraza. Čeprav je območje relativno majhno v primerjavi z drugimi deli telesa, obstajajo značilnosti in posebnosti obravnave raka na različnih delih nosu in obnosnih votlin. Prispevek predstavlja osnove anatomije v povezavi s klinično razdelitvijo raka anatomskega dela nosu in obnosnih votlin.

Ključne besede: novotvorbe, nosna votlina, rak nosu, klasifikacija TNM

Abstract:

The nose and paranasal sinuses are divided into the external nose, two nasal cavities and four pairs of paranasal sinuses (maxillary, ethmoid, frontal and sphenoid sinuses). These anatomical structures are in proximity with the skull base and important neurovascular structures, the eyes, oral cavity, pharynx and soft tissues of the face. Although the area is relatively small compared to other parts of the body, there are characteristics and specificities of the treatment of cancer in different parts of the nose and paranasal sinuses. This article presents the basics of anatomy in relation to the clinical subdivision of cancers of the anatomical parts of the nose and paranasal sinuses.

Keywords: Neoplasms; Nasal Cavity; Nasal Cancer; TNM Staging

1. Nosna piramida

Zunanji nos ima obliko nepravilne piramide z bazo na obrazu in vrhom na konici nosu, zato mu v celoti pravimo nosna piramida (slika 1). Sestavljajo ga mehki deli iz kože in podkožnega tkiva ter skelet nosu iz nosnih kosti in hrustancev. Notranjost nosne piramide se imenuje nosni preddvor (vestibulum nasi) (slika 2), saj je vhod v pravo nosno votlino (cavum nasi proper). Posteriorni nosni preddvor meji na aperturo piriformis oziroma anteriorni rob spodnje nosne školjke, rob nosnice pa je anteriorni rob nosnega preddvora. Sestavljen je iz ploščatoceličnega poroženevajočega epitelijskega tkiva. Nosni preddvor lahko anatomsko razdelimo na: kolumelo, nosni pretin, nosno krilo in nosno dno (angl. sill) (1).



Slika 1. Nosna piramida z označenimi anatomskimi deli.

Op.: 1 – koren, 2 – hrbtišče, 3 – konica, 4 – krilo, 5 – stranska stena, 6 – kolumela, 7 – dno.



Slika 2. Fotografija bolnice z rakom desnega nosnega preddvora, ki zajema nosni pretin, kolumelo in dno preddvora (angl. sill). Nosni preddvor je prikazan s kirurškim pristopom, imenovan lateralna rinotomija.

Op.: 1 – nosno krilo (notranja površina), 2 – kolumela; 3 – dno (angl. *nasal sill*), 4 – nosni pretin z rakom (R), 5 – spodnji rob piriformne aperture, 6 – konica nosu.

1.1. Prekrvavitev in oživčenje

Zunanji del nosne piramide arterijsko prehranjujejo veje a. facialis (a. labialis sup., a. angularis, a. nasi lat., a. collumelae) in a. maxillaris (a. infraorbitalis), ki sta veji a. carotis externa, ter veje a. ophthalmica (a. supraorbitalis, a. supratrochlearis, a. dorsi nasi, r. ext. a. ethmoidalis anterior), ki je veja a. carotis interna. Del nosnega pretina, ki sestavlja nosni preddvor, arterijsko prehranjuje tudi žilje Kiesselbachovega pleteža (tj. žilni pletež iz vej a. labialis superior, a. ethmoidalis ant. (AEA), a. palatina major, a. sphenopalatina) (2).

Venska kri se drenira prek istoimenskih ven v v. jugularis interna, pterigoidni venski pletež in kavernozni sinus, kar je pomembno pri možnosti razvoja intrakranialne okužbe ob okužbi nosne piramide (tako imenovani nevarni trikotnik) (2).

Oživčenje nosne piramide poteka prek vej trigeminalnega živca: n. supratrochlearis, n. infratrochlearis in r. ext. n. ethmoidalis ant., ki so veje n. ophthalmicus, in n. infraorbitalis, ki je veja n. maxillaris. Del nosnega pretina, ki sestavlja nosni preddvor, oživčuje n. nasociliaris (veja n. ophthalmicus) (2). Limfa nosne piramide se drenira prek površinskih limfnih žil, ki spremljajo obrazno veno v limfne žile glave in vratu in na koncu v globoke vratne bezgavke regij I-III, predvsem v submandibularne bezgavke. Tja se drenira limfa nosne piramide in sprednjih delov nosu (2).

1.2. Razdelitev raka nosne piramide

Rak kože površine nosne piramide se klasificira glede na patohistološki tip najpogostejše s:

- Klasifikacijo TNM za kožni karcinom glave in vratu (tabela 1).
 - ne velja za območje vek,
 - velja le za karcinome, ne za maligni melanom in karcinom Merklvih celic,
 - najpogostejše bazalnocelični in ploščatocelični karcinom.
- Klasifikacija TNM za kožni melanom.
- Klasifikacija TNM za karcinom Merklvih celic.

Rak kože površine nosne piramide ni posebej klasificiran po 10. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10), temveč je uvrščen v maligne neoplazme kože drugih in neopredeljenih delov obraza (C44.3) kar oteži analizo raka tega območja obraza.

Tabela 1. Uveljavljene klasifikacije raka nosu in obnosnih votlin ter kožnega karcinoma glave in vratu

	Nosna votlina in etmoidalni sinus	Maksilarni sinus	Kožni karcinom glave in vratu
T1	Tumor je omejen na eno samo podenoto, z ali brez invazije kosti.	Tumor je omejen na sluznico maksilarnega sinusa brez erozijske ali destrukcije kosti.	Tumor ≤ 2 cm v največji dimenziji.
T2	Tumor, ki v eni enoti zajema dve podenoti ali se razširi na sosednjo enoto znotraj nazoetmoidalnega kompleksa, z ali brez invazije kosti.	Tumor z erozijo ali destrukcijo kosti, vključno z razširitvijo v trdo nebo in/ali srednji nosni hodnik, razen razširitev v zadnjo steno maksilarnega sinusa in pterigoidne plošče.	Tumor > 2 cm in ≤ 4 cm v največji dimenziji.
T3	Tumor se širi na medialno steno ali dno orbite, v maksilarni sinus, trdo nebo ali kribiformno ploščo.	Tumor zajema katero koli od naslednjih struktur: kost zadnje stene maksilarnega sinusa, podkožje, dno ali medialno steno orbite, pterigopalatino kotanjo, etmoidalni sinus.	Tumor > 4 cm v največji dimenziji ali manjša erozija kosti ali perinevralna invazija ali globoka invazija.

T4a	Zmerno napredovala lokalna bolezen. Tumor razširjen v katero koli od naslednjih območij: vsebino sprednjega dela orbite, kožo nosu ali lica, minimalna razširitev v sprednjo lobanjsko kotanjo, pterigoidni plošči, sfenoidalni sinus, frontalni sinus.	Zmerno napredovala lokalna bolezen. Tumor razširjen v katero koli od naslednjih območij: vsebino sprednjega dela orbite, kožo lica, pterigoidni plošči, infratemporalna kotanja, kribriiformna plošča, sfenoidalni sinus, frontalni sinus.	Tumor z grobo invazijo v kortikalno kost/kostni mozeg.
T4b	Zelo napredovala lokalna bolezen. Tumor prizadene katero koli od naslednjih območij: apeks orbite, duro, možgane, srednjo lobanjsko kotanjo, možganske živce (razen V2), nazofarinks, klivus.		Tumor z invazijo v lobanjsko bazo ali aksialni skelet, vključno z vpletenostjo foramnov in/ali vpletenostjo vertebralnih foramnov v epiduralni prostor.

Tabela prikazuje štiri klasifikacijske sisteme po UICC. Klasifikacije veljajo le za karcinome. Globoka invazija je opredeljena kot preko zunaj podkožnega maščevja ali > 6 mm (merjeno od granularne plasti sosednjega normalnega epidermisa do baze tumorja), perinevralna invazija za klasifikacijo T3 je opredeljena kot klinična ali radiološka zajetost imenovanih živcev brez vdora ali invazije ali transgresije lobanjske baze.

Op.: UICC – angl. Union for International Cancer Control (8. izdaja), V2 – maksilarni živec (n. maxillaris).

Rak nosnega preddvora (slika 2) se klasificira glede na patohistološki tip najpogostejše in praviloma s klasifikacijo TNM za rak nosu in obnosnih votlin, ki velja le za karcinome (tabela 1). Na območju nosnega preddvora se najpogostejše pojavi ploščatocelični karcinom, ki je pogosto povezan z “verižnim kajenjem”. Pri malignem melanomu v nosnem preddvoru ne gre za sluznični maligni melanom, zato se uporabi klasifikacija TNM za kožni melanom. Zaradi težav pri klasifikaciji raka nosnega preddvora in postavitve stadija raka so se razvile tudi druge klasifikacije, med drugim po Wangu in sod. (tabela 2). Te klasifikacije upoštevajo posebnosti tega anatomskega območja za izboljšanje rezultatov zdravljenja v smislu ozdravitve bolezni in zagotovitve optimalnega estetskega rezultata.

Tabela 2. Klasifikacija raka nosnega preddvora po Wangu in sod. (1976) (3)

T1	Lezija je omejena na nosni preddvor in je relativno površinska, vključuje eno ali več podenot znotraj preddvora.
T2	Lezija se je iz nosnega preddvora razširila na sosednje strukture, kot so zgornji nosni septum, zgornja ustnica, filtrum, koža nosu in/ali nazolabialna guba, vendar ni pritrjena na podležočo kost.
T3	Lezija je postala masivna z razširitvijo na trdo nebo, bukogingivalni sulkus, vključno z velikim delom zgornje ustnice, zgornjo nosno pregrado, nosno školjko in/ali sosednje obnosne votlin, z globoko infiltracijo mišic in kosti.

Klasifikacija nima stadija T4 in regionalne opredelitve bolezni.

2. Nosna votlina in etmoidalni sinus

Nosna votlina (lat. *cavum nasi*) je omejen s štirimi stenami:

- lateralna nosna stena: sestavljajo jo tri nosne školjke in nosni hodniki z ustji obnosnih votlin in solzeveda,
- medialna nosna stena: sestavlja jo nosni pretin iz kvadratastega hrustanca, vomerja in etmoidalne kosti,
- dno: sestavljeno iz premaksile, maksile in nebne kosti,
- strop: sestavljeno iz etmoidalne in frontalne kosti; del stropa sestavlja olfaktorna reža z olfaktornim živčevjem (tj. olfaktorno nitje).

Posteriorno se nosna votlina odpira preko hoan v nazofarinks (hoani sta del nazofarinksa), anterosuperiornost od hoane je ustje sfenoidalnega sinusa. Anteriorno se nosna votlina nadaljuje v nosni preddvor.

Etmoidalni sinus (*sinus ethmoidalis*) ali etmoidalne celice so v grobem anatomsko umeščene lateralno od nosne votline in medialno od orbite. Razdelimo jih na sprednje (*cellulae ethmoidales anteriores*) in zadnje etmoidalne celice (*cellulae ethmoidales posteriores*), Srednja nosna školjka (*concha nasalis media*), zgornja nosna školjka (*concha nasalis superior*), *processus uncinatus* (PU) in *bullae etmoidalis* (BE) so podaljški lateralne nosne stene, narastišča teh struktur na lateralno nosno steno pa predstavljajo bazalne nosne lamele. Občasno je nad zgornjo školjko prisotna suprema nosna školjka (*concha nasalis suprema*). Agger nasi (AN) je najbolj anteriorna etmoidalna celica, ki je obsežno pnevmatizirana v 70–90 % in lahko ovira drenažo v frontalnem recesusu (*recessus frontalis*). Pod srednjo školjko je PU, ki je polmesečast in tvori del lateralne stene med spodnjo in srednjo školjko.

BE je najbolj stalna in največja sprednja etmoidalna celica, ki se nahaja na lateralni steni v srednjem hodniku posteriorno od PU. Lateralno se po celotni dolžini z bazalno lamelo narašča na *lamina papyracea*, posteriorno se lahko vriva v bazalno lamelo srednje školjke, kar povzroči nepravilno obliko bazalne lamele srednje školjke, superiornost pa se lahko dotika *fovee ethmoidalis* in tvori posteriornost mejo frontalnega recesusu. Če BE ne sega do *fovee ethmoidalis*, nastane prostor med BE in *foveo ethmoidalis*, ki komunicira s frontalnim recesusom in se imenuje suprabularni recesus. Kadar se slednji širi lateralno nad orbito, se imenuje supraorbitalni recesus (4). Retrobularni recesus nastane, kadar je posteriorna stena BE ločena od bazalne lamele srednje školjke. Hiatus semilunaris je polmesečasta špranja med PU in BE ter vodi v etmoidalni infundibulum. Etmoidalni infundibulum je prostor piramidaste oblike, omejen medialno s PU, posteriornost z BE in lateralno z *lamina papyracea*. Spredej sega do AN oziroma frontalnega procesusa maksile. Etmoidalni infundibulum je širok anterosuperiornost in ozek posteroinferiornost zaradi narastišča PU na spodnjo školjko. Lateralni del etmoidalnega infundibuluma vodi do medialne stene maksilarnega sinusa in njegovega ustja. Strop nosne votline tvori *lamina cribrosa* in sestavlja del sprednje lobanjske baze (*fossa cranii anterior*). Skozi njo iz olfaktornih bulbusov poteka olfaktornost nitje v olfaktornost foso, ki jo spredej omejujeta nosna in frontalna kost, zadaj anteriornost del sfenoidalne kosti, medialno *lamina perpendicularis* etmoidalne kosti ter lateralno srednja in zgornja školjka. Navzgor se *lamina cribrosa* nadaljuje v lateralno lamelo, ki predstavlja najtanjši del lobanjske baze. Višina oziroma naklon lateralne lamele določa globino olfaktorne fose, ki jo klasificiramo po Kerosu. Globina olfaktorne fose je lahko na obeh straneh različna. Večja stopnja po Kerosu predstavlja večje tveganje za iatrogeno poškodbo sprednje lobanjske baze (slika 3)(5).

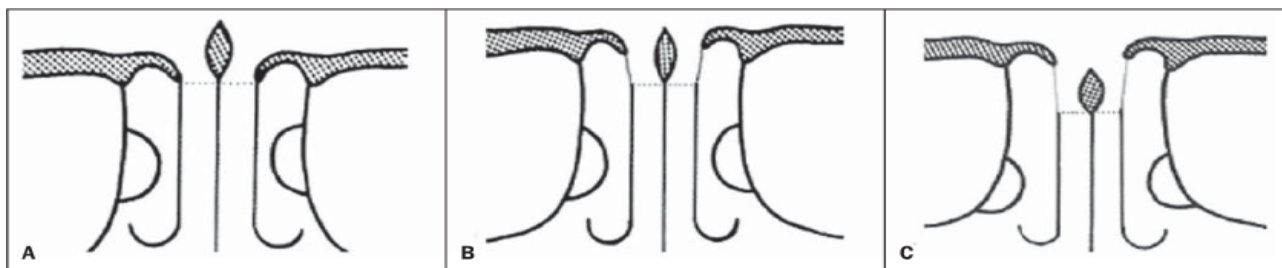


Figure 1. Schematic representation of the three types of olfactory fossae according to the Keros classification: A, type I; B, type II; C, type III. (Modified from Stammberger⁽⁹⁾).

Slika 3. Shematski prikaz globine vohalne kotanje (lat. fossa olfactoria) po Kerosu.

Op.: A – tip I, globina 1–3 mm, prisotna pri 30 % populacije; B – tip II, globina 4–7 mm, prisotna pri 49 % populacije; C – tip III, globina 9–16 mm, prisotna pri 21 % populacije.

Vir: Essentials of endoscopic sinus surgery (5).

2.1. Prekrvavitev in oživčenje

Anteriornost se na sredini *lamine cribrose* nahaja *crista galli*, ki je lahko pnevmatizirana. Skozi *foveo ethmoidalis* potekata *a. ethmoidalis anterior* (AEA) in *posterior* (AEP), ki sta veji *a. ophthalmice*. AEA sprva poteka v orbiti med mišicama *m. obliquus superior* in *m. rectus medialis* in približno 24 mm

od anteriornega roba orbite vstopi skozi *foramen ethmoidalis anterior* v sprednje etmoidalne celice. Tu poteka v kostnem ali mehko tkivnem kanalu po stropu etmoidalnega sinusa v sprednjo lobanjsko kotanjo do *criste galli*, kjer odda meningealno vejo ter izstopi skozi *lamino cribroso* nazaj v nosno votlino. Kostni kanal, v katerem poteka arterija, je dehiscenten v 40 %. Takrat AEA ne poteka po stropu in je tveganje za intraoperativno poškodbo večje. Najtanjši del celotnega etmoidalnega območja je v delu, kjer AEA vstopi skozi lateralno lameno v sprednjo lobanjsko kotanjo. Na tem mestu je lahko kostnina tudi odsotna. AEP se odcepi 12 mm posteriorneje od anteriorne in poteka skozi posteriorno etmoidalno odprtino po zgornjem delu prednje stene sfenoidalnega sinusa intrakranialno. Obe arteriji prehranjujeta del septuma in lateralno nosno steno, tvorita pa tudi anastomoze z arterijo *sphenopalatino*. Posamezne celice etmoidalnega kompleksa so lahko tudi v priležnih sinusih in so opisane pri njih kot anatomske variante. Prednje etmoidalne celice prehranjujejo AEA in veje *a. sphenopalatine*, posteriorne etmoidalne celice pa AEP in veje *a. sphenopalatine*. Venska drenaža poteka prek *v. facialis*, pterigomaksilarnega pleksusa in kavernoznega sinusa. Senzorično nitje prihaja prek *n. ethmoidalis anterior in posterior*, ki sta veji *n. ophthalmicus* (V_1), in prek nosnih vej *n. maxillaris* (V_2). Limfa nosne votline in etmoidalnih sinusov se drenira prek limfnih žil nosne votline in mening v submandibularne bezgavke (sprednja tretjina nosu in nosna piramida) ali v regijo II in retrofaringealne bezgavke (posteriorni dve tretjini nosu).

2.2. Razdelitev raka nosne votline in etmoidalnega sinusa

V primeru karcinoma v tem anatomskem delu se uporabi del klasifikacija TNM za raka nosu in obnosnih votlin, namenjen nosni votlini in etmoidalnemu sinusu (tabela 1). Pri klasificiranju se velikost ne določi z merjenjem dimenzij raka, temveč z zajetostjo območij in podobmočij.

Območja nosu in obnosnih votlin so:

- nosna votlina (C30.0);
 - nosni pretin,
 - nosno dno,
 - lateralna stena nosne votline,
 - nosni preddvor,
- maksilarni sinus (C31.0);
- etmoidalni sinus (C31.1).

Pri klasificiranju raka nosne votline in etmoidalnega sinusa vraščanje v kost ne spremeni T-stopnje. V primeru zajetosti struktur zunaj nosne votline in etmoidalnih celic (na primer strukture orbite, druge obnosne votline, lobanjska baza in mehka tkiva obraza) je bolezen klasificirana kot lokalno napredovala oziroma vsaj stadij T3 po TNM.

3. Maksilarni sinus

Maksilarni sinus se začne razvijati prvi, že v desetem gestacijskem tednu z izbočenjem lateralne stene nosne kapsule v predelu etmoida, takoj za razvijajočim se PU. Rast sinusa na začetku omejujejo zobje v zgornji čeljustnici (tj. maksili), zato se lahko dokončno razvije šele, ko se razvije srednja tretjina obraza in zrastejo stalni zobje. Normalno pnevmatiziran maksilarni sinus ima obliko štiristrane piramide, baza je na medialni steni in vrh na lateralni steni v zigomatičnem recesusu. Medialno steno sinusa sestavlja maksilarna odprtina (*hiatus maxillaris*), ki jo zmanjšujejo lateralna stena BE, inferomedialni del lakrimalne kosti in maksilarni odrastek spodnje školjke. Inferolateralni del PU razdeli maksilarno odprtino na anteroinferiorni in posterosuperiorni del. To predstavlja tudi anteriorno in posteriorno nosno fontanelo, kjer zaradi odsotnosti kostnine pregrado tvorijo sluznica maksilarnega sinusa in nosne votline z vmesnim vezivom. Naravno ustje maksilarnega sinusa je veliko 2–3 mm in predstavlja embriološko izbočenje lateralne nosne stene. Pri večini ljudi je v posteriorni tretjini etmoidalnega infundibuluma. Ob pogostih vnetjih maksilarnega sinusa lahko pride do nastanka akcesornih ustij na območju fontanel. Superiorno maksilarni sinus meji na orbito. Kadar je prisotna

dehiscenca infraorbitalnega kanala, lahko poteka *n. infraorbitalis* s pridajajočim žiljem v maksilarnem sinusu prost in je bolj ranljiv za intraoperativne poškodbe ali okužbe v sinusu. Inferiorno meji sinus na alveolarni odrastek (*processus alveolaris*) maksile, od koder se lahko širijo obzobna vnetja, lahko pa so v sinusu korenine premolarjev in molarjev. Sprednjo steno maksilarnega sinusa predstavlja *fossa canina* in je pod infraorbitalnim foramenom. Lateralno meji sinus na zigomatični odrastek (*processus zygomaticus*), zadaj pa na *fossa pterygopalatino* in *fossa infratemporalis*. Najpogostejša anatomska varianta pnevmatizacije maksilarnega sinusa je prisotnost infraorbitalne etmoidalne celice (Hallerjeve celice) na inferomedialni steni orbite ob naravnem ustju sinusa. Zaradi svoje lege lahko te celice vplivajo na drenažo sinusa in pripomorejo k obstrukciji ustja sinusa. Hipoplazija maksilarnega sinusa je redka, lahko je posledica nekaterih prirojenih sindromov prvega škrgnega loka, zastoja razvoja zaradi infekta, poškodbe ali obsevanja.

3.1. Prekrvavitev in oživčenje

Maksilarni sinus prehranjujejo veje *a. facialis*, *a. maxillaris*, *a. infraorbitalis* in *a. palatina major*. Venska kri odteka skozi *v. sphenopalatino*, *v. facialis* in pterigomaksilarni pleksus. Senzorično nitje za sinus prihaja prek *n. maxillaris*. Limfa se pretežno drenira v submandibularne bezgavke (2).

3.2. Razdelitev raka maksilarnega sinusa

V primeru karcinoma v tem anatomskem delu se uporabi del klasifikacije TNM za raka nosu in obnosnih votlin, namenjen maksilarnemu sinusu (tabela 1). Pri klasificiranju se velikost ne določi z merjenjem dimenzij raka, temveč z zajetostjo območij in podobmočij oziroma enako kot pri raku nosne votline in etmoidalnega sinusa.

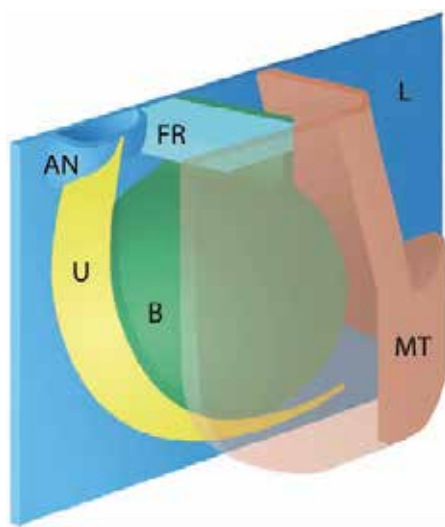
4. Frontalni sinus

Frontalni sinus je trikotna piramidasta votlina med sprednjo in zadnjo steno frontalne kosti. Frontalni sinus se razteza superiorno v superciliarno regijo in posteriorno nad medialni del strehe orbite, čeprav lahko sega vse do sfenoidalnega sinusa. Njegov najbolj lateralni del lahko sega lateralno od orbite, inferiorni del lahko doseže nosno kost in frontalni odrastek maksile. Dva frontalna sinusa sta popolnoma ločena s kostnim intersinusnim septumom, ki se praviloma nahaja približno v mediani liniji. Izjemoma sta frontalna sinusa lahko tudi popolnoma asimetrična in lahko v različni meri vključujeta tudi pnevmatizirano *cristo galli*. Notranja površina sinusa je pogosto nepravilna zaradi kostnih sept in grebenov z različnih sten ter celic v sinusu (2). Sprednja stena tvori čelo in je daleč najdebelejša od vseh sten (4–12 mm), sestavljena je iz treh slojev, enako kot v preostali kalvariji (sprednja in zadnja lamina, srednja diploična kost). Zadnja stena je zelo tanka (0,1–4,8 mm) iz kompaktne kostnine (2, 6). Njen superiorni del leži navpično, inferiorneje pa se postopoma upogne navzad, dokler ni skoraj popolnoma vodoravna (odvisno od stopnje supraorbitalne pnevmatizacije). Zadnja stena je tudi sprednja stena sprednje lobanjske baze in se lahko razteza navzad do manjšega krila sfenoidalne kosti. Tanka zadnja stena je pritrjena na duro, zato se okužba iz frontalnega sinusa lahko razširi prek zadnje stene, kar lahko povzroči intrakranialno okužbo (na primer epiduralni absces). Bližina tega sinusa kostnemu mozgu frontalne kosti dovoljuje hematogeno širjenje okužbe iz sinusa prek diploičnih ven neposredno v krvni obtok sagitalnega in sfenoparietalnega sinusa, kar lahko pojasni nastanek oddaljenih intrakranialnih abscesov. Medialno steno sestavlja intersinusni septum, tanek segment kosti, ki je lahko občasno prekinjen in je inferiorno vedno v isti ravnini kot nosni septum. Intersinusni septum je lahko vodoraven, takrat frontalni sinus pokriva kontralateralnega. Spodnjo steno (tj. dno) frontalnega sinusa tvori strop orbite lateralno in etmoidalno območje medialno. Strop orbite je tanka kost kot zadnja stena frontalnega sinusa. Dno frontalnega sinusa je v bližini mediane linije in delno prekriva *fovea ethmoidalis* in sprednje etmoidalne celice. Najbolj anteriorno je dno frontalnega sinusa neposredno nad stropom nosne votline, zgrajen iz zelo goste kostnine v stiku z nosno kostjo in frontalnim odrastkom maksile (tj. *angl. frontal ali nasal beak*). Na anteromedialnem delu dna frontalnega

sinusa je ostij frontalnega sinusa, ki se inferiorno nadaljuje v frontalni recesus (2). Frontalni recesus omejujejo (slika 3) (7):

- anteriorno: celica AN,
- medialno: lateralna lamela *lamina cribrose* in vertikalna lamela srednje nosne školjke,
- posteriorno: anteriorna površina BE in lamela BE,
- lateralno: *lamina papyracea* in lakrimalna kost.

Frontalni recesus je torej prostor, ki vsebuje tudi celice anteriorno in superiorno od BE. V primeru njene obsežne pnevmatizacije je frontalni recesus zožen v anteroposteriorni smeri. Prisotnost drugih celic tega območja je zelo variabilna. Klasificiramo jih po IFAC (angl. International Frontal Sinus Anatomy Classification) (tabela 1) (7).



Slika 3. Shematski prikaz anatomije desnega frontalnega recesususa. AN je najbolj sprednja celica etmoidalnega sinusa, ki lahko sega v frontalni sinus. B je največja celica etmoidalnega sinusa, ki se prva odpre od endoskopski sprednji etmoidektomiji.

Op.: FR – frontalni recesus, AN – celica agger nasi, U – processus uncinatus, B – bulla ethmoidalis, MT – srednja nosna školjka, L – lamina papyracea.

Vir: Rhinology (6)

Tabela 3. Najnovejša in mednarodno sprejeta razdelitev celic v frontalnem sinusu (7)

Tip celice	Ime celice	Definicija
Anteriorne (odrivajo frontalni recesus medialno, posteriorno ali posteromedialno)	Agger nasi	Leži anteriorno od narastišča srednje školjke ali neposredno nad njenim najbolj anteriornim narastiščem na lateralno steno nosne votline.
	Supra agger	Anterolateralna etmoidalna celica nad celico agger nasi, ki ne pnevmatizira frontalnega sinusa.
	Supra agger frontalna	Anterolateralna etmoidalna celica, ki sega v frontalni sinus različno visoko.
Posteriorne (odrivajo frontalni recesus anteriorno)	Supra bularna	Celica nad bullo ethmoidalis, ki ne pnevmatizira frontalnega sinusa.
	Supra bularna frontalna	Celica nad bullo ethmoidalis, ki pnevmatizira frontalni sinus.
	Supraorbitalna etmoidalna	Anteriorna etmoidalna celica, ki pnevmatizira nad stropom orbite anteriorno ali posteriorno od AEA (glej posebnosti pri položaju AEA glede na strop etmoida). Običajno tvori posteriorno steno frontalnega sinusa.
Medialne (odrivajo frontalni recesus lateralno)	Frontalna septalna	Medialna celica anteriornega etmoida ali inferiornega dela frontalnega sinusa, pritrjena ali locirana v intersinusnemu septumu.

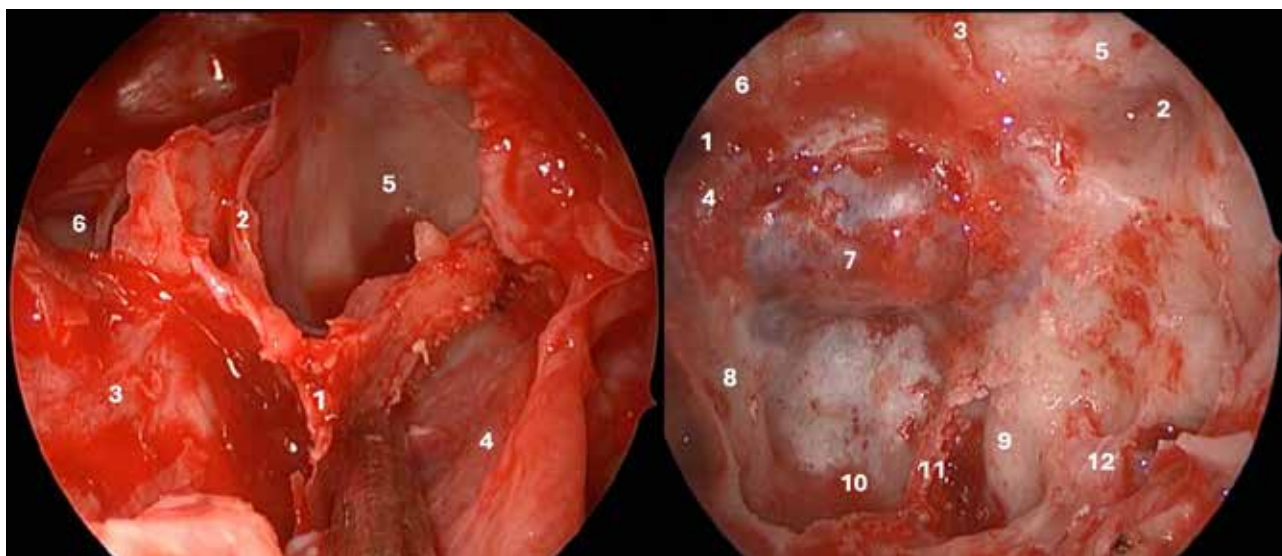
Op.: Ne vključuje celice tipa IV (po Kühnu), ki se pojavlja zelo redko in je locirana izključno v frontalnem sinusu.

4.1. Prekrvavitev in oživčenje

Arterijska oskrba frontalnega sinusa prihaja od AEA, a. supraorbitalis in arterij srednjega nosnega hodnika. Venska drenaža vključuje anastomotično veno v supraorbitalni incizuri, ki povezuje v. supraorbitalis in v. ophthalmico superior, ter diploične vene, ki se drenirajo v zgornji sagitalni in sfenoparietalni sinus. Frontalni sinus oživčuje n. ethmoidalis anterior, n. supraorbitalis (veji n. ophtalmicus) ter lateralne, posteriorne in superiorne veje n. maxillaris. Limfa se iz frontalnega sinusa drenira v limfno mrežo sprednje tretjine nosu (tj. večinoma v submandibularne bezgavke) in v meningealne limfne žile (2).

5. Sfenoidalni sinus

Sfenoidalni sinus je par asimetričnih votlin v telesu sfenoidalne kosti, ki je ena najbolj zapletenih kosti v človeškem telesu. Sfenoidalni sinus se drenira prek naravnega ustja na sprednji površini sinusa v sfenoetmoidalnem recessusu. Tipično je ustje locirano približno 1–1,5 cm nad zgornjim robom hoane med nosnim septumom in zgornjo nosno školjko. Zgornja stena ali streha sfenoidalnega sinusa (*planum sphenoidale*) je zelo tanka in tvori del sprednje in srednje lobanjske baze. Leži v neposrednem stiku (od spredaj navzad) z vohalnima živcema, optično kjazmo in hipofizo. *Planum sphenoidale* je v kontinuiteti s *foveo ethmoidalis*. Zadnja stena sfenoidalne kosti tvori dno *selle turcica*, ki je ležišče hipofize. Navzdol se nadaljuje v klivus, kjer je kost debelejša. Anteriorno in anteroinferiorno površino sfenoidalnega sinusa sestavlja *rostrum sphenoidale*, ki je inferiorno v stiku z vomerjem in superiorno z *lamino perpendicularis* etmoidalne kosti. Anteriorna stena sfenoidalnega sinusa je lahko premaknjena z dobro razvito sfenoetmoidalno (Onodijevo) celico, ki je superolateralno od sfenoidalnega sinusa. V tem primeru je n. opticus obdan z Onodijevo celico (slika 4). Tudi kost lateralnih sten je zelo tanka in vsebuje pomembne nevrovaskularne strukture. Odvisno od stopnje pnevmatizacije sfenoidalnega sinusa je mogoče videti a. carotis interno, n. opticus. A. carotis interna poteka posterolateralno od n. opticus. Med njima je optikokarotični recessus. Lateralno od lateralne stene sinusa in a. carotis interne je kavernozi sinus, v katerem so n. oculomotorius (III), n. trochlearis (IV), n. abducens (VI) in n. ophtalmicus (V_1). V primeru lateralne pnevmatizacije sinusa je v lateralnih pterigoidnih recessusih mogoče na stropu recessusa superomedialno videti n. maxillaris (V_2) in na dnu recessusa inferolateralno n. vidian, ki vodi do lateralne strani a. carotis interne. Levi in desni sfenoidalni sinus asimetrično loči intersinusni septum, ki se prek rostruma nadaljuje v nosni septum. Intersinusni septum se pogosto narašča na a. carotis interno (38 %) ali n. opticus (31 %). V sfenoidalnem sinusu je a. carotis interna dehiscenčna pri 20 %, n. opticus pa pri 13 % oseb.



Slika 4. Endoskopske fotografije sfenoidalnega sinusa med transsfenoidalno resekcijo tumorja hipofize. Leva fotografija prikazuje sfenoidalni sinus prek rostruma, desna fotografija prikazuje zadnjo in deloma lateralno steno sfenoidalnega sinusa s pomembnimi

anatomskimi strukturami. Levo: 1 – rostrum sfenoidalne kosti; 2 – intersinusni septum (tj. pregrada med levim in desnim sfenoidalnim sinusom); 3 – sluznica desne strani nosnega pretina; 4 – sluznica leve strani nosnega pretina; 5 – levi sfenoidalni sinus; 6 – desni sfenoidalni sinus. Desno: 1 – desni optokarotidni recesus (OCR); 2 – levi OCR; 3 – planum sfenoidalnega sinusa; 4 – paraselarni del desne notranje karotidne arterije (ACI); 5 – levi optični živec; 6 – desni optični živec; 7 – izboklina turškega sedla; 8 – paraklivalni del desne ACI na katero se narašča intrasinusni septum; 9 – paraklivalni del leve ACI; 10 – klivalni recesus; 11 – intersinusni septum; 12 – levi Vidianov živec v kosti dna sfenoidalnega sinusa.

5.1. Prekrvavitev in oživčenje

Sfenoidalni sinus arterijsko prehranjujejo a. ethmoidalis posterior, a. sphenopalatina in Vidianova arterija. Vene, ki spremljajo te arterije, drenirajo kri iz sinusa v venske sinuse okoli selle turcice, med drugim v kavernozi sinus in sfenoparietalni sinus. Sfenoidalni sinus oživčujejo veje n. ophthalmicus (V1) in n. maxillaris (V2). Limfa sledi limfnim vodom posteriornih dveh tretjin nosnih votlin (tj. dre-naža v retrofaringealne bezgavke) (2).

5.2. Razdelitev raka sfenoidalnega in frontalnega sinusa

V sfenoidalnem ali frontalnem sinusu rak zelo redko vznikne in je povezan s slabšo prognozo bolezni (vsaj stadij T4a, tabela 1) (8, 9). Rak v sfenoidalnem sinusu se tako kot v frontalnem sinusu najpogosteje razširi iz sosednjih obnosnih votlin ali nosne votline. Zaradi bližine pomembnih živčno-žilnih struktur v sfenoidalnem sinusu (notranja karotidna arterija, kavernozi sinus, hipofiza, vidni živec, n. mandibularis, n. maxillaris) in razširitve raka na te strukture bolezen postane neoperabilna (tj. T4b).

6. Zaključki

Poznavanje anatomskih značilnosti nosu, obnosnih votlin in priležnih struktur je pomembno za razumevanje klinične slike in načrtovanje obravnave raka na v tem predelu. Poznavanje anatomskih mej med deli nosu in obnosnih votlin je pomembno za pravilno klasificiranje raka in določitev stadija. To velja zlasti za rak nosnega predvora.

Navzkrižje interesov: Avtor ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. Iyer, S.; Akali, N.R.; Rao, N.N. Nasal Vestibule and Columella Cancer: A Therapeutic and Reconstructive Conundrum. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2021, 29.
2. *Sinus Surgery: Endoscopic and Microscopic Approaches*; Levine, H.L., Clemente, P., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005; ISBN 9780865779723.
3. Wang, C.C. Treatment of Carcinoma of the Nasal Vestibule by Irradiation. *Cancer* 1976, 38, 100–106, doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197607\)38:1<100::AID-CNCR2820380118>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197607)38:1<100::AID-CNCR2820380118>3.0.CO;2-9).
4. Lund, V.J.; Stammberger, H.; Fokkens, W.J.; Beale, T.; Bernal-Sprekelsen, M.; Eloy, P.; Georgalas, C.; Gerstenberger, C.; Hellings, P.; Herman, P.; et al. European Position Paper on the Anatomical Terminology of the Internal Nose and Paranasal Sinuses. *Rhinology. Supplement* 2014, 24, 1–34.
5. Stammberger, H.; Hawke, M. *Essentials of Endoscopic Sinus Surgery*; Mosby: St. Louis, 1993; ISBN 1556643861 9781556643866.
6. *Rhinology*; Kennedy, D.W., Hwang, P.H., Stammberger, H.R., Gralapp, C., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2012; ISBN 9781604060607.
7. Wormald, P.-J.; Hoseman, W.; Callejas, C.; Weber, R.K.; Kennedy, D.W.; Citardi, M.J.; Senior, B.A.; Smith, T.L.; Hwang, P.H.; Orlandi, R.R.; et al. The International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery (EFSS). *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016, 6, 677–696, doi:10.1002/alr.21738.
8. DeMonte, F.; Ginsberg, L.E.; Clayman, G.L. Primary Malignant Tumors of the Sphenoidal Sinus. *Neurosurgery* 2000, 46.

9. Bhojwani, A.; Unsal, A.; Dubal, P.M.; Echanique, K.A.; Baredes, S.; Liu, J.K.; Eloy, J.A. Frontal Sinus Malignancies. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2016, *154*, 735–741, doi:<https://doi.org/10.1177/0194599815621878>.

Pregledni članek

Patohistološka razvrstitev raka nosu in obnosnih votlin

Review

Pathohistological classification of sinonasal cancer

Nina Zidar^{1,*}, Katarina Dimnik¹

¹ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

* Vodilni avtor: Nina Zidar; nina.zidar@mf.uni-lj.si

Izvleček:

V sinonazalnem območju, ki vključuje nosno votlino, obnosne votline in lobanjsko bazo, se lahko razvijejo zelo različni tumorji, ki obsegajo 3–5 % rakov glave in vratu. Razvoj in uvedba molekularnogenetskih metod in njihova široka uporaba sta omogočila odkritje novih tumorskih entitet. Še vedno so na tem predelu najpogostejši karcinomi, kot so ploščatocelični karcinom, adeno-karcinom in nediferenciran karcinom. Med novimi entitetami, ki so genetsko opredeljene, so najpomembnejši karcinomi z izgubo genov kompleksa SWI/SNF, NUT-karcinom, multifenotipični s HPV povezan sinonazalni karcinom ter kot nove entitete, ki še niso sprejete v klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije kot samostojne entitete, *IDH*-mutirani sinonazalni karcinom in ploščatocelični karcinom s translokacijo *DEK::AFF2*. V preglednem prispevku opisujemo novosti v pato-histološki klasifikaciji sinonazalnih karcinomov s poudarkom na novoopisanih entitetah, od preostalih tumorjev pa samo multifenotipični sinonazalni sarkom kot novo entiteto, ki se pojavlja samo na tem predelu.

Ključne besede: obnosne votline, tumorji, histološka klasifikacija, molekularna genetika, nove entitete

Abstract:

In the sinonasal region, which includes the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base, a wide variety of tumours can develop, accounting for 3–5% of head and neck cancers. The development and introduction of molecular-genetic methods and their widespread use have led to the discovery of new tumour entities. The most common carcinomas in this location are squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma. The most important new entities that have been recently genetically defined include carcinomas with loss of SWI/SNF complex, NUT carcinoma, multiphenotypic HPV-associated sinonasal carcinoma and, as provisional entities not yet accepted in the WHO classification, *IDH*-mutated sinonasal carcinoma and squamous cell carcinoma with *DEK::AFF2* translocation. In this review article, we describe new pathohistological classifications of sinonasal carcinomas, focusing on the newly described entities, and, of other tumours, only the multiphenotypic sinonasal sarcoma as a new entity occurring exclusively in this location.

Keywords: Paranasal sinuses; Tumours; Histological classification; Molecular genetics; New entities

1. Uvod

Na sinonazalnem območju, ki vključuje nosno votlino, obnosne sinuse in lobanjsko bazo, se lahko razvijejo zelo različni tumorji, ki zajemajo 3–5 % rakov glave in vratu (1, 2). Razdelimo jih lahko na tri skupine:

- tumorji, ki se razvijejo kjer koli na območju glave in vratu ali na drugih lokacijah (karcinomi – ploščatocelični, žlezni, nevroendokrini ter limfom, plazmocitom, melanom, kostni tumorji);
 - tumorji, ki se razvijejo izključno na tem območju (sinonazalni glomangiopericitom, bifenotipični sinonazalni sarkom, sinonazalni angiofibrom, olfaktorni nevroblastom);
 - tumorji, ki se razvijejo predvsem na tem območju in okolici (hordom, meningiom, kraniofaringeom).
- Razvoj in uvedba molekularnogenetskih metod in njihova široka uporaba sta omogočila odkritje novih tumorskih entitet. V novo izdajo klasifikacije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so tako na novo vključeni naslednji tumorji (1, 3):

- s HPV povezan multifenotipični sinonazalni karcinom,
- sinonazalni karcinomi z izgubo genov kompleksa SWI/SNF.

Med nastajajoče entitete, ki bodo verjetno vključene v naslednjo izdajo klasifikacije SZO, spadajo:

- *IDH*-mutirani sinonazalni karcinom,
- ploščatocelični karcinom s translokacijo *DEK::AFF2*.

V preglednem prispevku opisujemo novosti na področju sinonazalnih karcinomov s poudarkom na novoopisanih entitetah, od preostalih tumorjev pa samo multifenotipični sinonazalni sarkom kot novo entiteto, ki se pojavlja samo na tem območju.

2. Ploščatocelični karcinom

Ploščatocelični karcinom (PK) je najpogostejši sinonazalni malignom in obsega 60–75 % vseh sinonazalnih tumorjev. Delimo ga na poroženevajoči in neporoženevajoči PK; drugi podtipi PK so na tem območju redki (vretenastocelični, verukozni, bazaloidni, limfoepitelijski PK in adenoskvamozni karcinom). Do 31 % sinonazalnih PK je povezanih z okužbo s HPV, najpogostejše s HPV tipa 16, 18, 31 in 33 (1, 4). Morfološko so to običajno neporoženevajoči PK, lahko pa so tudi bazaloidni, papilarni PK ali adenoskvamozni karcinomi (2). Klinični in napovedni pomen okužbe HPV na tej lokaciji je slabše opredeljen kot v ustnem žrelu, verjetno pa imajo tudi na tem območju HPV pozitivni karcinomi boljše napoved kot HPV negativni karcinomi (5–7). Pri bolnikih s HPV pozitivnim sinonazalnim PK je treba klinično izključiti možnost zasevka karcinoma urogenitalnega območja.

Genetske analize sinonazalnih PK kažejo na pomemben napovedni pomen *EGFR* in HPV. HPV neg./*EGFR* mutirani PK, HPV neg./*EGFR* s povečanim številom kopij in trojno negativni PK imajo občutno slabšo napoved kot HPV pozitivni PK (8).

V novejšem času je opisana različica **ploščatoceličnega karcinoma s fuzijo *DEK::AFF2***, ki se pojavljajo na sinonazalnem območju na bazi lobanje in v temporalni kosti (9). Histološko je za ta tip PK značilna mešana endofitična in eksofitična papilarna rast, pogosto s perifernim palisadenjem. Tumorske celice so unimorfne, bazaloidnega ali prehodnoceličnega videza, običajno brez ali z žariščnim poroženevanjem in z majhno mitotsko aktivnostjo. Značilna je tudi infiltracija tumorja in strome z nevtrofilnimi granulociti ter strome z limfociti (10). Fuzijo *DEK::AFF2* lahko dokažemo s sekvenciranjem RNA ali metodo FISH. Ni znakov okužbe s HPV ali EBV, tumor nima mutacij genov *EGFR* ali *KRAS*. Čeprav so videti PK s fuzijo *DEK::AFF2* morfološko nizko maligni, je njihov potek agresiven, z zasevki v območnih bezgavkah in oddaljenimi zasevki. Pri nekaterih bolnikih so opisali ugoden odziv na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (11).

3. Sinonazalni adenokarcinom

Sinonazalne adenokarcinome delimo na adenokarcinome intestinalnega in neintestinalnega tipa (12).

3.1 Adenokarcinoma intestinalnega tipa

Adenokarcinom intestinalnega tipa (ITAC) je morfološko in imunofenotipsko podoben primarnemu kolorektalnemu adenokarcinomu. Etiološko je povezan s poklicno izpostavljenostjo prahu v lesni in usnjarski industriji, za njegov potek je značilno agresivno biološko vedenje. Podobno kot kolorektalni karcinom tvori tubulne in papilarne strukture z mucinozno komponento ali brez nje, lahko so prisotne pečatnice (13); izraža CK 20, CDX2, MUC2 in vilin. Pri bolnikih z ITAC je zato treba klinično izključiti možnost zasevka kolorektalnega karcinoma. Tudi genetske spremembe pri ITAC so podobne tistim, ki jih opažamo pri kolorektalnemu adenokarcinomu, najpogosteje je mutiran gen *TP53* (40–50 %), možne so mutacije *APC*, *KRAS* in *BRAF* (14, 15).

3.2 Adenokarcinom neintestinalnega tipa

Adenokarcinom neintestinalnega tipa (ne-ITAC) je razmeroma slabo definirana heterogena skupina adenokarcinomov, ki nimajo morfoloških in imunohistokemičnih značilnosti ITAC ali karcinomov salivarnega tipa. Ne-ITAC delimo na karcinome nizke in visoke stopnje. Ne-ITAC nizke stopnje so indolentni karcinomi, običajno grajeni iz seromucinoznih tumorskih žlez, pogosto izražajo S100, SOX10 in DOG1. Lahko so grajeni iz celic s svetlo citoplazmo in so podobni svetloceličnemu karcinomu ledvic (sinonasal renal cell-like adenocarcinoma). Za ta redek podtip ne-ITAC je značilen ugoden klinični potek. Podobno kot ledvični karcinom izražajo CK7 in PAX8, zato je pri teh bolnikih treba izključiti možnost zasevka ledvičnega karcinoma (16). Ne-ITAC visoke stopnje so agresivni tumorji, histološko so slabo diferencirani, znaki žlezne diferenciacije so pogosto le žariščni [93]. Imunofenotip ne-ITAC visoke stopnje je spremenljiv.

Molekularne raziskave kažejo, da so ne-ITAC nizke stopnje sicer heterogeni, značilne so mutacije, denimo *CTNNB1*, ali fuzije, denimo *ETV6::NTRK3* (17). Molekularne značilnosti ne-ITAC visoke stopnje so slabo raziskane.

4. Multifenotipični sinonazalni karcinom, povezan s HPV

Multifenotipični sinonazalni karcinom, povezan s HPV (MFSK), je bil prvič opisan leta 2013 kot HPV pozitiven karcinom, podoben adenoidnocističnemu karcinomu (18). Pojavlja se le na sinonazalnem območju, histološko in imunofenotipsko je heterogen, »multifenotipičen«, z značilnostmi karcinomov salivarnega tipa in ploščatoceličnega karcinoma. Značilnosti salivarnega tipa karcinoma se kažejo z dvojno duktalno in mioepitelijsko diferenciacijo, pogosto s kribriformnim vzorcem rasti, ki spominja na adenoidnocistični karcinom. Značilnosti ploščatoceličnega karcinoma se lahko kažejo kot ploščatocelični karcinom in situ ali invazivni karcinom (18–20). Karcinom je povezan z okužbo z visokorizičnimi HPV, najpogosteje HPV tipa 33. Postavitev pravilne diagnoze je pomembna, saj je MFSK histološko agresivnega videza, z nekrozami in številnimi mitozami, vendar je prognoza ugodna: kljub lokalni agresivni rasti in možnosti ponovitve MFSK redko zaseva in praviloma ne povzroči smrti bolnika (1820). Pri postavitvi diagnoze so nam v pomoč morfološke značilnosti tumorja, čezmerno izražanje proteina p16 in prisotnost HPV (21).

5. Sinonazalni nediferencirani karcinom

Sinonazalni nediferencirani karcinom (SNUC) je visoko maligni karcinom brez znakov ploščatocelične, žlezne ali nevroendokrine diferenciacije ter brez znakov okužbe s HPV ali EBV. Ker so SNUC slabo diferencirani, je vedno treba izključiti možnost melanoma, sarkoma in limfoma (1, 22).

Z napredkom imunohistokemije in molekularne genetike je vedno več nediferenciranih karcinomov uvrščenih v nove, genetsko definirane entitete, tako da postaja diagnoza SNUC redkejša. Jurmeister s sod. (23) so predlagali razvrstitev SNUC v 4 molekularnogenetsko opredeljene skupine, razvrstitev v skupine omogoča opredelitev SNUC tudi glede na pričakovani klinični potek:

- karcinomi z nevroendokrino diferenciacijo z mutacijami *IDH2* in ugodno napovedjo,
- karcinomi z nevroendokrino diferenciacijo z izgubo *SMARCA4/ARID1A* in ugodno napovedjo,

- agresivni karcinomi z izgubo *SMARCB1*,
- visoko maligni adenoidnocistični karcinom.

5.1. Sinonazalni karcinom z mutacijo *IDH*

Med pomembne molekularnogenetsko definirane karcinome spadajo sinonazalni karcinom z mutacijo izocitrat dehidrogenaze (*IDH*), ki je sicer še vedno uvrščen v skupino SNUC, vendar bo verjetno v novi izdaji SZO samostojna entiteta (24).

Sinonazalni karcinomi z mutacijo *IDH* so morfološko večinoma nediferencirani karcinomi, redkeje adenokarcinomi ali kažejo znake nevroendokrine diferenciacije. Podobno kot pri tumorjih osrednjega živčevja imajo tudi sinonazalni karcinomi z mutacije *IDH* boljšo napoved in redkeje hematogeno zasevajo kot SNUC, nevroendokrini karcinom ali karcinom z izgubo genov kompleksa SWI/SNF (25).

6. Sinonazalni karcinom z izgubo genov kompleksa SWI/SNF

Za to skupino tumorjev je značilna inaktivacija enega od genov kompleksa SWI/SNF (iz angl. SWItch/SucroseNon-Fermentable). Najpogostejši podtip je sinonazalni karcinom z izgubo *SMARCB1*. Večina primerov je bazaloidnega, nediferenciranega videza, tumorske celice imajo pogosto plazmacitoidno morfologijo (26–28). Čeprav so sinonazalni karcinomi z izgubo *SMARCB1* običajno morfološko nediferencirani, so lahko prisotni znaki žlezne diferenciacije ali celo značilnosti tumorjev rumenjakeve vrečke (29). Imunohistokemično je sinonazalni karcinom z izgubo *SMARCB1* pozitiven na citokeratine in popolnoma negativen na *SMARCB1*, izraženost drugih protienov je spremenljiva. Sinonazalni adenokarcinomi z izgubo *SMARCB1* pogosto izražajo označevalce tumorjev rumenjakeve vrečke (na primer SALL4, AFP, CDX2) (29).

Sinonazalni karcinom z izgubo *SMARCA4* je redkejši. Čeprav so ti tumorji morfološko lahko podobni kot karcinomi z izgubo *SMARCB1*, večina sinonazalnih karcinomov s pomanjkanjem *SMARCA4* dejansko bolj spominja na nevroendokrine karcinome visoke stopnje s trabekularnim vzorcem rasti in tvorbo rozet. Izražanje *SMARCA4* je izgubljeno, medtem ko je izražanje *SMARCB1* ohranjeno. Nevroendokrini označevalci so pogosto izraženi fokalno.

Sinonazalni karcinomi z izgubo genov kompleksa SWI/SNF so zelo agresivni, več kot 50 % bolnikov umre v dveh letih po postavitvi diagnoze. Umrljivost je večja pri bolnikih z izgubo *SMARCA4* v primerjavi s karcinomi z izgubo *SMARCB1* (30, 31).

7. NUT-karcinom

NUT-karcinom je redek tumor, za katerega je značilna citogenetska aberacija, ki vključuje gen *NUTM1* (NUT: jedrni protein v testisu) na kromosomu 15q14. Tumor je zelo agresiven, mediano preživetje je 6 do 9 mesecev (32). Najpogostejša preureditev pri karcinomu NUT je translokacija t(15;19), ki povzroči fuzijo gena *BRD4::NUTM1* (33).

NUT-karcinom večinoma prizadene mlade odrasle, vendar se lahko pojavi v kateri koli starosti. Lahko se pojavi kjer koli v telesu, najpogosteje v prsnem košu ter na glavi in vratu v mediani liniji. Na območju glave in vratu je takšnih 1 % vseh karcinomov in se običajno nahajajo v sinonazalnem traktu, nosnem žrelu ali žlezah slinavkah. NUT-karcinom je morfološko in imunohistokemično podoben PK ali slabo diferenciranem karcinomu in ga lahko spregledamo, če ne analiziramo NUT-gena ali proteina (34, 35). V raziskavi, ki je zajela 362 bolnikov z nediferenciranim karcinomom ali PK glave in vratu, je bila prevalenca med sinonazalnimi tumorji 12-odstotna (36).

Histološko je grajen iz majhnih do srednje velikih nediferenciranih celic, pogosta so žarišča abruptne keratinizacije ali ploščatocelične diferenciacije. Druge značilnosti so velika mitotska aktivnost, številna apoptotična telesa in nekroze (33, 37, 38, 39).

Diagnozo postavimo na osnovi preureditve gena *NUTM1* z metodami FISH, RT-PCR ali NGS ali imunohistokemično, diagnostično je jedrno obarvanje za protein NUTM1, običajno z značilnim pikčastim vzorcem (> 50 %) (40). Imunohistokemično je NUT-karcinom pogosto pozitiven na citokeratine,

p63 in CD34 ter negativen za S100, HMB45, desmin, mioglobin, gladkomišični aktin, kromogranin in sinaptofizin (33).

Diferencialna diagnoza vključuje konvencionalni PK in v primerih brez ploščatocelične diferenciacije tudi nevroendokrini karcinom, sarkome (denimo Ewingov sarkom, sarkom s preureditvijo CIC), hematolimfoidne neoplazme (na primer limfom, mieloični sarkom), melanom in germinativne tumorje (33).

8. Bifenotipični sinonazalni sarkom

Bifenotipični sinonazalni sarkom (BSNS) je sinonazalni sarkom nizke stopnje malignosti z nevralno in miogeno diferenciacijo (1). BSNS najpogosteje vznikne v nosni votlini in etmoidnem sinusu pri ženskah srednjih let. Gre za infiltrativen tumor, ki pogosto vsebuje invaginiran površinski epitelij in je sestavljen iz unimorfni vretenastih celic, razporejenih v fascikle, pogosto v obliki ribje kosti, lahko so prisotni rabdomioblasti. Mitoze so redke. V BSNS so pogosto prisotne razširjene žile, ki so značilne za hemangiopericitom. Imunohistokemično BSNS izraža S100 in gladkomišični aktin (GMA), obseg in intenzivnost pozitivne reakcije sta različna; tumor je pogosto pozitiven na pan-TRK in žariščno na katenin β z jedrno reakcijo. Izražanje epiteljskega membranskega antigena (EMA), citokeratinov in dezmina je spremenljiva, miogenin/MyoD1 pa označi rabdomioblaste, če so prisotni. BSNS ne izraža SOX10 (41). Za BSNS je značilna fuzija, ki vključuje *PAX3*, najpogosteje *PAX3::MAML3* (42).

9. Zaključek

Molekularnogenetska analiza sinonazalnih tumorjev je vedno bolj vključena v rutinsko diagnostiko. Upravičeno lahko pričakujemo, da bo v prihodnosti botrovala odkrivanju novih entitet, ki bodo ne samo bolj natančno napovedovale klinični potek, ampak omogočile tudi bolj uspešno zdravljenje.

Reference

1. Bishop JA, Loney EL, Thompson LDR. Nasal cavity, paranasal sinuses, and skull base tumours. V: *WHO Classification of Tumours. Head and Neck Tumours, 5th ed. Lyon; IARC, 2024.*
2. Taverna C, Agaimy A, Franchi A. Towards a Molecular Classification of Sinonasal Carcinomas: Clinical Implications and Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1463.
3. Skálová A, Agaimy A, Bradova M, Poorten VV, Hanna E, Guntinas-Lichius O, idr. Molecularly defined sinonasal malignancies: an overview with focus on the current WHO classification and recently described provisional entities. *Virchows Arch*. 2024;484(6):885–900.
4. Thompson LDR, Bishop JA. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):1–18.
5. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of high-risk human papillomavirus DNA in nonkeratinizing (cylindrical cell) carcinoma of the sinonasal tract: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1367–1372.
6. Laco J, Siegllová K, Vošmiková H, Dundr P, Němejcová K, Michálek J, idr. The presence of highrisk human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA transcripts in a subset of sinonasal carcinomas is evidence of involvement of HPV in its etiopathogenesis. *Virchows Arch*. 2015;467:405–415.
7. Svajdler M, Nemcova J, Dubinsky P, Metelkova A, Svajdler P, Straka L, idr. Significance of transcriptionally-active high-risk human papillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma: Case series and a meta-analysis. *Neoplasma*. 2020;67(6):1456–1463.
8. Hongo T, Yamamoto H, Jiromaru R, Nozaki Y, Yasumatsu R, Hashimoto K, idr. Clinicopathologic Significance of EGFR Mutation and HPV Infection in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(1):108–118.

9. Todorovic E, Truong T, Eskander A, Lin V, Swanson D, Dickson BC, idr. Middle Ear and Temporal Bone Nonkeratinizing Squamous Cell Carcinomas With DEK-AFF2 Fusion: An Emerging Entity. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(9):1244–1250.
10. Amin SE, Lewis JS Jr, Bridge JA, Hang JF, Naik U, Bishop JA, idr. DEK::AFF2 Fusion-Associated Squamous Cell Carcinoma: A Case Series with Literature Review on an Emerging and Challenging Entity. *Head Neck Pathol*. 2024;18(1):86.
11. Kuo YJ, Lewis JS, Zhai C, Chen YA, Chernock RD, Hsieh MS, idr. DEK-AFF2 fusion-associated papillary squamous cell carcinoma of the sinonasal tract: clinicopathologic characterization of seven cases with deceptively bland morphology. *Mod Pathol*. 2021;34(10):1820–1830.
12. Gubbiotti MA, LiVolsi V, Montone KT. Update on Sinonasal Tract Malignancies: Advances in Diagnostic Modalities. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(10):1082–1091.
13. Donhuijsen K, Kolleck I, Petersen P, Gassler N, Wolf J, Schroeder HG. Clinical and morphological aspects of adenocarcinomas of the intestinal type in the inner nose: a retrospective multicenter analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3207–3213.
14. Sjostedt S, Schmidt AY, Vieira FG, Willemoe GL, Agander TK, Olsen C, idr. Major driver mutations are shared between sinonasal intestinal-type adenocarcinoma and the morphologically identical colorectal adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147:1019–1027.
15. Perrone F, Oggionni M, Birindelli S, Suardi S, Tabano S, Romano R, idr. TP53, p14ARF, p16INK4a and H-ras gene molecular analysis in intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Cancer*. 2003;105:196–203.
16. Storck K, Hadi UM, Simpson R, Ramer M, Brandwein-Gensler M. Sinonasal renal cell-like adenocarcinoma: a report on four patients. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):75–80.
17. Andreasen S, Skalova A, Agaimy A, Bishop JA, Laco J, Leivo I, idr. ETV6 gene rearrangements characterize a morphologically distinct subset of sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma: a novel translocation-associated carcinoma restricted to the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1552–1560.
18. Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, et al. Human papillomavirus related carcinoma with adenoid cystic-like features: a peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:836–844.
19. Bishop JA, Andreasen S, Hang JF, Bullock MJ, Chen TY, Franchi A, idr. HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: an expanded series of 49 cases of the tumor formerly known as HPV-related carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1690–1701.
20. Bishop JA, Westra WH. Human papillomavirus-related multiphenotypic sinonasal carcinoma: an emerging tumor type with a unique microscopic appearance and a paradoxical clinical behaviour. *Oral Oncol*. 2018;87:17–20.
21. Antony VM, Kakkar A, Sikka K, et al. p16 Immunoexpression in sinonasal and nasopharyngeal adenoid cystic carcinomas: a potential pitfall in ruling out HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma. *Histopathology*. 2020;77:989–993.
22. Agaimy A, Franchi A, Lund VJ, Skálová A, Bishop JA, Triantafyllou A, idr. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma (SNUC): From an Entity to Morphologic Pattern and Back Again-A Historical Perspective. *Adv Anat Pathol*. 2020 Mar;27(2):51–60. doi: 10.1097/PAP.0000000000000258. PMID: 31876536.
23. Jurmeister P, Glöß S, Roller R, Leitheiser M, Schmid S, Mochmann LH, idr. DNA methylation-based classification of sinonasal tumors. *Nat Commun*. 2022;13(1):7148.
24. Dogan S, Vasudevaraja V, Xu B, Serrano J, Ptashkin RN, Jung HJ, idr. DNA methylation-based classification of sinonasal undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol*. 2019;32(10):1447–1459.
25. Riobello C, López-Hernández A, Cabal VN, García-Marín R, Suárez-Fernández L, Sánchez-Fernández P, idr. IDH2 mutation analysis in undifferentiated and poorly differentiated sinonasal carcinomas for diagnosis and clinical management. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(3):396–405.

26. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1282–9.
27. Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, Wachter DL, idr. SMARCB1(INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1274–1281.
28. Agaimy A, Weichert W. SMARCA4-deficient sinonasal carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2017;11:541–5.
29. Shah AA, Jain D, Ababneh E, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient adenocarcinoma of the sinonasal tract: a potentially under-recognized form of sinonasal adenocarcinoma with occasional yolk sac tumor-like features. *Head Neck Pathol.* 2019;14:465.
30. Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, Chiosea SI, El-Mofty SK, Geddert H, idr. SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma: a series of 39 cases expanding the morphologic and clinicopathologic spectrum of a recently described entity. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:458–471.
31. Agaimy A, Jain D, Uddin N, Rooper LM, Bishop JA. SMARCA4-deficient sinonasal carcinoma: a series of 10 cases expanding the genetic spectrum of SWI/SNF-driven sinonasal malignancies. *Am J Surg Pathol.* 2020;44:703–10.
32. Chau NG, Ma C, Danga K, Al-Sayegh H, Nardi V, Barrette R, idr. An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;4(2):pkz094.
33. French CA, Minato H, Stelow EB. NUT carcinoma. V: *WHO Classification of Tumours. Head and Neck Tumours*, 5. izdaja. Lyon; IARC, 2024:56-67.
34. Lauer UM, Hinterleitner M, Horger M, Ohnesorge PV, Zender L. NUT Carcinoma - An Underdiagnosed Malignancy. *Front Oncol.* 2022;12:914031.
35. Moreno V, Saluja K, Pina-Oviedo S. NUT Carcinoma: Clinicopathologic Features, Molecular Genetics and Epigenetics. *Front Oncol.* 2020;12:860830.
36. Lee T, Cho J, Baek CH, Son YI, Jeong HS, Chung MK, idr. Prevalence of NUT carcinoma in head and neck: Analysis of 362 cases with literature review. *Head Neck.* 2020;42(5):924-938.
37. French CA, Miyoshi I, Kubonishi I, Grier HE, Perez-Atayde AR, idr. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(2):304-307.
38. Bishop JA, French CA, Ali SZ. Cytopathologic features of NUT midline carcinoma: A series of 26 specimens from 13 patients. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(12):901-908.
39. French CA, Kutok JL, Faquin WC, Toretsky JA, Antonescu CR, Griffin CA, idr. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4135-4139.
40. Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, et al. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(7):984-991.
41. Andreasen S, Bishop JA, Hellquist H, Hunt J, Kiss K, Rinaldo A, idr. Biphenotypic sinonasal sarcoma: demographics, clinicopathological characteristics, molecular features, and prognosis of a recently described entity. *Virchows Arch.* 2018;473(5):615– 626.
42. Fritchie KJ, Jin L, Wang X, Graham RP, Torbenson MS, Lewis JE, idr. Fusion gene profile of biphenotypic sinonasal sarcoma: an analysis of 44 cases. *Histopathology.* 2016;69(6):930–936.

Pregledni članek

Epidemiološke in etiološke značilnosti raka nosu in obnosnih votlin

Review

Epidemiological and etiological characteristics of the nose and paranasal sinus cancer

Vesna Zadnik

Sektor onkološke epidemiologije in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
vzadnik@onko-i.si

Izvleček:

Raki nosu in obnosnih votlin so redki, takšnih je do 5 % rakov glave in vratu. Po podatkih registra raka je v Sloveniji je med letoma 2012 in 2021 za rakom nosu in obnosnih votlin na leto povprečno zbolelo 21,6 osebe; približno polovica med njimi za rakom nosne votline. Med raki obnosnih votlin je najpogostejši rak maksilarnega sinusa. Incidenca rakov nosu in obnosnih votlin stagnira. Zaradi rakov nosu in obnosnih votlin v Sloveniji na leto umre med 5 in 10 oseb. Nekoliko večja je umrljivost pri bolnikih z raki obnosnih votlin. Petletno opazovano preživetje bolnikov z rakom nosu je 58-odstotno, bolnikov z rakom obnosnih sinusov pa 30-odstotno. Približno tretjino rakov nosu in obnosnih votlin povezujemo z okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV). Med poznane dejavnike tveganja prištevamo tudi poklicno izpostavljenost snovem, kot so lesni in usnjeni prah, pa tudi nepoklicne dejavnike, kot so uporaba tobaka, invertni papilom nosu in obnosnih votlin in izpostavljenost sevanju.

Ključne besede: rak nosu in obnosnih votlin, incidenca, preživetje, dejavniki tveganja

Abstract:

Cancers of the nose and paranasal sinuses are rare. They account for up to 5% of head and neck cancers. According to the Slovenian Cancer Registry, between 2012 and 2021, an average of 21.6 people were diagnosed with cancer of the nose and paranasal sinuses annually, about one-half of them for cancer of the nasal cavity. Maxillary sinus cancer is the most common among cancers of the paranasal sinuses. The incidence of cancers of the nose and paranasal sinuses is stagnating. Between 5 and 10 people die annually in Slovenia from cancer of the nose and paranasal sinuses. The five-year observed survival of patients with nasal cancer is 58%, and 30% for patients with cancer of the paranasal sinuses. About a third of cancers of the nose and paranasal sinuses are associated with human papillomavirus infection. Known risk factors include occupational exposure to substances such as wood and leather dust and non-occupational factors such as tobacco use, inverted papilloma, and radiation exposure.

Keywords: nose and paranasal sinus cancer, incidence, survival, risk factors

1. Uvod

Raki nosu in obnosnih votlin so redki. Takšnih je do 5 % rakov glave in vratu in manj kot 1 % vseh rakov (1). V pričujočem prispevku breme rakov nosu in obnosnih votlin prikazujemo z osnovnimi epidemiološkimi kazalniki, incidenco, umrljivostjo in s preživetjem bolnikov. Incidenca pomeni število vseh v koledarskem letu na novo ugotovljenih primerov raka v točno določeni populaciji. Groba incidenčna stopnja je število novih primerov, preračunano na 100 tisoč oseb opazovane populacije. Za prikaz incidence po stadiju nismo uporabili klasične klasifikacije TNM, ampak poenostavljeno, ki jo uporabljajo populacijski registri raka. Po tej klasifikaciji se bolezen razvršča v omejeni stadij, stadij regionalne razširitve, stadij oddaljene razširitve ter neznani stadij. Zaradi majhnega števila zbolelih v posameznem letu prikazujemo le opazovano preživetje, ne pa tudi čistega preživetja, kot je navada v populacijskih epidemioloških pregledih. Opazovano preživetje je bilo izračunano po Kaplan-Meierjevi metodi (2).

Za Slovenijo so prikazani objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka Republike Slovenije (register). V registru se podatki o raku nosu z 10. revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB10) beležijo pod kodo C30.0, podatki o raku obnosnih votlin pa kot C31. Natančnejša razdelitev rakov obnosnih votlin po MKB10 je prikazana v tabeli 1 (2).

2. Breme rakov nosu in obnosnih votlin

V Sloveniji je med letoma 2012 in 2021 za rakom nosu in obnosnih votlin na leto povprečno zbolelo 21,6 osebe. Kot prikazano v tabeli 1, je približno polovica med njimi zbolela za rakom nosne votline, druga polovica pa za raki obnosnih votlin. Med slednjimi so najpogostejši raki maksilarega sinusa, sledijo etmoidalni sinus in preraščajoče lezije. Raki frontalnega in sfenoidalnega sinusa so izjemno redki. Incidenca rakov nosu in obnosnih votlin stagnira, zaradi majhnega števila primerov pa število zbolelih variira med 10 in 30 primerov na leto. Zaradi rakov nosu in obnosnih votlin v Sloveniji na leto umre med 5 in 10 oseb, nekoliko večja je umrljivost pri bolnikih z raki obnosnih votlin. Med nami je konec leta 2021 bivalo več kot 100 bolnikov z rakom nosu in 62 bolnikov z rakom obnosnih votlin (prevalenca). Petletno opazovano preživetje bolnikov z rakom nosu je 58-odstotno, bolnikov z rakom obnosnih sinusov pa 30-odstotno. Kot pri drugih rakih je tudi pri tej skupini bolnikov preživetje najbolj odvisno od stadija in starosti ob diagnozi (1).

Tabela 1. Incidenca in groba incidenčna stopnja rakov nosu in obnosnih votlin po spolu v Sloveniji, povprečje 2012–2021

Lokacija raka	Skupaj		Moški		Ženske	
	Incidenca	Stopnja (/100.000)	Incidenca	Stopnja (/100.000)	Incidenca	Stopnja (/100.000)
Nosna votlina (C30.0)	12,8	0,58	7,5	0,71	5,3	0,45
Obnosni sinusi (C31)	8,8	0,40	5,3	0,50	3,5	0,30
Maksilarni sinus (C31.0)	5,1	0,23	3,2	0,18	1,9	0,06
Etmoidalni sinus (C31.1)	1,9	0,09	1,1	0,06	0,8	0,03
Frontalni sinus (C31.2)	0,1	0,00	0,1	0,01	0	0,00
Sfenoidalni sinus (C31.3)	0,2	0,01	0,2	0,01	0	0,00
Preraščajoča lezija obnosnih sinusov (C31.8)	1,1	0,05	0,4	0,02	0,7	0,02
Obnosni sinus, neopredeljeno (C31.9)	0,4	0,02	0,3	0,02	0,1	0,00
Nosna votlina in obnosni sinusi (C30.0 in C31)	21,6	0,98	12,8	0,73	8,8	0,30

3. Breme rakov nosu in obnosnih votlin

Med zbolelimi sta približno dve tretjini moških; bolniki redko zbolijo pred 40. letom. Povprečna starost zbolelih je 63 let, število starejših in mlajših ob diagnozi pa simetrično pada. Dve tretjini rakov nosu sta odkriti v omejeni obliki, število zbolelih za razsejano boleznijo oziroma tistih, ki jim stadij ob diagnozi ni bil določen, pa je zelo majhno. Podatki so primerljivi z drugo literaturo, kjer je odstotek sinonazalnih rakov z metastatsko boleznijo ob prezentaciji med 10–50 % in je vezan predvsem na histopatološko sliko.

Skoraj polovica bolnikov ima ploščatocelični karcinom (37 % bolnikov z rakom nosne votline in 50 % z raki obnosnih votlin). Približno petina ima postavljeno diagnozo adenokarcinoma. Pri raku nosu se med pogostimi histološkimi vrstami pojavita še melanom in nevroendokrini tumorji.

4. Zaključek

Med poznane dejavnike tveganja prištevamo poklicno izpostavljenost snovem, kot so lesni in usnjeni prah, tekstil in organska topila, pa tudi nepoklicne dejavnike, kot so uporaba tobaka, invertni papilom nosu in obnosnih votlin in izpostavljenost sevanju (3, 4).

Za kajenje imamo zadosti dokazov, da povzroča raka nosu in obnosnih sinusov od leta 2004. Najbolj je problematičen tobačni dim med izdihom, močnejša povezava je pri ploščatoceličnem karcinomu – kajenje podvoji tveganje za nastanek ploščatoceličnega karcinoma nosu in obnosnih sinusov (3, 4). Približno 10–30 % rakov nosu in obnosnih sinusov je povezanih z okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV). Od različnih tipov HPV je pri raku nosu in obnosnih votlin najpogostejši tip 16. Pri nekaterih ploščatoceličnih karcinomih tudi tip 18. Spet drugi histopatološki podtipi (adenokarcinom, olfaktorni nevroblastom, adenoidnocistični karcinom) nimajo neposrednih povezav s HPV.

Za preprečevanja rakov nosu in obnosnih votlin je tako najpomembnejša primarna preventiva z zmanjševanjem kajenja, cepljenjem proti HPV in zagotavljanjem varnih delovnih mest.

Izjava komisije za medicinsko etiko ali ustreznega odbora: Ni potrebna.

Navzkrižje interesov: Avtorica ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Accessed at <https://seer.cancer.gov/explorer/> on February 23, 2023.
2. Zadnik V, ur. Rak v Sloveniji 2021. Letno poročilo. Ljubljana: OIL, 2024.
3. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. Cancer Epidemiology and Prevention 4th edition. Oxford University Press, New York 2018.
4. Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P, Mucci L. Textbook of Cancer Epidemiology. Oxford University Press, New York 2018.

Pregledni članek

Vloga radiologa v diagnostiki raka nosu in obnosnih votlin

Review

The Role of Radiology in the Diagnosis of Sinonasal Cancer

Matej Vrabec

Medilab, Radiološki diagnostični center, d.o.o., Ljubljana, Slovenija,
matej.vrabec@medilab.si

Izvleček:

Sinonazalni rak je redek, a agresiven maligni tumor, ki lahko izvira iz zelo raznolikih celic v predelu nosne votline in obnosnih votlin. Čeprav predstavlja le okoli 3 % vseh malignomov glave in vratu, je njegova prognoza pogosto slaba, predvsem zaradi pozne diagnoze. Radiologija ima osrednjo vlogo pri odkrivanju, oceni obsega bolezni in načrtovanju zdravljenja. Sodobne slikovne metode, kot so računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR), so ključne za natančno oceno razširjenosti bolezni in izbiro načina zdravljenja. V članku bomo obravnavali prednosti in slabosti posameznih radioloških modalnosti, izbiro ustrezne radiološke modalnosti ter nekaj tipičnih primerov radiološkega izgleda posameznih tumorjev.

Ključne besede: rak nosu in obnosnih votlin, računalniška tomografija, magnetno-resonančno slikanje, radiologija

Abstract:

Sinonasal cancer is a rare but aggressive malignant tumour that originates from very varied cell lines of the nasal cavity and paranasal sinuses. Although it accounts for only about 3% of all head and neck malignancies, its prognosis is often poor, mainly due to late diagnosis. Radiology plays a central role in detection, assessment of the extent of disease and treatment planning. Modern imaging methods such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are key to accurately assessing the extent of the disease and selecting a treatment modality. In this article, we will discuss the advantages and disadvantages of each radiological modality, the choice of the appropriate radiological modality and some typical examples of the radiological appearance of individual tumours.

Keywords: Sinonasal Cancer; Computed Tomography; Magnetic Resonance Imaging; Radiology

1. Uvod

Sinonazalni rak je pogosto diagnosticiran v napredovalih stadijih, saj simptomi v zgodnjih fazah bolezni niso specifični. Najpogostejši simptomi so:

- zamašenost nosu in obstrukcija dihanja, pogosto unilateralna, progresivna (2),
- krvavitve iz nosu (epistaksa): lahko so blage ali močne,
- obrazna bolečina: povezane s pritiskom na obnosne votline,
- oteklina obraza ali orbite,
- motnje vida: dvojni vid, zmanjšana ostrina vida ali premik očesa,
- nevrolški simptomi: glavobole, anozmija, pareza možganskih živcev (3).

Epidemiološke raziskave kažejo, da so sinonazalni tumorji pogostejši pri moških, starih več kot 50 let, in pri bolnikih, ki so izpostavljeni poklicnim dejavnikom, kot so lesni prah, kemikalije in kovinski prah (4). Povezava med izpostavljenostjo tem dejavnikom in določenimi histološkimi tipi, kot je adenokarcinom, je dobro dokumentirana.

2. Računalniška tomografija

CT je osnovna metoda za začetno oceno sinonazalnega trakta. Ima zelo dobro prostorsko resolucijo in odlično vizualizacijo kostnih struktur. Določeni vzorci kostnih sprememb nam lahko pomagajo, da posumimo na malignom (slika 1) (5).



Slika 1. CT obnosnih votlin. Mehkotkivna tumorska masa (ploščatocelični karcinom) zajema desni maksilarni sinus, premaksilarna mehka tkiva in podkožno maščevje, nosne hodnike. Značilna maligna periostalna reakcija kostnine je najbolj razvidna ob prednji steni desnega maksilarnega sinusa.

Glavne značilnosti CT:

- Vizualizacija kostne destrukcije: erozija ali uničenje stene obnosnih votlin, kar je lahko znamenje invazije, lahko pa gre tudi za nekrozo kostnine kot posledico pritiska mehkotkivne mase.
- Razmejitev tumorja: slaba kontrastna ločljivost v primerjavi z MR. S CT običajno ne moremo razlikovati med zastojem sekreta v obnosnih votlinah zaradi tumorske obstrukcije izvodil in dejansko tumorsko invazijo obnosnih votlin. Jedno kontrastno sredstvo nam lahko do neke mere pri tem pomaga in ga obvezno uporabimo, kadar ima pacient kontraindikacijo za MR. Običajno kombiniramo nativni CT obnosnih votlin z MR s kontrastnim sredstvom. MR-sekvence s kontrastnim

sredstvom nam omogočijo enako oziroma boljše razlikovanje tumorskega tkiva oziroma zadebeljene sluznice in zastoja sekreta.

- Ocena zapletov: pomaga pri oceni, kot so invazija orbite, deformacija obraznih struktur ali širjenje tumorja v lobanjsko bazo, pri čemer je ocena z MR natančnejša (6).

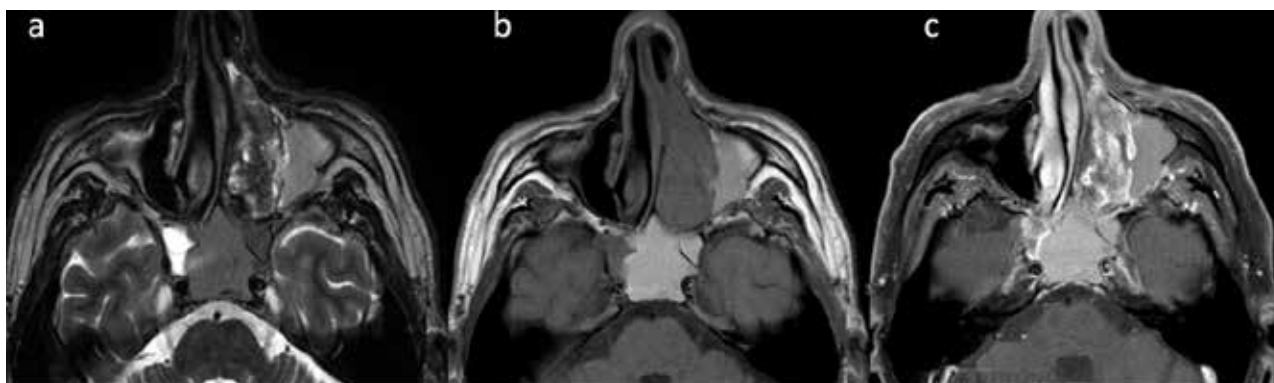
CT je tudi zelo koristen za prikaz nekaterih specifičnih benignih tumorjev, kot so osteomi, in tipičnih sestavnih delov, denimo invertnega papiloma, ki imajo tipično žariščno hiperostozo (7).

3. Magnetna resonanca

MR je zlati standard za oceno širjenja sinonazalnega raka v mehka tkiva. Njegova sposobnost zagotavljanja visokokontrastnih slik mehkih tkiv omogoča od radioloških metod najbolj natančno možno neinvazivno oceno meja tumorja in invazije v ključne strukture, kot so orbita, dura mater in možgani. Pri tem je treba upoštevati, da je tako v primeru vprašanja duralne invazije kot invazije orbite specifičnost preiskave MR glede na številne študije razmeroma omejena (8).

Prednosti MR so:

- Ocena perinevralnega širjenja: perinevralna invazija je glavni znak napredovale bolezni, ki jo najbolj zaznamo z MR.
- Diferenciacija tkiv: Primerjava nativnih T1 in T2 poudarjenih slik s postkontrastnimi sekvencami T1 omogočajo razlikovanje med mehko tkivnimi strukturami – tumor, zadebeljena sluznica in zaostali sekret in tumorska nekroza (slika 2). Znižane vrednosti difuzije na difuzijsko poudarjeni sekvenci ustrezajo območjem z veliko celularnostjo ali izrazito gostim vsebinam, v nekaterih primerih omogočajo oceno malignosti lezije (9).

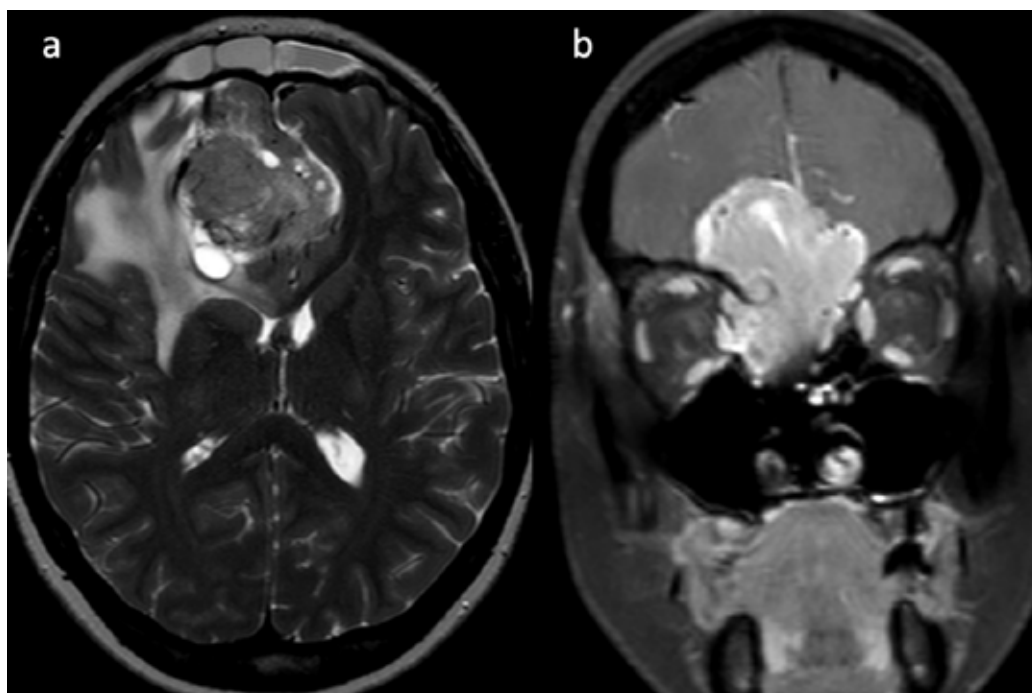


Slika 2. T2 poudarjena sekvenca (a), T1 poudarjena sekvenca (b), T1 poudarjena sekvenca po aplikaciji Gadolinijevega kontrastnega sredstva (c). T1 nativno hiperintenzivna območja v sfenoidalnem sinusu in levem sfenoidalnem sinusu predstavljajo zgoščen sekret, in ne tumorskega tkiva. Tumor je hipointenziven na T1 poudarjeni sekvenci, nekoliko heterogeno se obarva s kontrastnim sredstvom.

4. Vrste sinonazalnih rakov

Sinonazalni rak je lahko razdelimo na epitelijske in neepitelijske malignome. Večina tumorjev je epiteljskih, pri čemer je najpogostejši ploščatocelični karcinom. Drugi epiteljski malignomi vključujejo adenokarcinom, adenoidni cistični karcinom in sinonazalni nediferencirani karcinom (SNUC). Neepiteljski tumorji, vključno z limfomi, melanomi in sarkomi, so manj pogosti, vendar jih je treba upoštevati v diferencialni diagnozi (2). Na patohistološki tip tumorja nosu in obnosnih votlin iz preiskav CT in MR razen v izjemnih primerih ne moremo sklepati. Primera včasih značilnih videzov malignomov nosu in obnosnih votlin sta:

- **Estezionevroblastom ali olfaktorni nevroblastom:** zanj so značilne marginalne ciste ob intrakranialnem delu tumorja. Včasih ima značilno obliko peščene ure z ozkim delom v predelu kribriformne lamine (slika 3).
- **Sinonazalni melanom:** je lahko hiperintenziven na sekvenci T1 zaradi prisotnosti melanina (2).



Slika 3. Esthesioneuroblastom. T2 poudarjena sekvenca, marginalne ciste (a), sekvenca T1 po aplikaciji iv kontrastnega sredstva (b), na sredini zožena oblika tumorja.

5. Prihodnost radioloških tehnik

Nove radiološke tehnike, ki so v razvoju, kot je perfuzijska preiskava MR, obljublajo še večjo natančnost pri diagnostiki in spremljanju sinonazalnega raka. Napredne metode, ki vključujejo umetno inteligenco (UI), ponujajo možnost avtomatizirane analize slik, kar bi lahko povečalo diagnostično natančnost (10, 11).

6. Zaključek

Radiologija je nepogrešljiva pri obravnavi sinonazalnega raka. Kombinacija informacij, ki jih pridobimo z nativnim CT in MR s kontrastom, omogoča dobro neinvazivno zamejitev tumorja za učinkovit pristop k diagnozi in načrtovanju zdravljenja.

Reference

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. Som PM, Curtin HD. *Head and neck imaging*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2011.
3. Hermans R. Sinonasal tumours. *Cancer Imaging*. 2004;4(1)
4. McDermott M, Hughes M, Sofferman R. Sinonasal cancer: imaging for diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39(3):491-513.
5. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001;2(11):683-90.
6. Llorente JL, Lopez F, Suarez C, Hermesen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(8):460-72.
7. King AD, Vlantis AC, Tsang RK, Gary TM, Wong KT. Magnetic resonance imaging for sinonasal tumors. *Head Neck*. 2010;32(9):1231-40.
8. Naraghi M, Sonti S, Gertsman A, et al. Advanced imaging in sinonasal tumors. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(5):916-23.
9. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, et al. Rational diagnosis of paranasal sinus neoplasms. *Eur Radiol*. 2005;15(6):1169-77.

10. Lee JY, Lim S, Park SW, et al. AI applications in sinonasal cancer imaging. *Front Oncol.* 2021;11:617852.
11. Thawani R, McLane M, Beig N, et al. Radiomics and artificial intelligence in head and neck cancer. *Neuroradiology.* 2020;62(6):757-70.

Raziskovalni članek

Multidisciplinarni pristop k zdravljenju raka nosu, obnosnih votlin s prizadetostjo lobanjske baze

Research article

A multidisciplinary approach to the treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with skull base involvement

Domen Vozel^{1,2,*}, Jure Urbančič^{1,2}, Saba Battelino^{1,2}, Roman Bošnjak^{2,3}, Tomislav Felbabić³, Nejc Steiner^{1,2}, Matej Vouk⁵, Matej Vrabec^{6,7}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov Trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

³ Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁶ Medilab d.o.o., Vodovodna 100, 1000 Ljubljana, Slovenija

⁷ Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenija

* Vodilni avtor: Domen Vozel; domen.vozel@kclj.si

Izvleček:

Nos, obnosne votline in priležna lobanjska baza so območja, kjer se pojavijo različne rakave in nerakave bolezni in so stičišče obravnave različnih strok medicine. Ključna je celostna obravnava specialistov različnih strok. Metode: Bolnike z rakom nosu in obnosnih votlin (RNOV) s prizadetostjo lobanjske baze, predstavljene na multidisciplinarnem konziliju za lobanjsko bazo (MDK-LB), smo prospektivno vključevali v bazo podatkov. V obdobju enega leta (med 20. avgustom 2022 in 20. avgustom 2023) je MDK-LB potekal enkrat mesečno v hibridni obliki (v živo in oddaljeno). Na MDK-LB so bili predstavljeni bolniki z boleznijo na lobanjski bazi ne glede na vrsto bolezni in lokacijo. Rezultati: Skupno je bilo na MDK-LB predstavljenih 39 bolnikov z mediano starostjo 58,2 leta, od tega sedem (17,9 %; 28,6 % žensk in 71,4 % moških) z diagnozo RNOV z mediano starostjo 69 let (razpon 37–72 let). Histološko je prevladoval ploščatocelični karcinom (43 %). RNOV je bil pri 86 % bolnikov v nosni votlini in etmoidalnem sinusu in pri 14 % v maksilarnem sinusu. Pri štirih bolnikih (57 %) je MDK-LB predlagal kirurško in pri treh (43 %) nekirurško zdravljenje. Kirurško zdravljeni bolniki so prejeli adjuvantno radioterapijo (75 %) ali adjuvantno radiokemoterapijo (25 %; bolnica z resekcijo raka R1). Nekirurško zdravljeni bolniki so prejeli bodisi indukcijsko kemoterapijo in radiokemoterapijo (50 %) bodisi radiokemoterapijo (50 %). Vsi zdravljeni bolniki so bili ob koncu analiziranega obdobja (1. november 2024) živi in brez radioloških ali kliničnih znakov ponovitve raka. Diskusija: RNOV s prizadetostjo lobanjske baze naj se obravnava na multidisciplinarnem konziliju, kot na primer MDK-LB, kjer jih obravnavajo otorinolaringolog, nevrokirurg in nevroradiolog. V primeru vključitve onkologov se izognemo dodatnim obravam bolnika na dodatnih tumorskih konzilijih, kar lahko pospeši obravnavo bolnika in prepreči obravnavo pri različnih zdravnikih, ki bolnika ne poznajo dovolj.

Ključne besede: novotvorbe lobanjske baze, karcinom, posvetovanje na daljavo, obnosne votline

Abstract:

The nose, the paranasal sinuses and the adjacent skull base are the sites of various cancerous and non-cancerous diseases and represent the interface between several fields of medicine. Integrated treatment by specialists from different disciplines is essential. We prospectively analysed patients with sinonasal cancer with skull base involvement between 20/08/2022 and 20/08/2023 presented at a multidisciplinary skull base board (MDT-SB) held once a month in a hybrid (in-person and remote) setting. Patients with skull base disease are presented at the MDT-SB regardless of disease type and location on the skull-base. A total of 39 patients with a median age of 58.2 years presented to the MDT-SB, of whom seven (17.9%; 28.6% female and 71.4% male) were diagnosed with sinonasal cancer with a median age of 69 years (range 37-72 years). Histologically, the predominant type was squamous cell carcinoma (43%). Sinonasal cancer was located in the nasal cavity and ethmoidal sinus in 86% of the patients, and in the maxillary sinus in 14%. MDT-SB suggested surgical treatment in four patients (57%) and non-surgical treatment in three patients (43%). Surgically treated patients received adjuvant radiotherapy (75%) or adjuvant radiochemotherapy (25%; patient with R1 cancer resection). Non-surgically treated patients received either induction chemotherapy and radiochemotherapy (50%) or radiochemotherapy (50%). All treated patients were alive at the end of the analysis period (1/11/2024) and without radiological or clinical signs of cancer recurrence. Sinonasal cancers with skull base involvement should be treated in a multidisciplinary board such as MDT-SB, which includes an otorhinolaryngologist, a neurosurgeon and a neuroradiologist. If oncologists are involved, this avoids the patient being presented at additional tumour boards, which can speed up the management of the patient and avoid the unnecessary referral to physicians unfamiliar with sinonasal cancer which involves the skull base.

Keywords: Skull Base Neoplasms; Carcinoma; Remote Consultation; Paranasal Sinuses; Cranial Nerve Disorders; Neuroendoscopy

1. Uvod

Lobanjska baza je anatomsko območje, ki predstavlja dno in podporo možganom, malim možganom, možganskemu deblu in podaljšani hrbtenjači. Sestavljajo jo frontalna, etmoidna, sfenoidna in okcipitalna kost ter temporalni kosti. Prek lobanjske baze oziroma njenih prehodov (tako imenovanih foramenov in kanalov) prestopajo pomembne živčno-žilne strukture (med drugim so to možgansko deblo, notranja karotidna arterija, bazilarna arterija, vsi možganski živci), ki so lahko okvarjene v primeru bolezni. Zaradi zapletene anatomije in živčno-žilnih struktur je lobanjska baza kritično anatomsko območje (1). Na lobanjski bazi se lahko pojavijo različne pridobljene ali prirojene bolezni, med drugim tudi rak nosu in obnosnih votlin s širjenjem v lobanjsko bazo (2).

Lobanjska baza je stičišče znanja več specialnosti medicine, zato se z obravnavo bolezni tega predela primarno ukvarjajo predvsem otorinolaringologi, nevrokirurji, maksilofacialni kirurji, nevroradiologi in radioterapevti. Po potrebi se vključijo specialisti drugih strok.

Za najboljši izid zdravljenja bolezni raka nosu, obnosnih votlin in lobanjske baze je multidisciplinarna obravnava temeljna. Ta je lahko usklajena z multidisciplinarnim konzilijem za lobanjsko bazo (MDK-LB), na katerem so navzoči vsi zdravniki, vključeni v obravnavo bolnika, tako kirurji kot nekirurji (3). Ugotovljeno je bilo, da po obravnavi na MDK-LB način obravnave bolnika lahko v več kot desetini primerov razlikuje od obravnave brez predstavitve na MDK-LB (4).

Po zgledu iz tujine z izkušnjami multidisciplinarne obravnave bolezni lobanjske baze je bil prvotni namen vzpostaviti MDK-LB v naši terciarni ustanovi, ki je ena večjih na Balkanu. Prispevek predstavlja rezultate obravnave bolnikov z rakom nosu in obnosnih votlin s prizadetostjo lobanjske baze na MDK-LB od njegove vzpostavitve avgusta 2022. Glavni namen je predstaviti izkušnje, pridobljene s hibridnim načinom obravnave, ter ugotoviti pomanjkljivosti.

2. Metode

Prospektivna kohortna klinična raziskava je bila odobrena s strani KME (št. 0120-498/2020-4, 18. 1. 2021) in prijavljena v registru kliničnih raziskav (www.clinicaltrials.gov, št. NCT05607888). Vsi bolniki so pisno soglašali z vključitvijo v raziskavo. Raziskava je v celoti objavljena drugje (5).

2.1. Rekrutiranje bolnikov

Raziskava se je začela z rekrutiranjem bolnikov za predstavitev na MDK-LB v obdobju med 20. avgustom 2022 in 20. avgustom 2023. Edini vključitveni merili za obravnavo na MDK-LB sta bolezenski proces v predelu lobanjske baze. Dodatno merilo za vključitev v raziskavo je bilo strinjanje bolnika s tem.

2.2. Način predstavitve bolnika

Bolniki, ki ustrezajo vključitvenim merilom, so preliminarно predstavljeni enemu od rednih članov MDK-LB (avtorji članka) na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Ta pridobi vse potrebne podatke bolnika za predstavitev na MDK-LB in jih vnese v elektronsko podatkovno zbirko na spletni platformi Microsoft Teams (work or school) (Microsoft Corp., Redmond, WA, United States), ki omogoča varstvo občutljivih podatkov. Ob vnosu v podatkovno zbirko so seznanjeni tudi drugi redni člani konzilija in neredni člani, če so potrebni v obravnavi. Pred predvidenim MDK-LB se objavi končni seznam bolnikov za predpripravo na MDK-LB, ustvari sestanek na isti spletni platformi in nanj povabi vse udeležence.

MDK-LB poteka na dva načina: prek spletne platforme in v živo. Vsak MDK-LB se snema in prisotnost se zabeleži na strežniku UKC Ljubljana. Na MDK-LB bolnika predstavi njegov lečeči zdravnik in postavi glavno klinično vprašanje za konzilij. Sledi natančen pregled slikovnih preiskav, ki ga opravi nevroradiolog, in strokovna debata, v katero so vključeni otorinolaringolog, nevrokirurg in preostali neredni člani MDK-LB. Sledi sklep konzilija, ki zajema mnenje o diagnosticiranju ali zdravljenju bolezni lobanjske baze.

Sklep konzilija se vnese v obrazec na spletni platformi in izda uraden izvid otorinolaringologa Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana. Po potrebi se bolnika napoti na dodatno obravnavo in predlaga najprimernejši način zdravljenja.

Vsi bolniki z rakom lobanjske baze so poleg predstavitve na MDK-LB predstavljeni še na tumorskem konziliju (konzilij ORL-ONKO) na kliniki ORL in nato po potrebi na ORL-kemoterapevtskem konziliju na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

2.3. Stratifikacija bolnikov z rakom nosu in obnosnih votlin

Iz podatkovne baze bolnikov predstavljenih na MDK-LB smo stratificirali bolnike z rakom nosu in obnosnih votlin za nadaljnjo analizo.

2.4. Preživetje

Za analizo preživetja se je upoštevalo obdobje od predstavitve na MDK-LB do 1. novembra 2024.

2.5. Statistična analiza

Statistično analizo podatkov smo opravili s programsko opremo Microsoft Excel for Mac (različica 16, Microsoft Corp., Redmond, WA, United States) in IBM SPSS (različica 23, IBM Corp., Armonk, New York, ZDA). Razliko med skupinama je bila statistično značilna, če je bila verjetnost, da zavrnamo ničelno hipotezo, večja kot 95 % ($p < 0,05$).

3. Rezultati

3.1. Bolniki

V analiziranem obdobju 12 mesecev je bilo na MDK-LB predstavljenih 39 bolnikov (59,0 % moških, 41 % žensk, povprečno trije bolniki mesečno) z mediano starostjo 58,2 leta, (najnižja starost 2,7 leta, najvišja starost 89 let, kvartilni razmik 37,3 leta). Med spoloma ni bilo statistično značilne razlike v starosti glede na Mann-Whitneyjev U-test ($p = 0,966$).

Pri sedmih bolnikih (17,9 %; 28,6 % žensk in 71,4 % moških) z mediano starostjo 69 let (razpon 37–72 let) je bil ugotovljen rak nosu in obnosnih votlin. Natančnejši podatki so predstavljeni v tabeli 1.

Tabela 1. Podatki o bolnikih z rakom nosu in obnosnih votlin s prizadetostjo lobanjske baze, ki so bili predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju za lobanjsko bazo

Sp (st)	Lokacija	Lokacija podrobno	HP	TNM stadij	Th pred konzilijem	Sklep	Izvedena terapija	Izid terapije	Smrt
M (71)	N-ETM	nos, etmoidne celice, maksilarna sinusa, epifarinks, sfenoidni sinus, pterigopalatina kotanja, apeks orbite, kavernozi sinus	SNEC	cT4b N2c M0	indKT	NE-KRG	RTKT	brez raka	ne
Ž (62)	N-ETM	klivus, pterigopalatina in infratemporalna kotanja, kavernozi sinus, Mecklova kotanja, apeks orbite, zgornja orbitalna fisura, apeks piramide	PCC	cT4b Nx Mx	brez	NE-KRG	Brez	NP	NP

M (72)	MS	maksilarni sinus, infratemporalna in pterigopalatina kotanja, orbita, etmoidne celice	PCC	cT4a N0 M0	KRG (R2)	KRG	KRG (R0) → RT	brez raka	ne
Ž (69)	N-ETM	obojestransko etmoidne celice, frontalni recessus, olfaktorna fosa, dura sprednje lobanjske baze	ONB	cT4 N0 M0	brez	KRG	KRG (R1) → RTKT	brez raka	ne
M (72)	N-ETM	etmoidne celice, frontalni sinus, orbita, sprednja lobanjska baza, koža očesa	PCC	cT4a N0 M0	brez	KRG	KRG (R0) → RT	brez raka	ne
M (58)	N-ETM	obnosne votline, orbita, olfaktorna kotanja	AK	cT4a N0 M0	indKT	KRG	KRG (R0) → RT	brez raka	ne
M (37)	N-ETM	obojestransko vse obnosne votline, desna a. carotis interna, apeksa orbit, sprednja lobanjska baza, možganski parenhim	SNUC	cT4b N0 M0	brez	NE-KRG	ind-KT → RTKT	brez raka	ne

Op.: Sp – spol; st – starost; HP – histopatološka diagnoza raka; predTh – predhodno zdravljenje; Ž – ženski spol; M – moški spol; N-ETM – nosna votlina in etmoidalni sinus; SfS – sfenoidalni sinus; MS – maksilarni sinus; SNEC – sinonazalni neuroendokrini karcinom; PCC – ploščatocelični karcinom; ACK – adenoidno-cistični karcinom; AK – adenokarcinom; ONB – olfaktorni nevroblastom; SNUC – sinonazalni nediferencirani karcinom; brez – brez predhodnega zdravljenja; indKT – indukcijska kemoterapija; NE-KRG – nekirurško onkološko zdravljenje; KRG – kirurško zdravljenje; RTKT – radiokemoterapija; → – desno od puščice je navedena adjuvantna terapija. NP – ni podatka; R2 – makroskopsko nepopolna kirurška odstranitev raka; R1 – mikroskopsko nepopolna kirurška odstranitev raka; R0 – popolna odstranitev raka. Bolnica iz tretje vrstice tabele se ni zglasila ba konziliju ORL-ONKO in podatkov o njenem zdravstvenem stanju nimam.

3.2. Analiza bolezni

Ploščatocelični karcinom je predstavljal tri (43 %) ter adenokarcinom, sinonazalni neuroendokrini karcinom, sinonazalni nediferencirani karcinom z izgubo gena SMARCB1 (angl. SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1) in olfaktorni nevroblastom vsak po en (14 %) primer raka nosu in obnosnih votlin s prizadetostjo lobanjske baze. Rak je bil pri šestih bolnikih (86 %) v nosni votlini in etmoidalnem sinusu in pri enem (14 %) v maksilarnem sinusu.

3.3. Analiza vključenih specialnosti

Za vsakega bolnika (100 %) je bil udeležen vsaj en otorinolaringolog; tako imenovani subspecialist za rinokirurgijo s kirurgijo sprednje lobanjske baze, nevrokirurg z izkušnjami s kirurgijo lobanjske baze in nevrolog. Onkolog radioterapevt ali internist onkolog nista bila prisotna na MDK-LB v analiziranem obdobju. Vsi bolniki z rakom so bili poleg predstavitve na MDK-LB predstavljeni na konziliju ORL-ONKO in nato po potrebi na kemoterapevtskem konziliju.

3.4 Izid zdravljenja

Ob koncu analiziranega obdobja je bilo šest bolnikov (86 %) živih brez kliničnih in radioloških znakov raka. Ena bolnica (14 %) zaradi neznanih razlogov ni opravila niti predvidenih zamejitvenih preiskav za opredelitev regionalnega in sistemskega razvoja raka niti se ni zglasila na konziliju ORL-ONKO. Preživetje pri tej bolnici ni znano.

4. Diskusija

Članek predstavlja rezultate obravnave dela bolnikov po vzpostavitvi MDK-LB v terciarni ustanovi, kar je plod več desetletij truda in izkušenj starejših članov, inovativnosti in energičnosti mlajših članov ter predanosti celotne ekipe za lobanjsko bazo. Poleg strokovnih pogojev je za vzpostavitev ekipe za lobanjsko bazo potrebna nesebična predanost članov timskega delu in skrbi bolnikom, pripravljenost sklepati kompromise in ne nazadnje obravnava zadostnega števila bolnikov z boleznijo lobanjske baze (6).

Odkar MDK-LB poteka redno na mesečni ravni; vsak prvi četrtek v mesecu in po potrebi pogostejše (na primer kadar čakanje ni mogoče) je bilo na njem predstavljenih 39 kompleksnih primerov bolnikov z različnimi boleznimi lobanjske baze, najpogostejše z benignimi tumorji in rakom. Predstavljene so bile tudi netumorske bolezni (vnetja, okužbe, poškodbe), kar je ena od prednosti MDK-LB v naši ustanovi. Čeprav so multidisciplinarni konziliji ponekod ustaljena praksa v zdravljenju bolezni lobanjske baze, v kolikor nam je znano, literature o tovrstnih načinih obravnave bolnikov primanjkuje. Ferrari s sod. (2021) je opisal obravnavo tumorjev lobanjske baze na multidisciplinarnem tumorskem konziliju, a obravnava vključuje zgolj tumorje (7).

Ker MDK-LB zajema širši spekter patologije, je potrebno znanje več različnih specialistov v primerjavi z običajnimi tumorskimi konziliji (med drugim konzilij ORL-ONKO). Pomembna so namreč posebna znanja o anatomiji, diagnostičnih in terapevtskih možnostih na predelu lobanjske baze ter poznavanje najnovejših raziskav oziroma odkritij, ki lahko pomenijo oporo pri obravnavi bolnika. Ključni predstavniki MDK-LB (tako imenovani redni člani) so pri nas otorinolaringolog, nevrokirurg in nevroradiolog, kar je primerljivo s tujimi ustanovami (8). Redni člani med individualno predpripravo na konzilij po potrebi skličejo specialiste drugih strok. V naši raziskavi je bil za vsakega bolnika, predstavljenega na MDK-LB, vsakič (100 %) prisoten vsaj en otorinolaringolog (tj. rinokirurg), nevrokirurg in nevroradiolog. Tudi na podlagi izkušenj iz tujine je bilo ugotovljeno, da ima izkušen nevroradiolog kot član konzilija ključno vlogo v obravnavi, saj se radiološki obseg bolezni po ponovnem in natančnem radiološkem pregledu slikovne diagnostike pogosto spremeni (9no change of the initial radiologic report was made. In a total of 144 (27%). Možna vzroka za spremembo radiološkega obsega bolezni ali tipa bolezni je boljša seznanitev nevroradiologa s klinični podatki bolnika na MDK-LB in predpriprava na MDK-LB. Glede na izkušnje iz tujine je sodelovanje nevrokirurga in otorinolaringologa pri transnazalnih endoskopskih posegih ključno za zmanjšanje tveganja pooperativnih zapletov (med drugim likvorska fistula), skrajšanju časa operacije zaradi natančnejšega poznavanja anatomije nosu in obnosnih votlin in za bolj kakovostno pooperativno obravnavo zaradi rednih pregledov pri otorinolaringologu, ki omogoča endoskopske toalete operativne rane. Učna krivulja nevrokirurga v endoskopski transnazalni kirurgiji je bolj postopna in izidi zdravljenja so boljši pri sodelovanju z otorinolaringologom (10). Sodelovanje otorinolaringologa in nevrokirurga izboljša celostno obravnavo bolnika, inovativnost, pridobivanje idej, vizualizacijo operativnega polja, učinkovitost, razvijanje entuziazma in ponuja takojšnje drugo mnenje (6).

V MDK-LB onkolog ni redni član konzilija, saj so v našem centru vsi bolniki z rakom glave in vratu obravnavani na tumorskem konziliju (tj. konzilij ORL-ONKO). Po naših izkušnjah se je konzilij ORL-ONKO opiral na mnenje MDK-LB v primerih malignih tumorjev lobanjske baze. Ena glavnih prednosti predstavitve raka lobanjske baze na MDK-LB je dovolj časa za obravnavo vsakega primera, kar pri konvencionalnih tumorskih konzilijih, ki obravnavajo pogostejše vrste raka glave in vratu, ni izvedljivo. Vsekakor bi pri vključitvi onkologa radioterapevta in internističnega onkologa v primeru tumorske patologije še bolj kakovostno obravnavali vsak primer, pri katerem je večja verjetnost za dober odziv na indukcijsko sistemsko terapijo ali radioterapijo pri neoperabilnih tumorjih. V primeru vključitve onkologov se izognemo dodatnim obravnavam bolnika na dodatnih tumorskih konzilijih, kar lahko pospeši obravnavo bolnika in prepreči obravnavo pri različnih zdravnikih, ki bolnika ne poznajo dovolj. Internista onkologa in onkologa radioterapevta smo začeli vključevati v MDK-LB po koncu analiziranega obdobja.

Ker je MDK-LB odprt za vse zdravnike, ki se srečujejo z boleznijo lobanjske baze, nameravamo kot redne člane MDK-LB (poleg dveh otorinolaringologov, nevrokirurga in nevroradiologa) vključiti tudi druge specialiste (tabela 2). Z vključitvijo specialista nuklearne medicine bi lahko izboljšali diagnosticiranje nekaterih bolezni lobanjske baze, pri katerih imajo nuklearno-medicinske metode pomembno mesto, zlasti pri osteomielitisu lobanjske baze (11) in tumorjih (12). Pri bolnikih z boleznijo v predelu hipotalamično-hipofizne poti bo smiselno vključiti tudi endokrinologa. Plastičnega kirurga je treba vključiti, ko se bo pojavilo vprašanje o kompleksnejši rekonstrukciji defekta, ki je otorinolaringologi niso vešči.

Tabela 2. Predlagan seznam zdravnikov in namen njihove vključitve pri vzpostavitvi multidisciplinarnega konzilija za lobanjsko bazo (MDK-LB)

Specialnost	Namen
<i>REDNI člani</i>	
otorinolaringolog	diagnosticiranje in zdravljenje bolezni lobanjske baze
nevrokirurg	diagnosticiranje in zdravljenje bolezni lobanjske baze
nevroradiolog	diagnosticiranje bolezni lobanjske baze
specialist nuklearne medicine*	diagnosticiranje bolezni lobanjske baze
<i>fakultativni člani (seznam ni popoln)</i>	
infektolog	diagnosticiranje in zdravljenje okužb lobanjske baze
pediater	diagnosticiranje in zdravljenje bolezni lobanjske baze pri otrocih
maksilofacialni kirurg	zdravljenje bolezni, ki zajema TMS in čeljusti ali terja rekonstrukcijo s kostnim režnjem
plastični kirurg	zdravljenje, ki terja kompleksno rekonstrukcijo
okuloplastični kirurg	zdravljenje, ki terja kompleksno rekonstrukcijo struktur očesa in očesnih adneksov za ohranitev vida
patolog	dileme v diagnosticiranju bolezni lobanjske baze
klinični mikrobiolog	dileme v diagnosticiranju bolezni lobanjske baze

Op.: * specialist nuklearne medicine je postal redni član MDK-LB po zaključku raziskave. Onkolog še ni redni član MDK-LB, saj so bolniki z rakom lobanjske baze obravnavani na tumorskem konziliju, ki je namenjen raku glave in vratu. Ta konzilij se opira na mnenje MDK-LB.

MDK-LB ne odraža natančnega števila obravnavane bolezni lobanjske baze v analizirani terciarni ustanovi. Najverjetneje je bila večina bolnikov, ki niso bili vključeni v analizo, obravnavanih le na kliničnem oddelku za nevrokirurgijo in kliničnem oddelku za maksilofacialno kirurgijo. Pri teh bolnikih potreba po multidisciplinarnem pristopu ni bila vzpostavljena.

Znano je, da je za kakovostno obravnavo bolezni lobanjske baze pomemben zadosten pretok teh bolnikov (6, 8). Menimo, da je bilo v primerjavi s podatki tujine v naši terciarni ustanovi obravnavano primerljivo število bolnikov z boleznijo lobanjske baze, kar omogoča visoko kakovost obravnave. V nedavnih prospektivnih multicentričnih raziskavah SINTART-1 in SINTART-2, v katerih je sodelovalo pet terciarnih ustanov, so analizirali skupno 35 bolnikov z resektabilnim lokalno napredovalim rakom in 25 bolnikov z neresektabilnim lokalno napredovalim rakom. To je povprečno 1,4 bolnika (SINTART-1) oziroma 1 bolnik (SINTART-2) letno na posamezno terciarno ustanovo, kar je primerljivo z našo raziskavo, v kateri smo obravnavali pet bolnikov z resektabilnim lokalno napredovalim sinonazalnim rakom in dva z neresektabilnim lokalno napredovalim sinonazalnim rakom (13, 14).

MDK-LB poleg odraslih vključuje tudi obravnavo pediatrične populacije. Za najboljše rezultate obravnave otrok z boleznijo lobanjske baze se priporoča obravnavati vsaj en primer mesečno (8), česar glede na podatke MDK-LB nismo dosegli. Na podlagi neobjavljenih podatkov je število obravnavanih otrok

vseeno preseglo to število, saj so bili obravnavani mimo MDK-LB. V prihodnje bo z diseminacijo informacije o MDK-LB predvsem na pediatričnih in nevrokirurških oddelkih obravnavanih več otrok. Čeprav je izvedba MDK-LB tehnično zahtevna zaradi potrebe po usklajevanju delovnih obveznosti rednih članov, je visoko kakovost mogoče doseči tudi s hibridnim načinom (tj. v fizični obliki ali preko spletnih platform). Hibridni način izvedbe MDK-LB omogoča tudi udeležbo zdravnikov v izobraževalnem procesu, zlasti specializantov, saj MDK-LB obravnava zgoščeno množico različnih bolezni na lobanjski bazi, s katerimi zdravnik redko pride v stik.

5. Zaključki

Povezovanje znanja specialistov različnih strok, ki se ukvarjajo z boleznimi nosu, obnosnih votlin in lobanjske baze, je ključno za obravnavo bolezni teh območij. Platforma za strnitev teh znanj je multidisciplinarni konzilij za lobanjsko bazo, ki lahko poteka v živo, prek spletnih platform ali kombinirano (tj. hibridno). Zaradi kompleksnosti obravnave bolezni lobanjske baze je treba bolnika pred odločitvijo o zdravljenju predstaviti na multidisciplinarnem konziliju za lobanjsko bazo v centru, ki se ukvarja s tovrstno patologijo.

Financiranje: brez.

Izjava komisije za medicinsko etiko ali ustreznega odbora: raziskava je bila odobrena s strani KME (št. 0120-498/2020-4, 18. 1. 2021).

Navzkrižje interesov: Avtorji ne navajajo navzkrižja interesov.

Reference

1. Battal, B.; Zamora, C. Imaging of Skull Base Tumors. *Tomography* 2023, 9, 1196–1235, doi:10.3390/tomography9040097.
2. Urbančič, J.; Vozel, D.; Battelino, S.; Bošnjak, R.; Kokošar Ulčar, B.; Matos, T.; Munda, M.; Papst, L.; Steiner, N.; Vouk, M.; et al. Atypical Skull-Base Osteomyelitis: Comprehensive Review and Multidisciplinary Management Viewpoints. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2023, 8, doi:10.3390/tropicalmed8050254.
3. Rothweiler, R.; Metzger, M.C.; Voss, P.J.; Beck, J.; Schmelzeisen, R. Interdisciplinary Management of Skull Base Surgery. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 2021, 11, 601–607, doi:10.1016/j.jobcr.2021.09.002.
4. Kemper, N.; Shapiro, S.; Mains, A.; Lipschitz, N.; Breen, J.; Hazenfield, J.; Zuccarello, M.; Forbes, J.; Samy, R. Multi-Disciplinary Skull Base Conference and Its Effects on Patient Management. *ANNALS OF OTOTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY* 2022, 131, 277–280, doi:10.1177/00034894211021251.
5. Urbančič, J.; Battelino, S.; Bošnjak, R.; Felbabić, T.; Steiner, N.; Vouk, M.; Vrabec, M.; Vozel, D. A Multidisciplinary Skull Base Board for Tumour and Non-Tumour Diseases: Initial Experiences. *Journal of Personalized Medicine* 2024, 14, 82, doi:10.3390/jpm14010082.
6. Snyderman, C.; Wang, E.; Fernandez-Miranda, J.; Gardner, P. The Making of a Skull Base Team and the Value of Multidisciplinary Approach in the Management of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA* 2017, 50, 457–+, doi:10.1016/j.otc.2016.12.017.
7. Ferrari, M.; Cazzador, D.; Taboni, S.; Trimarchi, M.; Emanuelli, E.; Nicolai, P. When Is a Multidisciplinary Surgical Approach Required in Sinonasal Tumours with Cranial Involvement? *ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA* 2021, 41, S3–S17, doi:10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-01.
8. Lee, J.; Leonard, J.; Walz, P. The Development of a Pediatric Skull Base Team: How, Where and Why? *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2023, 31, 430–437.
9. Alterio, D.; Preda, L.; Volpe, S.; Giannitto, C.; Riva, G.; Pounou, F.A.K.; Atac, M.; Giugliano, G.; Bruschini, R.; Ferrari, A.; et al. Impact of a Dedicated Radiologist as a Member of the Head and

- Neck Tumour Board: A Single-Institution Experience. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2020, 40, 26–32, doi:10.14639/0392-100X-N0326.
10. Lofrese, G.; Vigo, V.; Rigante, M.; Grieco, D.L.; Maresca, M.; Anile, C.; Mangiola, A.; De Bonis, P. Learning Curve of Endoscopic Pituitary Surgery: Experience of a Neurosurgery/ENT Collaboration. *Journal of Clinical Neuroscience* 2018, 47, 299–303, doi:10.1016/j.jocn.2017.09.011.
 11. Dondi, F.; Albano, D.; Treglia, G.; Bertagna, F. Could [18F]FDG PET/CT or PET/MRI Be Useful in Patients with Skull Base Osteomyelitis? *Diagnostics* 2022, 12, doi:10.3390/diagnostics12092035.
 12. Jorge A. Carrasquillo; Clara C. Chen; Abhishek Jha; Alexander Ling; Frank I. Lin; Daniel A. Pryma; Karel Pacak Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med* 2021, 62, 1033, doi:10.2967/jnumed.120.259689.
 13. Bossi, P.; Orlandi, E.; Resteghini, C.; Vischioni, B.; Nicolai, P.; Castelnuovo, P.; Gambazza, S.; Locati, L.D.; Turri-Zanoni, M.; Ferrari, M.; et al. The SINTART 2 Study. A Phase II Non-Randomised Controlled Trial of Induction Chemotherapy, Photon-, Proton- and Carbon-Ion-Based Radiotherapy Integration in Patients with Locally Advanced Unresectable Sinonasal Tumours. *European Journal of Cancer* 2023, 187, 134–143, doi:10.1016/j.ejca.2023.03.034.
 14. Resteghini, C.; Castelnuovo, P.; Nicolai, P.; Orlandi, E.; Bossi, P.; Vischioni, B.; Schreiber, A.; Gambazza, S.; Iacovelli, N.A.; Battaglia, P.; et al. The SINTART 1 Study. A Phase II Non-Randomised Controlled Trial of Induction Chemotherapy, Surgery, Photon-, Proton- and Carbon Ion-Based Radiotherapy Integration in Patients with Locally Advanced Resectable Sinonasal Tumours. *European Journal of Cancer* 2023, 187, 185–194, doi:10.1016/j.ejca.2023.03.033.

Pregledni članek

Principi kirurškega zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin

Review

Fundamentals of surgical treatment of sinonasal cancer

Jure Urbančič^{1,2,*}, Domen Vozel^{1,2}, Tomislav Felbabić², Roman Bošnjak^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

* Vodilni avtor: Jure Urbančič; jure.urbancic@kclj.si

Izvleček:

Kirurško zdravljenje spada med temeljne načine zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin. Zaradi izzivov zgodnje prepoznavne tega raka, pogosto poznega pojava klinične slike bolezni in zajetosti kritičnih struktur so bili kirurški posegi tradicionalno povezani z velikim funkcionalnim in estetskim primanjkljajem. S tem pojavom se tudi ob boljših diagnostičnih metodah z uporabo slikovnih preiskav manj pogosto, a še vedno srečujemo. Predvsem zaradi bližine pomembnih struktur, kot so oko, velike žile in pomembni možganski živci, se je v zadnjih stoletjih razvilo vrsto različnih kirurških pristopov. V zadnjih 30 letih so se jim pridružili še endoskopski pristopi, ki zaradi boljšega prikaza anatomskega predela nadgrajujejo natančnost resekcij v najglobljih delih lobanjske baze. Kljub različnim možnostim odstranitve raka nosu in obnosnih votlin je glavna zahteva kirurškega zdravljenja radikalnost resekcije oziroma popolna odstranitev raka. Glede na obseg raka in histopatološki tip jo želimo zagotoviti na način, ki prinaša bolniku najmanj dodatne škode.

Ključne besede: rak, endoskopija, obnosne votline, kirurgija, endoskopska kirurgija

Abstract:

Surgical therapy is one of the fundamental principles in the treatment of nasal and paranasal sinus cancer. Due to the difficulty in diagnosis, often late presentation of the disease, and involvement of critical facial structures, surgical procedures have traditionally been associated with significant functional and aesthetic deficits. This issue persists even with improved diagnostics using imaging techniques. Various surgical approaches have developed over the past century due to the proximity of important structures such as major blood vessels and critical cranial nerves. In the last thirty years, endoscopic approaches have been added, enhancing the precision of resections in the deepest parts of the skull base. Despite the various options for removing nasal and paranasal sinus cancer, the main requirement for radical resection remains the same. Depending on the extent of the disease and indeed the histopathological picture, we aim to ensure this in a way that causes the least additional harm to the patient.

Keywords: Cancer; Endoscopy; Paranasal sinuses; Surgery, Endoscopic surgery

1. Uvod

1.1. Kirurška terapija

Sinonazalni rak ali rak nosu in obnosnih votlin je epidemiološko redka bolezen (1). Zaradi simptomov, ki se prekrivajo z vnetnimi boleznimi nosu in obnosnih votlin, je diagnosticiranje oteženo in pozno, kar pomeni, da je odstotek napredovale bolezni ob prvi prezentaciji izrazito visok (1, 2). Principi kirurške terapije so jasni in tesno vezani na resekcijo tumorskega tkiva z negativnim kirurškim robom (3). Nezmožnost lokalnega nadzora bolezni, regionalnega nadzora bolezni, pojav oddaljene bolezni in nizko preživetje bolnikov z rakom nosu in obnosnih votlin je botrovalo iskanju boljših terapevtskih strategij, ki bi prinesle izboljšanje uspehov zdravljenja (2). Znotraj kirurške modalnosti zdravljenja so največji prispevek k natančnosti resekcije prinesle novosti pri slikovni diagnostiki, kot je uporaba računalniške tomografije (CT) in magnetne resonance (MR) (3). Enako pomemben je bil napredek pri patohistoloških diagnostičnih postopkih (3–5). Rak nosu in obnosnih votlin, zlasti v napredovalem stadiju, lahko zajema kritične strukture, kot so vsebina orbite, notranjo karotidno arterijo, optični živec, možganske ovojnice ali celo sam možganski parenhim. Če ne gre za neposredno neresektabilno bolezen, zahteva načrtovanje kirurške terapije širšo skupino strokovnjakov (5). Že zelo zgodaj so se zato oblikovali multidisciplinarni timi, ki so ponudili večplasten pogled na kirurško zdravljenje teh rakov (3, 6). Skozi čas so se iz transfacialnih pristopov, sprva za posebej ozko skupino bolnikov, kasneje pa zaradi vse več izkušenj pri resekciji in rekonstrukciji, razvili endoskopski pristopi zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin (7). Zanje veljajo enake zahteve po radikalnosti kot za vse druge pristope (5, 8). Sčasoma so se indikacije za endoskopski kirurški pristop razširile, predvsem pod vplivom podatkov o primerljivih uspehih endoskopske kirurgije in njeni manjši invazivnosti, se je tak pristop izrazito razširil (3,7–9).

1.2. Transfacialna resekcija

Transfacialna resekcija je bila onkološko dokazan standard obravnave raka nosu in obnosnih vse do raziskav, ki so pokazale enakovredne ali boljše rezultate pri uporabi endoskopske resekcije (2, 3, 7). Vseeno je treba poudariti, da ne glede na navedeno ostaja transfacialna resekcija metoda izbire pri vseh primerih, ko gre za vpletenost posameznih, endoskopsko slabo ali nedostopnih struktur. Mednje štejemo predvsem (1.) vpletenost podkožja in kože, (2.) vpletenost večjih segmentov pri izrazito napredovali bolezni, kot na primer orbitalnih struktur z zrkлом, (3.) izrazita vpletenost mehko tkivnih struktur splanhnokraniuma, (4.) od naravnih odprtih izrazito oddaljena ležišča tumorja, kot je lateralni recessus frontalnega sinusa, (5.) pri tumorjih, ki zajemajo oddaljene stene maksilarnega sinusa, kjer je pristop skozi usta in odprta kirurgija vseeno edina možnost za doseg vseh onkoloških ciljev.

1.3. Endoskopska resekcija

Razvoj endoskopske kirurgije nosu in obnosnih votlin v osemdesetih letih 20. stoletja je skupaj z razvojem in dostopnostjo preiskav CT in MR zagotovil osnovo za uporabo endoskopskega pristopa tudi pri malignih boleznih nosu in obnosnih votlin (3). Sprva majhne, kasneje vse večje serije izbranih bolnikov so postopoma upravičile uporabo nove metode z manj invazivnim pristopom (tj. brez zunanjega reza), s podobnimi ali enakimi onkološkimi rezultati (7, 10, 11). Naravno nadaljevanje tovrstnega dela je izoblikovanje posebnih delovnih skupin s po dvema kirurgoma, ki lahko prihajata tudi iz različnih osnovnih specialnosti, kot sta otorinolaringologija in nevrokirurgija (3, 12) (tabela 1).

Tabela 1. Prednosti in slabosti endoskopskega kirurškega zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin (povzeto po Lund, Howar, Wei)(3)

Prednosti	Slabosti
Zmanjšana obolevnost	Odstranitev tumorja v več kosih (angl. <i>piecemeal</i>)
Krajše trajanje posega	Neprimerna za vse rake, odvisno od velikosti, vaskularnosti, lokoregionalne invazije
Krajše trajanje hospitalizacije	
Neposreden dostop brez dodatne resekcije neprizadetih tkiv	
Zgodnja devaskularizacija tumorja	
Neposredna dekompresija orbite	
Ni zunanjega reza	
Primerljivi onkološki rezultati za enak stadij bolezni	

2. Transfacialna resekcija

2.1. Oris kirurških metod

Kot je običajno pri kirurških pristopih in načinih resekcije tumorjev, ki se razvijajo desetletja in se istočasno izvajajo v različnih ustanovah, je opisanih izjemno število različic vsakega izmed pristopov. Omeniti vse, bi bilo daleč več kot je osnovni cilj prispevka. Zato se bomo omejili le na najbolj pomembne. Temeljno delo na tem področju je monografija Lundove in sodelavcev (3), ki izhaja iz neposrednega preskoka iz pretežno klasičnih transfacialnih pristopov na endoskopske. Pri razdelitvi bomo povzeli tudi razdelitev, kot jo predlaga Lundova s sodelavci (3, 13). S tem se izognemo možni pristranskosti glede v zadnjem desetletju manj uporabljenih kraniofacialnih pristopov. Obenem nekatere pristope z za bralce manj zanimivimi razlikami, ki so za povrh še zgodovinsko ali geografsko pogojene, obravnavamo skupaj.

2.2. Lateralna rinotomija

Poseg je bil prvič opisan že na začetku 20. stoletja, ko je Moure v Bordeauxu prvi izvedel postopek za odstranitev tumorjev v nosnih hodnikih in etmoidnem sinusu. V stoletju, ki je sledilo, je Mourejeva incizija ob robu nosne piramide doživela vrsto modifikacij s strani drugih avtorjev. Osnovna incizija ob robu nosnega krila, ki se je nadaljevala navzgor do višine notranjega očesnega kota, je dovoljevala odstranitve tumorjev v nosni votlini, etmoidnem sinusu do kribriformne plošče. Podaljšane incizije navzgor po robu spodnje veke pa so značilne za druge pristope.

2.3. Razširjena lateralna rinotomija

Z razširjenjem incizije v predel proti kantusu prek spodnje ali zgornje očesne reže je mogoče odstraniti spremembe, ki zajemajo vsebino orbite in ohraniti vekci za zaporo mehko tkivnega defekta (3).

2.4. Midfacial degloving

Pristop je bil večkrat opisan kot idealen za tumorje nosne votline in obnosnih votlin, saj je v primerjavi s predhodnima incizijama skrita v rob naravnih odprtlin nosu in v predel sluznice pod zgornjo ustnico. Bilateralni pristop zagotavlja pristop do tkiv celotne srednje tretjine nosu (3). Poleg kirurgije raka nosu in obnosnih votlin je tovrsten pristop uporaben tudi pri drugih benignih tumorjih, razvojnih anomalijah in pri oskrbi poškodb srednjega dela obraza.

2.5. Razširjeni transmaksilarni pristop

Pri patologiji v predelu temporalne in infratemporalne kotanje, dna srednje lobanjske kotanje, kavernoznega sinusa, parafaringealnega prostora, je mogoče uporabiti razširjen transmaksilarni pristop z incizijo sluznice pod zgornjo ustnico prek antruma maksilarnega sinusa. Pri tem je mogoče glede na potrebe pristopa odstraniti tudi del sten maksilarnega sinusa. Tradicionalno so do nastopa endoskopske dobe kirurgi pri tem uporabljali mikroskop (3). Na tem mestu omenimo tudi daleč največjo težavo klasičnih, transfacialnih pristopov. Z disekcijo vedno globljih struktur je nadzor nad izpostavljenostjo tkiva oziroma preglednost vedno slabša. Z razširjenimi pristopi, upoštevajoč različne mogoče osteotomije zgornje čeljustnice, je mogoče pristopiti do vrste kranio-cervikalnih lezij od stropa sfenoida do četrtega cervikalnega vretenca. Tradicionalno seveda le med medialnima robovoma obeh notranjih karotid, saj prostor, ki so ga zunanji pristopi ponujali, ni omogočal varne kirurgije z njihovo transpozicijo. Vse to je spremenil šele endoskopski način izvajanja posegov (3, 7, 13).

2.6. Popolna maksilektomija

Zgornja čeljustnica ali maksila je kost s štirimi stenami, nazalno, anteriorno, orbitalno in infratemporalno. Odstranitev zgornje čeljustnice ali maksilektomija je opisana že več kot dve stoletji. Incizija je tokrat podaljšana navzdol, torej od lateralne roba spodnje veke prek medialne roba spodnje veke, ob robu nosu (kot lateralna rinotomija), prek spodnjega roba kolumele na zgornjo ustnico, ki jo razdeli. Nato se v ustnem vestibulumu glede na potrebe in razsežnost bolezni v predelu nosne votline razdeli na del, ki gre medialno oziroma kontralateralno v nasprotno smer in omogoča resekcijo več kot ene celotne čeljustnice. Drugi del obrnemo lateralno nazaj proti retromolarnem prostoru. Z režnjem, ki ga dobimo, odkrijemo maksilo in omogočimo formacijo osteotomij, ki nato ločijo zgornjo čeljustnico od preostalega dela obraznega skeleta. Tako je mogoče odstraniti tumorje iz predela same maksile (3). Zaradi večjega tkivnega defekta, predvsem pa velikega funkcionalnega deficita pri bolnikih, je potrebno predoperativno razmišljati o rekonstrukciji, ki bo najprej zajemala zaporo med ustno votlino in nosno votlino, obenem pa omogočala tudi dentalno rehabilitacijo. Bolezen, ki zajema tudi kožo in podkožje, zahteva posebne rekonstrukcijske postopke, vezane na kožno-mišične ali kožno-mišično-kostne reznje.

2.7. Eksenteracija orbite

Razširitev raka nosu in obnosnih votlin zunaj maksilarnega sinusa prek zgornje stene, zunaj etmoidnega sinusa preko stranske stene ali lamine papiracee, redko iz frontalnega sinusa prek spodnje stene pogosto terja resekcijo vsebine orbite (3). Obseg orbitalne resekcije je še vedno tema diskusije (14). V večjih serijah bolnikov po dolgotrajnem spremljanju, tudi več kot 25 let, se je izkazalo, da je konservativnejši pristop enako učinkovit, če ne gre za očitno invazijo v maščevje orbite ali preostalo vsebino (med drugim zrklo in očesne mišice) (15). Najpogosteje se izvede eksenteracija orbite, ki pomeni odstranitev njene celotne vsebine oziroma vsega, kar je znotraj periorbite (tj. zrklo, očesne mišice, orbitalno maščevje, solzna žleza in vrečka, žile in živci). V predelu vrha orbite se običajno ohrani krajši segment tkiva (1 cm) proti spodnji in zgornji orbitalni fissuri ter optičnemu foramnu. V primeru rasti raka v predel optičnega apeksa se lahko v izjemnih primerih opravi razširjena eksenteracija orbite, ki zajema tudi resekcijo lobanjske baze na območju obeh kril sfenoidalne kosti, celotnega optičnega živca (16).

2.8. Razširjeni transfacialni subkranialni pristop in subkranialni razširjeni sprednji kraniofacialni pristop

Izhajajoč iz incizije, ki jo uporabljamo pri lateralni rinotomiji, je mogoče doseči tudi intrakranialni prostor v anteriornem predelu. Poudariti je treba, da je z omejenostjo incizije tudi prikaz operativnega območja primerljivo ozek (3). Z večjo oddaljenostjo od kože pa narašča tudi omejenost manipulacije kirurških instrumentov. Zato je uporabnost teh posegov vprašljiva, če so omejeni na stare načine

izvedbe kožnega reza. Vseeno pa se zaradi različnih razlogov, posebej zmanjšanja kolateralni poškodb drugih tkiv pri pristopu, iščejo manj invazivni transfacialni pristopi (17).

2.9. *Kraniofacialna resekcija*

Kraniofacialna resekcija je ustaljen termin za vrsto transfacialnega pristopa, ki je nastal v želji po čim širši in radikalni odstranitvi tumorjev nosu, obnosnih votlin in lobanjske baze. Posebej pomembno je bilo spoznanje prehoda bolezni prek kribriiformne plošče in njegova ustrezna resekcija. Izboljšave kirurške metode, prvič opisane v petdesetih letih 20. stoletja, so do konca stoletja prinesle izjemen napredek v radikalnosti posegov in omejevanju kozmetičnih pomanjkljivosti kraniofacialne resekcije (3). S transfacialno resekcijo je mogoče izvesti popolno odstranitev etmoidnega bloka, skupaj s priležnim delom orbitalne in kranialne stene. To je zagotavljalo izrazito višjo stopnjo radikalnosti (15). Pristopi za kraniofacialno resekcijo so lahko modifikacije razširjene lateralne rinotomije, transoralni in transnasalni pristopi oziroma pristopi prek bikoronarne incizije v lasišču, kar omogoča prikaz vse do kostnega dela nosnega dorzuma (18). Kraniofacialna resekcija je aktualna metoda izbire, ko predhodno zdravljenje ni bilo uspešno, večina bolnikov po kraniofacialni resekciji pa potrebuje dodatno onkološko zdravljenje (3, 15).

3. *Endoskopska resekcija*

Endoskopska resekcija raka nosu in obnosnih votlin se opira na razumevanje tridimenzionalne anatomije regije, ki je bila lahko ustrezno predoperativno ocenjena šele z široko dostopnostjo preiskav, kot sta CT in MR (3). Razširjeni endonazalni posegi ali posegi, ki posegajo zunaj klasičnih omejitev endoskopske kirurgije obnosnih votlin, so omogočili pristop proti sprednji, srednji in zadnji možganski kotanji (7). Izvedljivost in varnost endoskopskih metod pri kirurgiji raka nosu in obnosnih votlin je bila večkrat dokaza s številnimi raziskavami (3). Glavni pomislek pri uporabi endoskopskih metod odstranitve raka nosu in obnosnih votlin je bila odstranitev tumorskega tkiva v več kosih. Endoskopska kirurgija sicer težje omogoča odstranitev večjih blokov tkiva, omogoča pa tridimenzionalno izjemno natančno orientacijo v strukturah, ki so zunaj tumorja. Tako je mogoče opraviti resekcijo v plasteh, kjer tumorja ni, opraviti pred tem centripetalno resekcijo sredine tumorja, kar nam omogočajo sodobne operativne tehnike brez večjega tveganja za razsoj (19). Zatem je tkivo resecirano v onkološko varni plasti, tumorski ovoj odstranjen ali razdeljen v več kosov (20).

3.1. *Transkribriiformna resekcija*

Transkribriiformna resekcija je endoskopska različica kraniofacialne resekcije, ki je omejena na strop etmoidna (fovea) in olfaktorno foso v nosu. Njene lateralne meje so meje orbitalne vsebine, lahko z resekcijo lamine papiracee ali brez nje, enako kot resekcija periorbite, če je ta potrebna. Posteriorno se resekcija konča v nivoju planuma sphenoidale. Transkribriiformno resekcijo je mogoče uporabiti za vse sinonazalne tumorje, ki zajemajo sprednjo lobanjsko bazo. Izvesti jo je mogoče enostransko ali obojestransko, med benignimi tumorji izpostavljamo predvsem olfaktorni meningeom. Obstaja več različic posega, predvsem odvisnih od obsega bolezni v nosu. Po vstopu v intrakranialni prostor je dura resecirana, z njo del raka, ki lahko zajema samo kribriiformno lamino, priležno duro ali celo možgansko tkivo. Navedeno je indikacija za transnazalno resekcijo možganskega tkiva.

3.2. *Transselarna resekcija*

Ta pristop je največkrat uporabljen pri tumorjih v predelu turškega sedla, kot so adenomi hipofize, ciste Rathkejevega žepa ali meningeomi. Transselarni pristop omogoča tudi dostop do kavernoznega sinusa.

3.3. *Transtuberkulum in transplanum pristop*

Pri tumorjih, ki se širijo supraselarno, med njimi so meningeomi in kraniofaringeomi, je treba odstraniti tuberculum sellae za vizualizacijo in odstranitev tumorja.

3.4. *Transklivalni pristop*

Klivus anatomsko razdelimo na zgornjo tretjino, ki vključuje dorzum selle, posteriorne klinoide in Dorellov kanal. Srednja tretjina sega od Dorellovega kanala do jugularnega foramnega. Spodnja tretjina pa sega od jugularnega foramna prek craniocervikalnega prehoda in foramna magnuma. Najpogostejši tumorji v tem predelu so meningeomi, hondromi in hondrosarkomi.

3.5. *Transodontoidni pristop, pristop na foramen magnum, kraniovertebralni pristop*

Transnazalni pristop na odontoid in foramen magnum omejuje nazopalatina linija. S tem lahko transnazalno prek spodnjega klivusa dosežemo resekcijo vse do nivoja C1–C2.

3.6. *Supraorbitalni in transorbitalni pristop*

Pri supraorbitalnem pristopu odstranimo medialno steno orbite in lateralno odmaknemo vsebino orbite, da prikažemo streho orbite oziroma vsebino orbite medialno od optičnega živca, če gre za transnazalni pristop na orbitalno patologijo.

3.7. *Pristop na medialni del petroznega apeksa*

Prek širokih pristopov na sfenoidni sinus (bilateralna sfenoidotomija), prikazom klivusa, zadnje stene maksilarnega sinusa, prek pterigopalatine kotanje, odstranitve medialne pterigoidne plošče in mobilizacije notranje karotidne arterije je mogoč pristop na petrozni apeks.

3.8. *Petroklivalni pristopi*

Prostor med anteriornim kolonom notranje karotidne arterije, medialnim delom klivusa, kaverno-znim sinusom in srednjo možgansko kotanjo je dostopen prek sfenoidotomije, prikazom srednjega klivusa in njegovega lateralnega dela v nivoju petroklivalnega stika.

3.9. *Pristop na inferiorni kavernozi sinus ni kvadrangularni prostor*

Gre za nadaljevanje petroklivalnega pristopa, ko zadnjo steno maksilarnega sinusa odstranimo do maksilarne veje trigeminalnega živca (V2). Pristop se nadaljuje med Vidianovim kanalom in potekom V2 proti foramen rotundum. Odstrani se medialno pterigoidno ploščo, superiorno pa je kvadrangularni prostor, ki ga omejujejo paraselarna notranja karotidna arterija, V2 in dura srednje možganske kotanje, horizontalni del petrozne notranje karotidne arterije. Inferiorni kavernozi sinus je v prostoru med kolonom notranje karotidne arterije in V2.

3.10. *Pristop v superiorni kavernozi sinus*

Pristop je na las podoben predhodnemu, pred incizijo dure je treba ugotoviti položaj medialnega roba notranje karotidne arterije v paraselarnem delu in izprazniti prikazan superiorni kavernozi sinus iz medialne v lateralno smer. Pristop je večinoma uporabljen pri terapevtsko rezistentni bolezni s predhodnim nevrološkim deficitom. Pri tromboziranem kavernoznem sinusu je sprva krvavitev minimalna, kar pa se lahko po odstranitvi tumorske mase močno spremeni.

3.11. *Infratemporalni pristop*

Pristop je v svoji osnovi transmaksilaren, ko se identificira Vidianov kanal, medialno pterigoidno ploščo in potek notranje maksilarne arterije, ki se jo podveže. Nato je treba identificirati potek notranje karotidne arterije v sprednjem kolenu in horizontalnem petroznem segmentu. Lateralno je mogoče resekcijo razširiti prek lateralnega pterigoidnega odrastka.

3.12. Infrapetrozni pristop

Po resekciji lateralne pterigoidne plošče je mogoče ob njenem zadnjem robu identificirati mandibularno vejo trigeminalnega živca (V3). Hrustančni del Evstahijeve cevi je treba ressecirati v segmentu 1 cm. Med horizontalnim delom notranje karotidne arterije in Evstahijevo cevjo je dostop do spodnje površine petroznega apeksa. Za lezije zunaj sinonazalnega območja so bili razviti tudi drugi pristopi, kot so pristop v parafaringealni prostor, transkondilarni pristop ali transhipoglosalni pristop.

4. Rekonstrukcije

Skoraj vsi raki nosu in obnosnih votlin, razen tistih najnižjih stadijev, potrebujejo določeno vrsto rekonstrukcije. To velja predvsem za odprte pristope, kjer so rekonstrukcije vezane na kozmetični in funkcionalni primanjkljaj, ki je nastal zaradi odstranitve raka nosu in obnosnih votlin. Rekonstrukcije so zelo raznolike, od lokalnih vezanih kožnih režnjev do oddaljenih regionalnih in prostih režnjev s kožo, mišico ali kostjo. Obseg mogočih rekonstrukcij pri raku nosu in obnosnih votlin je preširok za natančno obravnavo v našem dokumentu.

4.1. Zapora intrakranialnega prostora

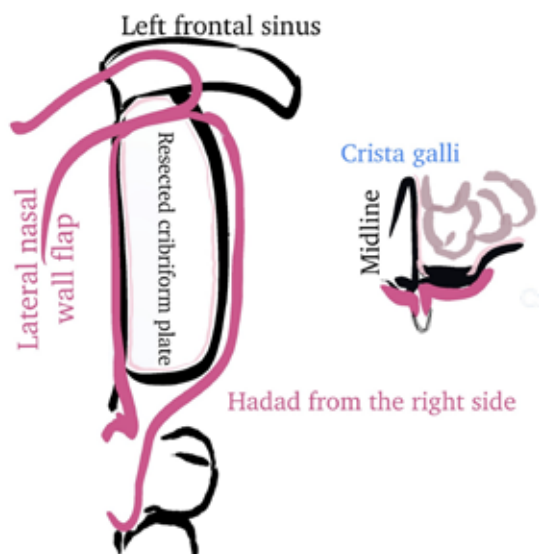
Intrakranialni prostor je omejen s kostjo, ki predstavlja osnovno zaščito in podporo centralnem živčnem sistemu (CŽS). Periost, ki pokriva kosti lobanje je del zunanje ovojnice CŽS – dure mater. Dura mater je prvo intrakranialno tkivo, ki ga srečamo pri kraniofacialnih ali endoskopskih resekcijah raka nosu in obnosnih votlin. Bolezen lahko zajema duro ali jo prerašča in vrašča v možgansko tkivo. Ne glede na obseg potrebne resekcije je treba intrakranialni prostor vodotesno zapreti. Ta del rekonstrukcije ni vezan na funkcijo ali estetiko organa, ki ga je rak prizadel. Gre za temeljni postopek, ki zagotavlja bolnikovo preživetje. Sama zapora intrakranialnega prostora je lahko del kraniofacialnega ali endoskopskega posega.

Tabela 2. Materiali za zaporo defektov baze lobanje pri raku nosu in obnosnih votlin (povzeto po Lund, Howar, Wei)(3)

PRESADKI (grafti)	
Homografiti	Sluzniva
	Fascija (temporalne mišice, fascija lata)
	Kost (nosni pretin, nosna školjka)
	Hrustanec (nosni pretin, uhelj)
	Maščoba (trebuh, stegno)
Alografiti	Liofilizirana dura
	Kolagenski grafti
REŽNJI	
Lokalni	Nazoseptalni reženj
	Spodnja školjka
	Srednja školjka
Regionalni	Temporoparietalni reženj
	Perikranialni reženj
	Palatinalni reženj
Prosti režnji	Mišično-sluznični reženj obrazne arterije (FAMM)
	Radialni podlahtni reženj
	Prosti sprednjestranski stegenski reženj (ALT)

Izbira rekonstruktivnega materiala je vezana na več dejavnikov, izmed katerih bi lahko navedli potreben obseg rekonstrukcije v povezavi z materialom, ki je na voljo. Upoštevati moramo dejstvo, da so alogeni materiali iz bližine tumorja lahko kompromitirani (3, 7, 19, 20). Obenem večina kirurgov oblikuje svoj repertoar načinov rekonstrukcije, ki se skozi kirurško prakso dokazujejo kot uspešni (tabela 2). Še več, v večjih centrih je treba skrbeti, da je na voljo več različnih rekonstrukcijskih možnosti, kar

vodi v multidisciplinarno obravnavo tudi na ravni kirurgije. Spodbujati je treba prospektivne raziskave različnih tehnik v vseh segmentih, od zapletov do dolgoročnih rezultatov in kakovosti življenja. Obenem je treba spodbujati tudi širjenje znanja in izkušenj, ki izhajajo iz primerjave z drugimi ustanovami.



Slika 1. Primer načrtovanja rekonstruktivnega dela posega na lobanjski bazi.

5. Izidi

Ena izmed zgodnjih raziskav ali poročil uporabe endoskopskih metod obravnave raka nosu in obnosnih votlin je nastala v naši ustanovi avtorjev Podboja in Šmida (10). Vrsta različnih raziskav z malo bolniki in veliko različnimi histopatološkimi raki je bila objavljenih od poznih devetdesetih letih 20. stoletja dalje. Priznati je treba, da endoskopske metode skoraj v popolnosti nadomeščajo transfacialne v tumorjih vseh T1, T2 in dela T3. Glede na specifično lokacijo, sploh pa z dodatkom transfacialnega posega (če je potreben) tudi T4a lezij nosu in obnosnih votlin. Še več, z nekaj zadržkov obstaja tudi paliativna vloga endoskopske kirurgije pri nekaterih rakih T4 (3). Čeprav se strinjamo s Lund in sodelavci, moramo poudariti, da takšna odločitev ne sme temeljiti na omejenih kirurških ali rekonstrukcijskih možnostih, ki jih ponujamo bolniku. Tako bi lahko potencialno kurativne posege spreminjali v paliativne. Sčasoma namreč ugotavljamo, da je z boljšim načrtovanjem zdravljenja mogoče zagotoviti veliko boljše uspehe ob zmanjšani morbiditeti (19–24). Seveda ni mogoče ubežati jasnim omejitvam kirurgij, ne glede na izbrani postopek (tabela 3).

Tabela 3. Omejitve endoskopske kirurgije pri raku nosu in obnosnih votlin (povzeto po Lund, Howar, Wei)(3)

Ekstrakranialni razlogi	
	<i>Nazolakrimalni sistem</i>
	Orbita – bolezen je razširjena preko orbitalnega periosta in se vrašča v orbitalno maščevje
	Frontalni sinus – vpletenost lateralnega dela frontalnega sinusa (kost, sluznica)
	Maksilarni sinus – vpletenost stranske in zadnje stene
	Globoko vraščanje v infratemporalno kotanjo*
	Erozija dna nosne votline, trdega neba, alveolarnega grebena
	Erozija nosnih kosti
	Nazofaringealna razširjenost†
Intrakranialni razlogi	
	Infiltracija možganskega venskega sinusa (npr. kavernozni sinus)
	Infiltracija parenhima možgan s pomembnim možganskim edemom‡

Op.: * Avtorji so izločili pterigopalatino kotanjo, ki ni kontraindikacija.

‡ Avtorji so spremenili infiltracijo možganskega tkiva v infiltracijo s pomembnim možganskim edemom.

† Avtorji menijo, da gre bolj za vprašanje infiltracije velikih žil in drugih neresektibilnih elementov, ki omejujejo kirurške postopke kot take.

6. Zaključki

Kirurška terapija ostaja temeljni steber zdravljenja raka nosu in obnosnih votlin. Različni transfacialni in endoskopski kirurški pristopi, razviti skozi desetletja, omogočajo natančne resekcije tudi v najzahtevnejših anatomskih predelih. Kljub napredku v diagnostiki in kirurških tehnikah ostaja glavni cilj radikalna odstranitev tumorja z minimalno dodatno škodo za pacienta. S stalnim razvojem in izboljšavami tehnik si prizadevamo za optimalne rezultate, ki združujejo onkološko učinkovitost in ohranjanje funkcionalnosti ter estetike obraza.

Financiranje: Raziskava ni bila financirana.

Izjava komisije za medicinsko etiko ali ustreznega odbora: Ni vezano na pregledno delo.

Navzkrižje interesov: Avtorji ne navajajo navzkrižja interesov.

Reference

1. Robin PE, Powell DJ, Stansbie JM. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. Clin Otolaryngol. december 1979;4(6):431–56.
2. Meccariello G, Deganello A, Choussy O, Gallo O, Vitali D, De Raucourt D, idr. Endoscopic nasal versus open approach for the management of sinonasal adenocarcinoma: A pooled-analysis of 1826 patients. Head & Neck [Internet]. april 2016 [citirano 11. november 2024];38(S1). Dostopno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.24182>
3. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI. Tumors of the nose, sinuses, and nasopharynx. Stuttgart: Thieme; 2014.
4. Thompson LDR, Bishop JA. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base. Head and Neck Pathol. 21. marec 2022;16(1):1–18.
5. Weber AL, Stanton AC. Malignant tumors of the paranasal sinuses: radiologic, clinical, and histopathologic evaluation of 200 cases. Head Neck Surg. 1984;6(3):761–76.
6. Urbančič J, Battelino S, Bošnjak R, Felbabić T, Steiner N, Vouk M, idr. A Multidisciplinary Skull Base Board for Tumour and Non-Tumour Diseases: Initial Experiences. Journal of Personalized Medicine. 2024;14(1):82.
7. Lund VJ, Wei WI. Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumours: an eighteen year experience. Rhinology. september 2015;53(3):204–11.
8. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, Roberts D, Levine N, Kupferman M. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. december 2009;135(12):1219–24.
9. Banuchi V, Mallen J, Kraus D. Cancers of the nose, sinus, and skull base. Surgical oncology clinics of North America. julij 2015;24(3):563–77.
10. Podboj J, Šmid L. Endoscopic surgery with curative intent for malignant tumors of the nose and paranasal sinuses. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). november 2007;33(9):1081–6.
11. Podboj J, Budihna M, Šmid L KA. Diagnostika in zdravljenje bolnikov z malignimi tumorji nosnih in obnosnih votlin od leta 1985 do leta 1993 v Sloveniji. V: Med Razgl. 1996. str. 217.22.
12. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Dallan I, Locatelli D, Castelnovo P. Multiportal combined transnasal transoral transpharyngeal endoscopic approach for selected skull base cancers. Head Neck. junij 2016;38(6):E2440–5.
13. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of Laryngology & Otology. 12. maj 2016;130(S2):S111–8.
14. Reyes C, Patel M, Solares CA. Sinonasal Malignancy and Orbital Exenteration Sparing Cancer Surgery. J Neurol Surg B Skull Base. avgust 2020;81(04):369–75.
15. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. Head Neck. oktober 2006;28(10):867–73.

16. Rocuzzo G, Vyskocil E, Hirtler L, Kandathil SA, Peris-Celda M, Agosti E, idr. Endoscopic-assisted transorbital extended orbital exenteration: A multi-institutional preclinical study. *Head & Neck*. september 2024;46(9):2327–39.
17. Urbančič J, Bošnjak R, Vozel D. Transglabellar Butterfly Incision for Anterior Cranial Vault Access: Case Report. *Current Oncology*. 5. september 2024;31(9):5233–41.
18. Vilany L, Dang DD, Agosti E, Plou P, Leonel LCPC, Graepel S, idr. Anatomical Step-by-Step Dissection of Complex Skull Base Approaches for Trainees: Surgical Anatomy of the Bifrontal Transbasal Approach, Surgical Principles, and Illustrative Cases. *J Neurol Surg B Skull Base*. december 2024;85(06):596–605.
19. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, idr. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 1. junij 2010;22:1–143.
20. Lund V, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):89–94.
21. Resteghini C, Castelnuovo P, Nicolai P, Orlandi E, Bossi P, Vischioni B, idr. The SINTART 1 study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, surgery, photon-, proton- and carbon ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced resectable sinonasal tumours. *European Journal of Cancer*. julij 2023;187:185–94.
22. Bossi P, Orlandi E, Resteghini C, Vischioni B, Nicolai P, Castelnuovo P, idr. The SINTART 2 Study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, photon-, proton- and carbon-ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced unresectable sinonasal tumours. *European Journal of Cancer*. julij 2023;187:134–43.
23. Banhiran W, Casiano RR. Endoscopic sinus surgery for benign and malignant nasal and sinus neoplasm. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. februar 2005;13(1):50–4.
24. Barnett C, Bowman J, Ladwa R, McGrath M, Liu H, Gandhi M, idr. Long-term outcomes in advanced anterior skull base malignancy: a single quaternary institution experience. *ANZ Journal of Surgery*. julij 2024;ans.19144.

Pregledni članek

Rak nosne in obnosnih votlin: principi radioterapije

Review

Cancer of the nasal and paranasal sinuses: Principles of radiotherapy

Primož Strojani^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
pstrojan@onko-i.si

Izvleček:

Raki sinonazalnega trakta so redka in histološko izjemno heterogena skupina malignih tumorjev, ki kot taka neobhodno zahteva multidisciplinarno obravnavo. Radioterapija je ena izmed treh ključnih terapevtskih modalnosti, ki ima pomembno vlogo v zdravljenju teh tumorjev, predvsem v kontekstu adjuvantnega zdravljenja po kirurški resekciji. Zaradi kompleksnosti anatomije sinonazalnega trakta in številnih z zrakom napolnjenih votlin ter obsežnih stikov zrak-sluznica in sluznica-kost je radioterapija tega področja polna izzivov. V prispevku so opisane indikacije za napotitev na obsevanje, tehnike obsevanja in postopki, potrebni za izdelavo obsevalnega načrta, učinkovitost ter potencialni neželeni učinki radioterapevtskega zdravljenja.

Ključne besede: rak nosne votline, rak obnosnih sinusov, radioterapija, adjuvantno obsevanje, neželeni učinki

Abstract:

Cancers of the sinonasal tract are a rare and histologically extremely heterogeneous group of malignant tumors, which as such require multidisciplinary treatment. Radiotherapy is one of the three main therapeutic modalities that play an important role in the treatment of these tumors, especially in the context of adjuvant treatment after surgical resection. Due to the complexity of the anatomy of the sinonasal tract and the many air-filled cavities as well as the air-mucosa and mucosa-bone interfaces, radiotherapy in this area is associated with many challenges. The article describes the indications for referral for radiation, the radiation techniques and procedures required to create a radiation treatment plan, and the efficacy and potential side effects of radiation therapy.

Keywords: Cancer of nasal cavity; Cancer of paranasal sinuses; Radiotherapy; Adjuvant irradiation; Side effects

1. Uvod

Raki nosne in obnosnih votlin oziroma sinonazalnega trakta (SNT) so redki. V Sloveniji za rakom SNT zboli vsako leto okoli 14 ljudi, kar zajema okoli 5 % rakov glave in vratu ali 0,1 % vseh malignomov (1). Kljub majhni incidenci so pomemben diagnostični in predvsem terapevtski izziv. Zaradi nespecifičnih simptomov so običajno diagnosticirani pozno, v lokalno napredovalnem stadiju, medtem ko kompleksnost anatomije SNT v številnih pogledih omejuje učinkovitost posameznih terapevtskih modalitet (2). Iz radioterapevtskega gledišča velja poudariti predvsem bližino pomembnih anatomskih struktur (možganski živci in predvsem oba optična živca s hiazmo, orbiti in njuna vsebina, karotidni arteriji, hipofiza, in možgani), neregularno obliko votlega sistema sinonazalnega kompleksa, veliko površino stikov zrak-tkivo in sluznica-kost in spreminjajočo zapolnjenost zračnih votlin. V širšem onkološkem kontekstu pomeni izziv tudi izjemno veliko število različnih histoloških tipov rakov, ki se pojavljajo na tem področju, vsak s svojimi biološkimi značilnostmi, ki vplivajo na invazivnost, vzorec širjenja in odziv na (kemo)radioterapijo (3).

Z izjemo melanoma, pri katerem je prevladujoči vzrok za neuspeh zdravljenja sistemski razsoj, se pri drugih histoloških tipih raka SNT relaps bolezni običajno kaže kot lokalni recidiv (3). Temeljno zdravljenje rakov SNT je kirurgija, vendar je ta izvedljiva le pri približno 75 % bolnikov (4). Ker so ti raki redki, histološko izjemno heterogeni in zaradi pogostih dilem, povezanih z mejnimi kliničnimi scenariji, naj bi se obravnavali samo v večjih onkoloških centrih oziroma znotraj ekspertnih multidisciplinarnih timov (5).

2. Indikacije za radioterapijo in dozne ravni

Sočasna kemoradioterapija je osnovno zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za operacijo, bodisi zaradi dejavnikov, povezanih z bolnikom ali njegovim tumorjem (2). Bolniki so obsevani z ekvivalentno dozo (razdeljeno v frakcije po 2 Gy in upoštevajoč razmerje $\alpha/\beta = 10$ Gy, EQD2₁₀) 70 Gy, razdeljeno v 30–35 dnevnih odmerkov (6). Za povečanje učinka ionizirajočega sevanja (tj. kot radiosenzibilizator) se najpogosteje uporabljajo sočasne intravenske aplikacije cisplatina v tedenskih odmerkih (40 mg/m²) ali v tritedenskih intervalih (100 mg/m²). Bolniki z znanimi nevrološkim težavami, slabšo ledvično funkcijo ali okvarjenim sluhom prejemajo v ta namen karboplatin (AUC 2). Tovrstna intenzifikacija zdravljenja je možna le pri mlajših bolnikih v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez težjih pridruženih bolezni (6).

Po primarni operaciji so skoraj vsi tumorji kandidati za pooperativno adjuvantno obsevanje (2, 6). Izjema so najmanjši (pT1) in v celoti odstranjeni (R0) tumorji ugodnih histoloških lastnosti. Neugodne patohistološke in klinične lastnosti, ki tudi pri najmanjših tumorjih narekujejo adjuvantno zdravljenje s pooperativno (kemo)radioterapijo, so: pozitiven (R1/R2) ali tesen rob (velja predvsem za rast v bližini kribriiformne plošče ali medialne stene orbite), neugoden histološki tip (na primer visok histološki gradus, adenoidnocistični karcinom), intrakranialno ali intraorbitalno širjenje, rast tumorja na območju kribriiformne plošče in medialne stene orbite, perinevralna in limfovaskularna invazija. Prejete doze sevanja so odvisne od predpostavke, s kolikšnim številom oziroma gostoto rezidualnih tumorskih celic imamo opravka: pri resekciji R0 obsevamo z EQD2₁₀ 56–60 Gy, pri resekciji R1 z EQD2₁₀ 66 Gy in resekciji R2 z EQD2₁₀ 70 Gy. Ob nepopolni odstranitvi primarnega tumorja radioterapijo kombiniramo s sočasnimi aplikacijami kemoterapije. Enako velja za bolnike po operaciji vratu in ob patohistološkem pregledu disektata ugotovljenim preraščanjem bezgavčne kapsule (EQD2₁₀ 64–66 Gy) (6).

3. Tehnike obsevanja

Po letu 1990 se je kot radioterapevtska tehnika izbora uveljavilo intenziteto modulirajoče obsevanje s statičnimi polji (IMRT) ali dinamičnimi ločnimi polji (VMAT) in fotonскими snopi energije 6 MV (7). Njegova prednost pred konvencionalnim tridimenzionalnim konformnim obsevanjem (3D-CRT) in še starejšimi 2D-obsevalnimi tehnikami je v večji zmožnosti moduliranja oblike visokodoznega

volumna, ki nastane v sečišču žarkov, in v večji strmini gradienta doze na robu slednjega (v smeri proti zdravemu tkivu). Oboje učinkovito prispeva k zmanjšanju dozne obremenitve zdravih tkiv v okolici tarče in s tem neželenih učinkov sevanja (7, 8). Kompleksnost anatomije SNT dodatno poudarja pomen navedenih prednosti IMRT/VMAT, ki omogočata tudi selektivno eskalacijo doze sevanja na izbrana omejena območja znotraj tumorja oziroma tarče. Primerjava preživetij brez lokalnega ali lokoregionalnega recidiva med intenzitetno modulirano in konvencionalno konformno tehniko obsevanja, narejena v različnih kliničnih raziskavah, pokaže konsistentno razliko 20–30 % v korist prve (9, 10). V nekaterih serijah je intenzitetno modulirano obsevanje izboljšalo tudi celokupno preživetje bolnikov (11).

4. Priprava na obsevanje in izdelava obsevalnega načrta

Podatke o anatomskih razmerah na območju tumorja pridobimo s slikanjem na računalniško tomografskem simulatorju (CT-simulator), kjer bolnika predhodno namestimo v lego, v kateri bo kasneje tudi obsevan, in mu imobiliziramo glavo, vrat in ramena s pettočkovno termoplastično masko (7). Če bolnik ni bil operiran in je prisotna makroskopska bolezen, bolnik opravi tudi magnetnoresonančno preiskavo (MR), ki je izvedeno v enaki legi in z istimi imobilizacijskimi pripomočki, kot predhodna preiskava CT. Izvedemo jo z intravenskim kontrastnim sredstvom. Na posnetkih označimo lego klinično/radiološko tipnega oz. vidnega tumorja (angl. gross tumor volume – GTV). V primeru predhodne operacije s pomočjo diagnostičnih slik rekonstruiramo in označimo njegovo ležišče. V naslednjem koraku označimo verjetno območje mikroskopskega širjenja primarnega tumorja (klinični tarčni volumen – CTV), katerega obseg je odvisen od histološkega tipa tumorja in z njim povezane invazivnosti ter vzorca širjenja. CTV oblikujemo na način, da pri izrisovanju njegovih robov upoštevamo anatomske ovire širjenju tumorja, okolne kritične strukture/organe in seveda histologijo. Širina robu okoli GTV je prilagojena stopnji tveganja za prisotnost tumorskih celic in njihovi domnevni gostoti ter temu, kako zanesljivo lahko razmejimo tumor od okolne, na videz zdrave sluznice. Običajno določimo dva CTV: visokodozni CTV, ki vključuje GTV (oziroma ležišče predhodno odstranjenega tumorja) z robom 3–10 mm, in nizkodozni CTV, ki obsega visokodozni CTV z robom širine 5–10 mm. Obliko CTV prilagodimo tudi stopnji tveganja za perinevralno invazijo tumorskih celic (na primer pri adenoidnocističnem karcinomu CTV vključuje pot živca do prestopišča skozi lobanjsko bazo) (2, 3, 7). Pri vrisovanju tarčnih volumnov, zlasti kadar je bil bolnik predhodno operiran, je radioterapevtu lahko v veliko pomoč sodelovanje s kirurgom, ki je opravil endoskopsko diagnostiko oziroma operacijo in ima najboljšo predstavo o tem, kje vse je tumor (bil) prisoten.

Odločitev, ali bomo obsevali tudi bezgavke na vratu, je prav tako odvisna od več dejavnikov: ali so že prisotni (klinično, radiološko) makroskopski zasevki; je bila predhodno narejena elektivna disekcija; od histološkega tipa primarnega tumorja in njegove lege (ki določa verjetnost zasevanja v bezgavke nasprotne strani vratu) (12). Pri bolezni cN0 so subkliničnemu zasevanju rakov SNT izpostavljene predvsem bezgavke regij Ib in IIa ter zgornje retrofaringealne bezgavke, še posebno pri ploščatoceličnem karcinomu, nevroblastomu, nevroendokrinem karcinomu visokega gradusa in nediferenciranem karcinomu. Regionalni recidiv je manj verjeten pri melanomu, adenoidnocističnem karcinomu ali adenokarcinomu intestinalnega tipa, zato elektivno zdravljenje vratu (operacija ali obsevanje) v teh primerih običajno ni potrebno (3). Visokodozno območje CTV obsega GTV s 5–10 mm širokim robom, odvisno od tega, kako jasno je določljiv rob zasevka (tj. od kakovosti CT-posnetkov, vraščanja v mišico ali druge okolne organe, prisotnosti preraščanja kapsule), medtem ko pri vrisovanju nizkodoznega območja upoštevamo mednarodna priporočila za označevanje bezgavčnih regij na vratu, zasnovana na Robinsonovi klasifikaciji in radiološko opredeljivih strukturah (13, 14).

Pri izdelavi obsevalnega načrta morajo medicinski fiziki oziroma dozimetristi zagotoviti, da bo CTV prejel predpisano dozo, in upoštevati različne dozne omejitve za zdrave organe in strukture v okolici tarče. Običajno uporabljamo koplanarna polja (IMRT) oziroma loke (VMAT), ki v primerjavi z nekoplanarno orientacijo zmanjšujejo dozo na periferiji obsevanega volumna tkiva in tveganja,

povezana z natančnostjo obsevanja (15). V konvencionalni radioterapiji sledimo priporočilom Poročila ICRU 83, ki določa najvišjo (107 %) in najnižjo (95 %) dopustno dozo znotraj tarčnega volumna, saj ta nikoli ni popolnoma homogena (16). Ta princip se sklada z dejstvom, da gostota in občutljivost (na primer zaradi lokalne hipoksije) tumorskih celic znotraj GTV ni povsod enaka, temveč je v posameznih podvolumnih tumorja lahko različna. Identifikacija teh podvolumnov (tako imenovano mapiranje tumorja) s pozitronsko emisijsko tomografijo in uporabo specifičnih markerjev omogoča tako imenovano tehniko doznega slikanja (angl. dose-painting), pri kateri so posamezna območja znotraj visokodoznega CTV obsevana z 10–15 % višjo dozo kot preostali deli tumorja (17, 18).

Poseben problem v radioterapiji tumorjev SNT so zračne votline in stične površine zrak-sluznica in sluznic-kost, ki dodatno prispevajo k nehomogenosti prejete doze (19). Omenjeni prehodi ustvarjajo območja kopičenja doze (angl. dose build-up) in povratnega sipanja (angl. backscatter), kar je treba upoštevati pri izračunu absorbirane doze. Naslednja pomembna postavka so spremembe v anatomiji obsevanega območja, do katerih prihaja med samim obsevanjem zaradi sprememb v izpolnjenosti zračnih votlin s sluzjo oziroma oteklo sluznico in zaradi spreminjanja volumna tumorja in okolnih organov/struktur, s tem pa njihove lege, oblike oziroma prostorskih odnosov med njimi (20). Te spremembe vplivajo na razporeditev doze na obsevanem območju, ki je bila predhodno izračunana na osnovi podatkov, pridobljenih na CT-simulatorju pred začetkom zdravljenja. Posledica je lahko bodisi obsevanje posameznih delov CTV z neustrezno nizko dozo (in povečano tveganje za lokalni recidiv), nastanek pretirano vročih točk/območij v okolnih tkivih (in večja toksičnost) ali oboje. Zato je prav pri tumorjih SNT še posebno pomembno, da sproti preverjamo lego bolnika in tarčnih volumnov pred vsako posamezno frakcijo in ustrezno ukrepamo: bodisi z dnevno korekcijo lege bolnika/tumorja ali izdelavo novega obsevalnega načrta (21). Sprotno prilagajanje načrta obsevanja, tj. pred vsako posamezno frakcijo (tako imenovana adaptivna radioterapija), kot tudi preizkušanje individualne radioobčutljivosti tumorja in okolnih tkiv posameznega bolnika sta za zdaj še področji intenzivnega znanstvenega preučevanja (21, 22).

5. Učinkovitost radioterapije

Stopnja lokalne kontrole po treh oziroma petih letih po obsevanju s tehniko IMRT/VMAT je okoli 50 % (± 20 % glede na histološki tip tumorja in delež adjuvantno obsevanih bolnikov v analizirani skupini) (4,9–11,23). Poleg histološkega tipa tumorja na učinkovitost radioterapije vplivajo tudi številni drugi dejavniki: individualna občutljivost tumorja in okolnih tkiv pri posameznem bolniku (22); kakovost diagnostičnega postopka (zanesljivost določitve stadija TNM), vključno slikovne prezentacije tumorja (kje je tumor oziroma kje se začne in konča); lega tumorja znotraj sinonazalnega kompleksa in njegova velikost; kakovost multidisciplinarne obravnave in izkušnost terapevtskega tima (letno število obravnavanih primerov) (5). Pri predhodni operaciji sta pomembna tudi kakovost histološkega pregleda in izvida ter kakovost izvedbe in opisa operacije, ki radioterapevtu pomagata rekonstruirati stanje pred operacijo in ugotoviti območja povišanega tveganja za recidiv (24). V pooperativnem kontekstu je pomemben tudi časovni dejavnik, tj. interval od operacije do začetka radioterapije: zasledujemo splošno priporočilo, da naj bi obsevanje začeli znotraj 6 tednov po operaciji, v primeru rakov SNT najkasneje v 64 dneh po kirurgiji (25). Na učinkovanje radioterapije vpliva tudi kadilski status (ki spreminja stopnjo oksigenacije tkiv) in stanje prehranjenosti bolnika (26, 27).

6. Neželeni učinki radioterapije

Medtem ko sta pogostnost in stopnja akutnih neželenih učinkov radioterapije med IMRT/VMAT in 3D-CRT primerljiva, pa intenzitetno modularno obsevanje učinkovito zmanjšuje pogostnost (za približno 20 %) in resnost poznih neželenih učinkov radioterapije (10, 28). V novejših serijah je delež poznih neželenih učinkov stopenj ≥ 2 manj kot 30-odstoten (10). IMRT/VMAT učinkovito zmanjšuje dozo na strukture optičnega aparata: po konvencionalnem obsevanju je bila unilateralna izguba vida do 64-odstotna in bilateralna slepota 2-odstotna, po IMRT/VMAT pa je pričakovana okvara vida

stopenj ≥ 2 med 12 % in 20 % (10, 28–30). Preostale hujše (stopenj ≥ 2) pozne okvare so izguba vonja (63 %), okvara sluha (≥ 46 %), hormonske motnje (22–62 %) in hipopituitarizem (24 %), kognitivne motnje (≤ 77 %) z okvaro kratkotrajnega spomina in govora ter občutek utrujenosti (ang. fatigue, 18 %) (30–34). Na stopnjo in resnost okvar odločilno vpliva mesto nahajanja, širjenja in velikost tumorja, ki pa lahko s svojo destruktivno rastjo tudi sam po sebi okvari določene funkcije. Raziskave kažejo, da se kakovost življenja 12 mesecev po IMRT/VMAT lahko vrne na raven pred zdravljenjem (10). Po radioterapiji so najpogostejše prizadete kognitivne sposobnosti, počutje (utrujenost) in spanec (insomnija) (30).

7. Radioterapija s protoni in težkimi ioni

Pomembna in obetajoča novost na področju radioterapije iz zadnjega obdobja je obsevanje s protoni oziroma nabitimi težkimi delci. Ti zaradi svojih fizikalnih lastnosti bolj učinkovito ščitijo zdravo tkivo/organe v okolici tarče kot fotonski žarki, ki jih uporabljamo v konvencionalni radioterapiji (35). Stopnja lokalne kontrole po petih letih od zdravljenja dosega 80 %, stopnja poznih neželenih učinkov stopnje ≥ 3 pa okoli 20 % (36–38). Zaradi že omenjenega spreminjanja anatomskih razmerij med različnimi strukturami in v izpolnjenosti zračnih votlin, do katerih prihaja med obsevanjem, so nujne sprotne prilagoditve obsevalnega načrta, vsekakor pa bolj pogosto kot pri obsevanju s fotoni.

8. Zaključki

Radioterapija je pomemben del multidisciplinarnega zdravljenja rakov SNT. Tehnološke izboljšave, ki omogočajo natančnejše obsevanje tumorja z želeno dozo in boljšo zaščito zdravih tkiv v okolici, so omogočile, da se je radioterapija uveljavila kot učinkovito in razmeroma varno zdravljenje tako v kontekstu primarnega kot adjuvantnega zdravljenja teh tumorjev. Ker so raki SNT redki, mora biti njihova obravnava centralizirana in omejena na večje terapevtske centre in time z ustrežno stopnjo ekspertnosti, ki jo zagotavlja samo zadostno število obravnav.

Navzkrižje interesov: Avtor ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. Thariat J, Moya Plana A, Verillaud B, et al. Diagnosis, prognosis and treatment of sinonasal carcinomas (excluding melanomas, sarcomas and lymphomas). *Bull Cancer* 2020;107:601–11.
3. Thariat J, Carsuzaa F, Marcy PY, Verillaud B, de Gabory L, Ferrandetal FR. Precision postoperative radiotherapy in sinonasal carcinomas after endonasal endoscopic surgery. *Cancers* 2021;13:4802.
4. Laskar SG, Pai P, Sinha S, Budrukkar A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for nasal cavity and paranasal sinus tumors: Experience from a single institute. *Head Neck* 2021;43:2045–57.
5. Teitelbaum JI, Issa K, Barak IR, et al. Sinonasal squamous cell carcinoma outcomes: Does treatment at a high-volume center confer survival benefit? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:986–91.
6. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. Version 5.29024 – October 24, 2024. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
7. Strojjan P, Šegedin B, Oblak I. Radioteterapija: klinični vidiki. In: Strojjan P, Hočevlar M (eds): Onkologija – učbenik za študente. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana 2018: 225–261.
8. Huang D, Xia P, Akazawa P, et al. Comparison of treatment plans using intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for paranasal sinus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:158–68.
9. Suh YG, Lee CG, Kim H, et al. Treatment outcomes of intensity-modulated radiotherapy versus 3D conformal radiotherapy for patients with maxillary sinus cancer in the postoperative setting. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E207–13.

10. Al-Mamgani A, Monserez D, Rooij P, et al. Highly-conformal intensity-modulated radiotherapy reduced toxicity without jeopardizing outcome in patients with paranasal sinus cancer treated by surgery and radiotherapy or (chemo)radiation. *Oral Oncol* 2012;48:905-11.
11. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: Improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:998-1004.
12. Ferella L, Cavallo A, Miceli R, et al. Prognostic role of primary tumor, nodal neck, and retropharyngeal GTVs for unresectable sinonasal cancers treated with IMRT and chemotherapy. *Tumori J* 2020;106:39-46.
13. Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20.
14. Gregoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172-81.
15. Zhong-Hua N, Jing-Ting J, Xiao-Dong L, et al. Coplanar VMAT vs. noncoplanar VMAT in the treatment of sinonasal cancer. *Strahlenther Onkol* 2015;191:34-42.
16. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10:1-106.
17. Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:101-10.
18. De Bruycker A, De Neve W, Daisne JF, et al. Disease control and late toxicity in adaptive dose painting by numbers versus nonadaptive radiation therapy for head and neck cancer: A randomized controlled phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;120:516-27.
19. Seif F, Bayatiani MR, Hamidi S, Kargaran M. Investigating the effect of air cavities of sinuses on the radiotherapy dose distribution using Monte Carlo method. *J Biomed Phys Eng* 2019;9:121-6.
20. Narita Y, Kato T, Ono T, et al. Effect of anatomical change on dose distribution during radiotherapy for maxillary sinus carcinoma: Passive scattering proton therapy versus volumetric-modulated arc therapy. *Br J Radiol* 2019;92:20180273.
21. Nenoff L, Matter M, Hedlund Lindmar J, Weber DC, Lomax AJ, Albertini F. Daily adaptive proton therapy—The key to innovative planning approaches for paranasal cancer treatments. *Acta Oncol* 2019;58:1423-8.
22. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2016;770:369-86.
23. Askoxylakis V, Hegenbarth P, Timke C. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for sinonasal tumors: A single center long-term clinical analysis. *Radiat Oncol* 2016;11:1-9.
24. Leleu T, Bastit V, Dore M, et al. Histosurgical mapping of endoscopic endonasal surgery of sinonasal tumours to improve radiotherapy guidance. *Cancer Radiother* 2022;26:440-4.
25. Goel AN, Lee JT, Wang MB, Suh JD. Treatment delays in surgically managed sinonasal cancer and association with survival. *Laryngoscope* 2020;130:2-11.
26. Smith J, Nastasi D, Tso R, Vangaveti V, Renison B, Chilkuri M. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;135:51-7.
27. Li M, Nutting C, Zhang T, Gou Q, Liu T. Nutrition impact symptoms in head and neck cancer during radiotherapy: a longitudinal study. *Acta Otolaryngol* 2023;143:499-506.
28. Frederic-Moreau T, Piram L, Bellini R, et al. Postoperative volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer: Improved survival compared with 3D conformal radiation therapy. *Head Neck* 2019;41:448-55.

29. Chi A, Nguyen NP, Tse W, Sobremonte G, Concannon P, Zhu A. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal malignancies with a focus on optic pathway preservation. *J Hematol Oncol* 2013;6:1-10.
30. Sharma MB, Jensen K, Urbak SF. Et al. A multidimensional cohort study of late toxicity after intensity modulated radiotherapy for sinonasal cancer. *Radiother Oncol* 2020;151:58-65.
31. Owin N, Elsayad K, Rolf D, et al. Radiotherapy as part of treatment strategies in nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *Anticancer Res* 2021;41:1587-92.
32. Dautruche A, Bolle S, Feuvret L, et al. Three-year results after radiotherapy for locally advanced sinonasal adenoid cystic carcinoma, using highly conformational radiotherapy techniques proton therapy and/or Tomotherapy. *Cancer Radiother* 2018;22:411-6.
33. Bossi P, Di Pede P, Guglielmo M, et al. Prevalence of fatigue in head and neck cancer survivors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:413-9.
34. Ferris MJ, Zhong J, Switchenko JM, et al. Brainstem dose is associated with patient-reported acute fatigue in head and neck cancer radiation therapy. *Radiother Oncol* 2018;126:100-6.
35. Casar B, Strojan P. Radioterapija s protonskimi žarki. *Onkologija* 2018;22:12-6.
36. Dagan R, Uezono H, Bryant C, Holtzman AL, Morris CG, Mendenhall WM. Long-term outcomes from proton therapy for sinonasal cancers. *Int J Part Ther* 2021;8:200-12.
37. Nakajima K, Iwata H, Hattori Y, et al. Spot scanning proton therapy for sinonasal malignant tumors. *Int J Part Ther* 2021;8:189-99.
38. Hu W, Hu J, Huang Q, et al. Particle beam radiation therapy for sinonasal malignancies: Single institutional experience at the Shanghai Proton and Heavy Ion Center. *Cancer Med* 2020;9:7914-24.

Pregledni članek

Sistemsko zdravljenje raka nosu in obnosnih votlin

Review article

Systemic treatment of cancer of nose and paranasal sinuses

Cvetka Grašič Kuhar^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
cgrasic@onko-i.si

Izvleček:

Raki nosu in obnosnih votlin (sinonazalni raki – SNR) spadajo med zelo redke rake z letno incidenco okrog 1/100.000. Le redko jih odkrijemo v zgodnjem stadiju, takrat so večinoma incidentalomi. Večino jih odkrijemo v lokalno napredovalem stadiju T3 ali T4. Sistemska terapija se izvaja kot indukcijska kemoterapija (IKT) pri lokalno napredovalem ploščatoceličnem raku (T3-T4) zaradi ohranitve organov in potencialno boljšega preživetja in pri nediferenciranem sinonazalnem karcinomu (SNUC), kjer odgovor na IKT usmerja način nadaljnjega zdravljenja. Pri bolnikih z dobrim odzivom na IKT sledi kemoradioterapija, pri neodzivnih bolnikih pa ima prednost kirurško zdravljenje. Pri sinonazalnem adenoidnocističnem karcinomu ali sinonazalnem adenokarcinomu ni indikacije za IKT. Konkomitantna kemoterapija s cisplatinom sočasno z radioterapijo ima indikacijo pri ploščatoceličnem in SNUC, pri olfaktornem nevroblastomu in nevroendokrinem SNR pa sočasna kemoterapija s cisplatinom in etopozidom. Pri ponovitvi ali razsoju bolezni se uporabljajo sheme kot za ostala področja rakov glave in vratu, skladno s histološko sliko. V redkih primerih je prisotna specifična molekularna sprememba, za katero obstaja specifična tarčna terapija.

Ključne besede: rak nosu, rak obnosnih votlin, sinonazalni rak, sistemska terapija, indukcijska kemoterapija

Abstract:

Sinonasal carcinomas are very rare cancers with an annual incidence of around 1/100,000. They are rarely detected at an early stage, when they are mostly incidentalomas. Systemic therapy is given as induction chemotherapy (ICT) in locally advanced squamous cell carcinoma (T3-T4) to preserve organs and potentially improve survival, and in undifferentiated sinonasal carcinoma (SNUC), where the response to ICT guides the subsequent treatment. In patients with a good response to ICT, chemoradiotherapy followed by surgery is preferred option, while in unresponsive patients surgery is preferred. There is no indication for ICT in sinonasal adenoid-cystic carcinoma or sinonasal adenocarcinoma. Concomitant cisplatin chemotherapy with radiotherapy is indicated in squamous cell carcinoma and SNUC, and concomitant cisplatin and etoposide chemotherapy in olfactory neuroblastoma and neuroendocrine sinonasal carcinoma. In the case of recurrence or metastatic disease, the same regimens as for other head and neck cancers are applied, according to the histological diagnosis. In rare cases, a specific molecular alteration is present for which there is a specific targeted therapy.

Keywords: Nasal cancer, Paranasal sinus cancer; Sinonasal cancer; Systemic therapy; Induction chemotherapy

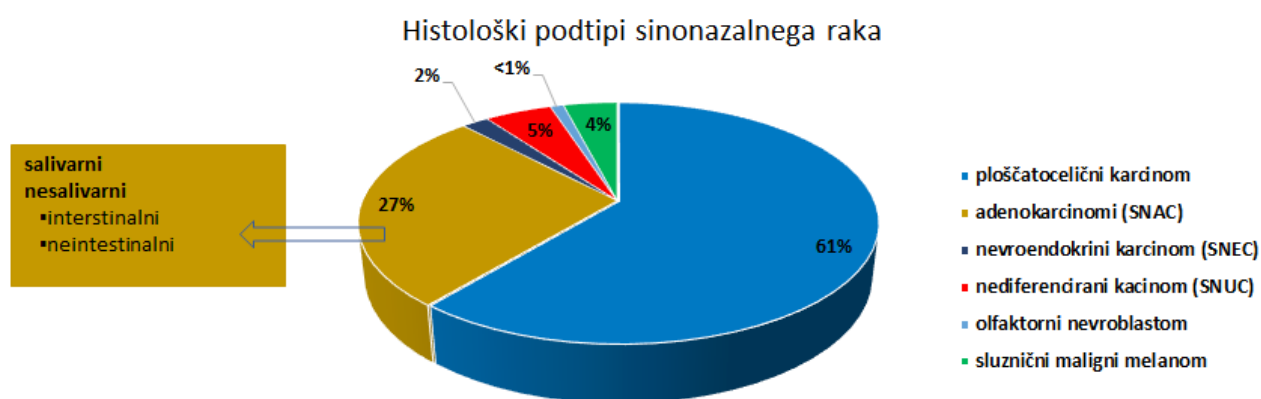
1. Rak nosu in obnosnih votlin – redek rak z raznolikimi histološkimi prezentacijami

1.1. Splošno o raku nosu in obnosnih votlin

Raki nosu in obnosnih votlin (skrajšano sinonazalni raki) so histološko zelo heterogena skupina rakov z različno biologijo tumorjev. Predstavljajo manj kot 5% vseh rakov glave in vratu. Najpogostejše entitete so ploščatocelični sinonazalni karcinom (PCSNK), sinonazalni adenokarcinom (SNAC) in mukozni maligni melanom. Redkejši so adenoidno cistični karcinom (ACC), nediferencirani karcinom (SNUC iz angl. sinonasal undifferentiated carcinoma), nevroendokrini karcinom (SNEC iz angl. sinonasal neuroendocrine carcinoma), sluznični melanom ter olfaktorni neuroblastom (Slika 1). Izjemno redki so mehkotkivni sarkomi, Ewingov sarkom, ektranodalni NK/T limfom in plazmocitom. Histološki podtip je poleg stadija zelo pomemben prognostični dejavnik in tako ima sluznični maligni melanom najslabšo prognozo s petletnim preživetjem okrog 24% (1). Zelo agresiven je tudi SNUC, s pogosto invazijo v orbito in možgane, kar zelo otežuje zdravljenje. Sinonazalni raki spadajo med zelo redke rake z letno incidenco v Sloveniji okrog 1/100.000 prebivalcev letno (2, 3). Zaradi nespecifičnih zgodnjih simptomov in znakov (enostranska zamašenost nosu, krvavitev ali gnojen izcedek iz nosu, bolečina nad ali pod očmi, težave z vohom, vidom ali sluhom, solzenje oči, glavobol) te rake odkrijemo le redko v zgodnjem stadiju, ponavadi so takrat najdeni kot incidentalomi pri diagnostiki drugih težav. Večina je odkrita v lokalno ali regionalno napredovalem stadiju, ko se kažejo z izboklino na obrazu, nosu, licu ali z izbočenjem očesa, odrevenelostjo ali bolečinami v nekaterih delih obraza, težavami pri odpiranju ust, omajanjem ali odrevenelostjo zob. Le redko so prisotni zasevki v vratnih bezgavkah ali oddaljeni zasevki.

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije je 2017 med sinonazalne rake uvrstila nove molekularne entitete: NUT (nuklearni protein testisa) karcinom, bifenotipski sinonazalni sarkom, karcinom s pomanjkanjem SMARCB1, s HPV povezan ACC in adenokarcinom podoben ledvičnim celicam. V zadnjih letih se je pojavilo še več novim molekularnih entitet zaenkrat še brez specifične tarčne terapije.

Slika 1. Prikaz pogostnosti histoloških podtipov sinonazalnega raka, na podlagi katerih sledi izbor multimodalnega zdravljenja.



1.2. Multimodalno zdravljenje SNK

V prispevku se bomo posvetili le zdravljenju pogostejših entitet. Poglavitno zdravljenje SNK je kirurško, cilj so negativni kirurški robovi. Zaradi visokega lokalnega stadija (>80% stadij T3 ali T4) in bližine pomembnih anatomskih struktur (orbite, možganskih živcev, možganov), je to pogosto nemogoče, ker bi to povzročilo hudo funkcionalno okvaro okolnih organov ali deformacijo obraza. Druga pomembna modaliteta zdravljenja je radioterapija, bodisi kot samostojno radikalno ali dopolnilno pooperativno zdravljenje ter paliativno zdravljenje. Sistemska terapija se v zdravljenju SNK vključuje

v naslednjih primerih: kot indukcijska kemoterapija ali sočasna kemoterapija (konkomitantno) z radioterapijo– vse to v primarnem zdravljenju. Pri ponovitvi bolezni je sistemska terapija pogosto edina možnost zdravljenja, namen je paliativen v kombinaciji z vso drugo simptomatsko podporno terapijo. Povzetek sistemske terapije za zdravljenje sinonazalnih rakov je podan v Tabeli 1.

2. Sistemsko zdravljenje sinonazalnih rakov

2.1. Indukcijska kemoterapija

Indukcijska kemoterapija (IKT) je bila preučevana z namenom izboljšanja izida kirurškega zdravljenja, da bi dosegli cilj negativnih kirurških robov. IKT kot del multimodalnega zdravljenja je učinkovita pri lokalno napredovalem PCSNK (T3-T4) zaradi ohranitve organov in potencialno boljšega preživetja (4). Pri SNUC, ki je nagnjen k lokalni invazivnosti in ima slabo prognozo, je smiselna uporaba IKT pri vseh bolnikih. Odgovor na IKT pri SNUC lahko usmerja način nadaljnjega definitivnega zdravljenja. Pri bolnikih z odzivom na IKT je smiselno nadaljevati s kemoradioterapijo. Pri neodzivnih bolnikih ali tistih z napredovanjem med IKT ima prednost kirurško zdravljenje. Pri SNEC shema IKT vključuje platino in etopozid. Pri olfaktornem nevroblastomu je IKT (etopozid in cisplatin) smiselna pri lokalno napredovali bolezni, zlasti pri invaziji v orbito. Histologiji ACC - in SNAC nista primerni indikaciji za IKT (5, 6), vendar je nekaj historičnih podatkov o učinkovitosti 5-fluorouracila in cisplatina pri SNAC (7).

Shema IKT pri PCSNK in SNUC temelji na citostatiku cisplatinu v kombinaciji s 5-fluorouracilom, kot tretji citostatik je največkrat dodan docetaksel (shema TPF) ali ifosfamid ali tarčno zdravilo cetuksimab. Shema TPF je precej toksična, zato je pomemben pravilen izbor bolnikov zanj. Previdnost je potrebna pri predhodni jetrni bolezni, okvari sluha, okvari miokarda, slabši ledvični funkciji in periferni polinevropatiji. Pri SNEC ali olfaktornem neuroblastomu je priporočena kombinacija cisplatina in etopozida. Običajno se izvede 2-3 cikle zdravljenja z IKT.

Tudi najnovejša prospektivna raziskava faze II, ki je primerjala IKT (docetaksel in platina), ki ji sledi operacija in pooperativno obsevanje glede na zdravljenje s kirurgijo in pooperativnim obsevanjem za ohranitev organov pri T3 in T4a PCSNK, je pokazala, da imajo bolniki v roki z IKT boljši izid kirurškega zdravljenja (večjo stopnjo ohranitve orbite in baze lobanje) v primerjavi s tistimi brez IKT (8). V SINTART I raziskavi faze II so bolniki prejeli IKT, nato pa radioterapijo z fotoni, protoni ali karboni. Vključili so operabilne tumorje različnih histoloških podtipov: PCSNR, SNAC, SNUC in SNEC ter olfaktorni nevroblastom. Po IKT (različne sheme, do 5 ciklov) je sledila radikalna kemoradioterapija za bolnike z ≥ 80 -odstotnim zmanjšanjem začetnega volumna tumorja ali operacija in adjuvantna (kemo)radioterapija. Triletno preživetje brez progressa (PFS) pri bolnikih, ki so dosegli ≥ 80 -odstotno zmanjšanje začetnega volumna tumorja, je bilo v primerjavi z bolniki, ki ga niso dosegli, 82 % vs 28 % ($p=0,010$), triletno celokupno preživetje (OS) pa 92 % vs 36 % ($p=0,029$). Največji objektivni odgovor na IKT so dosegli bolniki s SNUC (60%) (9). Podobno je zasnovana tudi raziskava faze II pri neoperabilnih SNR (SINTART II). Po IKT je sledila kemoradioterapija s fotoni ali radioterapija s protoni/karboni. Na 25 vključenih bolnikih ni bilo značilne razlike v triletnem PFS in OS (10).

Prednost IKT pred operacijo je prisotnost intaktnega žilja in s tem možnost optimalne dostave dostava citostatika v tumor. Poleg tega IKT omogoča tudi višje odmerke in večjo dozno intenziteto kot je to možno med radioterapijo.

2.2. Kemoterapija sočasno z radioterapijo

Konkomitantna kemoradioterapija (radikalna ali postoperativna) se uporablja z namenom izboljšane lokoregionalne kontrole bolezni. Zaradi redkosti in heterogenosti SNK je na voljo malo podatkov iz randomiziranih raziskav in se uporabljajo protokoli, ki so pogosto izpeljani z ekstrapolacijo iz protokolov za ohranitev grla in pri ostalih rakah glave in vratu (razen karcinoma nazofarinksa). Kemoterapija na osnovi platine se je izkazala za učinkovit radiosenzibilizator pri ploščatoceličnem raku glave in

vratu, pri SNK pa je veliko manj podatkov, večinoma gre za retrospektivne analize, z manjšo stopnjo dokazov. Cisplatin konkomitantno v odmerku 40 mg/m² ali karboplatin odmerek AUC 2 (angl. površina pod krivuljo) uporabljamo pri PCSNK in SNUC. Pri olfaktornem nevroblastomu in SNEC se uporablja sočasna kemoterapija s cisplatinom in etopozidom.

3. Sistemska terapija ponovljene/metastatske bolezni

Pri metastatski bolezni je prav tako malo dokazov o učinkovitosti iz prospektivnih randomiziranih raziskav, večina podatkov je iz retrospektivnih raziskav. Zaradi tega se uporablja sheme, ki so priporočene za ostale rake glave in vratu (razen nazofarinksa). Pri PCSNK in SNUC se pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti, s platina občutljivo boleznijo in izraženostjo liganda za receptor celične smrti (angl. programmed death ligand 1; PD-L1) ≥ 1 po metodi CPS (angl. combined positive score) uporablja shema Keynote-048 (cisplatin ali karboplatin + 5-fluorouracil + pembrolizumab) ali samo pembrolizumab (če je CPS ≥ 20) (11). Vloga imunoterapije še vedno ni opredeljena, saj je bila večina teh bolnikov izključena iz kliničnih raziskav z imunoterapijo. Imamo pa podatke pri PCSNK, kjer 34% tumorjev in 45% imunskih celic izraža PD-L1. V primeru CPS=0, prihaja v poštev Extreme režim (12). Za ostale bolnike ali po progresu na to zdravljenje se poslužujemo monoterapevtskih shem, kot so tedenski paklitaksel, metotreksat, gemcitabin, nivolumab (13). Ves čas pa skrbimo tudi za najboljše podporno zdravljenje (protibolečinsko, prehransko, nego malignih ran).

Pri sluzničnem melanomu se za metastatsko bolezen v zadnjem času uporablja imunoterapija. V post hoc analizi raziskav KEYNOTE-001, 002 in 006, ki je ocenjevala rezultate zdravljenja s pembrolizumabom pri sluzničnih in nesluzničnih melanomih, je bil objektivni odgovor pri bolnikih s sluzničnim melanomom v primerjavi z bolniki z nesluzničnim melanomom skoraj polovici nižji 19 % vs 33 %. Mediani OS pri teh bolnikih je bil le 11,3 meseca (14). Vzrok bi lahko bilo nižje izražanje PD-L1, manj pa je BRAF in NRAS mutacij, ki bi omogočale možnost za tarčno terapijo.

Pri SNEC in olfaktornem nevroblastomu visokega gradusa se uporabljamo naslednje sheme kemoterapije: cisplatin+etoposide ali karboplatin+etoposide ter ciklofosfamid+doksorubicin+vinkristin. (13). Pri SNUC je bilo odkritih več unikatnih molekularnih podskupin tumorjev, kar odpira možnosti za potencialne nove tarčne terapije. Te molekularne podskupine vključujejo limfoepiteliom (v 90% povezan z okužbo z EBV in podoben karcinomu nazofarinksa, ki ga je treba izključiti), NUT karcinom srednje linije (angl. midline), karcinom s pomanjkanjem INI1 (SMARCB1), sinonazalni karcinom s pomanjkanjem SMARCA4 in nov izocitrat dehidrogenazni (IDH) mutantni SNUC. Razmisliti je treba o testiranju na mutacijo IDH (izocitratna dehidrogenaza), saj bi lahko imeli tudi ti bolniki koristi od tarčnih zaviralcev IDH.

4. Zaključki

Redkost sinonazalnih rakov in predvsem pomanjkanje velikih prospektivnih raziskav prispeva k slabšim izidom zdravljenja. Zgodnja diagnoza največ prispeva k možnostim radikalnega zdravljenja. Kljub vsemu pa se je z multimodalnim pristopom in izborom zdravljenja na podlagi odgovora na IKT prognoza izboljšala in 5-letni OS pri PCSNK in SNUC znaša blizu 80% (15). Iskanje molekularnih sprememb v tumorju in ustrezna tarčna terapija bi lahko izboljšala prognozo nekaterih zelo redkih tumorjev tega področja.

Tabela 1. Vloga sistemske terapije pri različnih histoloških podtipih raka nosu in obnosnih votlin v različnih situacijah (indukcijska terapija, konkomitantna z radioterapijo in pri ponovljeni ali metastatski bolezni).

Histološki podtip	IKT	Sheme IKT	KT-RT	Sheme KT	Ponovljena/ Metastatska bolezen	Shema terapije
Ploščatoce- lični raki	+	TCF/TPF ali TC/TP	+	Cisplatin ali karboplatin tedensko	+	Cisplatin/karboplatin + 5-Fluorouracil + pembrolizumab (ali cetuksimab) monoterapija (taksani, gemcitabin, metotre- ksat, nivolumab)
SNAC Salivarni	-		-	-	+/-	Sheme kot za sali- varne rake:
Nesalivarni	(+)	(5-fluorouracil + cisplatin)				Cisplatin + vinorelbine
						Cisplatin + doksorubi- cin + ciklofosfamid
						Karboplatin + paclitaxel
						Karboplatin + gemcitabin
						Paklitaksel (ne za ACC)
						Za ACC:
						Aksitinib + avelumab, lenvatinib
						Glede na prisotne tarče v tumor
						NTRK fuzija genov: NTRK zaviralci
						HER2 pozitivni:
						Trastuzumab, trastu- zumab emtansine
						Trastuzumab + pertu- zumab + Docetaxel,
						Fam-trastuzumab deruxtecan
						Androgenski receptorji pozitivni:
						Leuprolid, bicalutamid, abiraterone
						Intestinalni:
						kot za kolorektalni karcinom (?)
SNUC	+	TCF/TPF	+	Cisplatin ali karboplatin tedensko	+	Kot za ploščatocelični ali SNEC (če nevroen- dokrinska diferenciacija);
						Mutacija IDH: IDH zaviralci
SNEC	+	EC/EK	+	EC/EK	+	EC/EK
						ciklofosfamid + dokso- rubicin + vinkristin
Olfaktorni nevroblastom	+	EC/EK	+	EC/EK	+	EC/EK
						ciklofosfamid + dokso- rubicin + vinkristin
Sluznični maligni melanom	-	-	-	-	+	Imunoterapija
						Mutacije BRAF in NRAS:
						tarčna terapija

SNUC: sinonazalni nediferenciran karcinom, SNEC: sinonazalni nevroendokrini karcinom, SNAC: sinonazalni adenokarcinom, ACC: adenoidno cistični karcinom, HER2: Receptor tirozin protein kinaza erBB-2, NTRK: nevrotropna tirozin receptor kinaza TCF/TPF: docetaxel+cisplatin/karboplatin+5-fluorouracil, EC/EK: etopozid cisplatin/karboplatin, IKT: indukcijsk kemo-terapija, KT: kemoterapija, KT-RT: kemoradioterapija, IDH: izocitratna dehidrogenaza

Navzkrižje interesov: Avtorica v povezavi s člankom ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. Ganti A, Raman A, Shay A, et al. Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: A national cancer database analysis. *Laryngoscope*. 2020;130(2):275-282. doi:10.1002/lary.27995
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022; dostopano 31. 10. 2024
3. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023; dostopano 31. 10. 2024
4. Thawani R, Kim MS, Arastu A, et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):72-112. doi:10.3322/caac.21752
5. Kong KA, Thorp BD, Sheth SH. The Role of Induction Therapy for Sinonasal Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(3):162-169. doi:10.1007/s11864-022-01046-z
6. Melder KL, Geltzeiler M. Induction Chemotherapy for Locoregionally Advanced Sinonasal Squamous Cell Carcinoma and Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3798. Published 2023 Jul 26. doi:10.3390/cancers15153798
7. Roux FX, Brasnu D, Devaux B, et al. Ethmoid sinus carcinomas: results and prognosis after neoadjuvant chemotherapy and combined surgery--a 10-year experience. *Surg Neurol*. 1994;42(2):98-104. doi:10.1016/0090-3019(94)90367-0
8. Saba NF, Flamand Y, Lin DT, et al. Phase II randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and post-operative radiation versus surgery and post-operative radiation for organ preservation of T3 and T4a (selected T4b) nasal and paranasal sinus squamous cell carcinoma (NPNSCC): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (EA3163). Presented at: 2024 ESMO Congress; September 13-17, 2024; Barcelona, Spain. Abstract 850MO.
9. Resteghini C, Castelnovo P, Nicolai P, et al. The SINTART 1 study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, surgery, photon-, proton- and carbon ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced resectable sinonasal tumours. *Eur J Cancer*. 2023;187:185-194. doi:10.1016/j.ejca.2023.03.033
10. Bossi P, Orlandi E, Resteghini C, et al. The SINTART 2 Study. A phase II non-randomised controlled trial of induction chemotherapy, photon-, proton- and carbon-ion-based radiotherapy integration in patients with locally advanced unresectable sinonasal tumours. *Eur J Cancer*. 2023;187:134-143. doi:10.1016/j.ejca.2023.03.034
11. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-28.
12. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
13. head-and-neck.pdf (nccn.org); dostopano 31. 10. 2024
14. Moya-Plana A, Herrera Gómez RG, Rossoni C, et al. Evaluation of the efficacy of immunotherapy for non-resectable mucosal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(7):1171-1178. doi:10.1007/s00262-019-02351-7
15. Mody MD, Saba NF. Multimodal Therapy for Sinonasal Malignancies: Updates and Review of Current Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(1):4. Published 2020 Jan 16. doi:10.1007/s11864-019-0696-4

Pregledni članek

Vloga nevrokirurga pri multidisciplinarnem zdravljenju raka nosu in obnosnih votlin

Review

The role of a neurosurgeon in multidisciplinary treatment of sinonasal cancer

Roman Bošnjak^{1,2,4,*}, Tomislav Felbabić^{1,2}, Domen Vozel^{1,3}, Jure Urbančič^{1,3}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Alma Mater Europea University, Maribor, Slovenija

* Vodilni avtor: Roman Bošnjak; roman.bosnjak@gmail.com

Izvleček:

Obravnava raka nosu in obnosnih votlin (RNOV) je multidisciplinarna. Zaradi invazivne narave sinunazalnih karcinomov so pogosto preraščeni lobanjsko dno, dura, nevrovaskularne strukture, ki ga prestopajo, in infiltrirani bazalni deli možganov. Naloge nevrokirurga je, da izpreparira tumor od možganov, živcev in žil, ohrani ključne nevrovaskularne strukture, izreže duro v zdravo, napravi popolno hemostazo in napravi plastiko dure iz intrakranialne smeri. Pri tem je potrebno odlično poznavanje tako endoskopske kot intrakranialne anatomije kot tudi izvajanje mikrokirurških tehnik pod endoskopsko ali mikroskopsko vizualizacijo. Popolna odstranitev RNOV in preprečevanje likvoreje ter infektov so ključni za uspeh operacij, za hiter začetek pooperativnega onkološkega zdravljenja in ohranjanje kakovosti življenja.

Ključne besede: rak, sinonazalni, endoskopija, obnosne votline, nevrokirurgija

Abstract:

The management of sinonasal cancer is multidisciplinary. Due to the invasive nature of sinonasal carcinomas, the skull base, dura, overlying neuro-vascular structures and infiltrated basal parts of the brain are often overgrown. The neurosurgeon's task is to dissect the tumour from the brain, nerves and vessels, to preserve the critical neurovascular structures, to excise the dura to a healthy safety margin, to perform a complete haemostasis and to perform a duraplasty from an intracranial direction. This requires an excellent knowledge of both endoscopic and intracranial anatomy as well as the performance of microsurgical techniques under endoscopic or microscopic visualisation. Complete removal of sinonasal cancer, prevention of liquorrhoea and infections are key to the success of the surgery and to the rapid initiation of post-operative oncological treatment, as well as to the maintenance of quality of life.

Keywords: Cancer; Sinonasal; Endoscopy; Paranasal sinuses; Neurosurgery

1. Nevrokirurški vidik

1.1. Lobanjsko dno

Obravnava raka nosu in obnosnih votlin (RNOV) je multidisciplinarna (1). Ker nosna in obnosne votline mejijo na sredinski del lobanjskega dna v sprednji, srednji in zadnji kotanji, so zaradi invazivne narave RNOV lahko obraščene kritične nevrovaskularne strukture, ki prestopajo lobanjsko dno: arterije, vene, in možganski živci. Preraščanje kosti in dure pa se lahko pojavi tudi zunaj foramnov. Po premoščanju subarahnoidnega prostora, ki ga izpolnjuje likvor in ga prečkajo vsi možganski živci in v katerem so nekatere velike arterije, ki izhajajo iz Willisovega kroga (supraklinoidna a. carotis interna, a. cerebri anterior (ACA1) in a. communicans anterior (ACoA), invadira rak pio in povzroča peritumoralno otekanje možganov, zajete so tudi površinske žile na površini girusov in v brazdah. Vraščanje v strukture orbite ima lahko za posledico odstranitev periorbite ali celotne vsebine orbite (tako imenovana eksenteracija) za zagotovitev popolne odstranitve raka (R0 resekcija)(2). Resekcija R0 v nekaterih primerih ni možna, zlasti pri vraščanju v a. carotis int., kavernozi sinus, apeks orbite in pri zelo masivnemu vraščanju v možganovino. Takrat je pri nekaterih patohistoloških tipih RNOV mogoče uporabiti neradikalno resekcijo (najbolje z mikroskopskim ostankom raka oziroma R1) in pooperativno nekirurško zdravljenje, med katere spadata predvsem radioterapija in kemoterapija (2).

Naloga nevrokirurga pri obravnavi RNOV je, da intrakranialni del tumorja z mikrokirurško tehniko loči od možganov, živcev in žil. Glavni cilj je poleg radikalnosti resekcije ohranitev kritičnih nevrovaskularnih struktur in preprečitev intrakranialnih zapletov posega. Nevrokirurg opravi popolno hemostazo v intrakranialnem delu in skupaj z otorinolaringologom opravi rekonstrukcijo lobanjskega dna. Duro je treba pred tem izrezati v zdravo. Pri tem je potrebno poznavanje tako endoskopske kot transkranialne anatomije, kot tudi mikrokirurških tehnik pod endoskopsko ali mikroskopsko vizualizacijo. Mikrokirurško delo ob endoskopu poteka v globini in po ozkem delovnem hodniku. Večinoma nevrokirurg nadaljuje delo pod endoskopsko vizualizacijo in iluminacijo, včasih pa je potreben transkranialni pristop. Nevrokirurg včasih opravi kranioplastiko (s pacientovo kostjo ali kostnim nadomestkom po meri pacienta ali prosto oblikovanim pokrovom za kalvarijo iz kostnega cementa), če kostni defekt sega v čelno-očesni del. Nevrokirurg mora biti vešč tudi vaskularne nevrokirurgije, če pride med preparacijo do poškodbe večje arterije ali njenih razvejkov (klipanje, učinkovita zasilna hemostaza do nujnega endovaskularnega posega). Na voljo mora biti tudi primeren instrumentarij (na primer transnazalni aplikator klipa, bajonetne cevne koagulacijske pincete, škarjice, prijemalke in podobno).

Skupno izvajanje drugih pogostejših operacij na lobanjskem dnu (encefalokele, spontane likvoreje, popoškodbene likvoreje, hipofizni adenomi, olfaktorni meningiomi, tuberculum sele meningiomi, klivalni meningeomi, hondrosarkomi in podobno) so odlična priložnost za razvoj kakovostnega in uigranega multidisciplinarnega tima, da lahko kreativno, kar najbolj varno in uspešno reši vsak kirurški problem, ki ga ustvari nepredvidljiva rast RNOV (3, 4).

1.2. Rekonstrukcija lobanjskega dna in preprečevanje pooperativne likvoreje

Preprečevanje likvoreje in okužb sta ključna za uspeh transnazalnih endoskopskih operacij. Pomembni so tako predoperativni, intraoperativni in pooperativni ukrepi za zmanjšanje pojavnosti pooperativne likvoreje (5). Že predoperativno lahko vstavimo lumbalno drenažo (ali izjemoma zunanjo ventrikelno drenažo – na primer po neuspešni lumbalni punkciji, ko nastopijo hude degenerativne spremembe hrbtenice, izražena debelost, prisotnost normotenzivnega hidrocefalusa, benigna intrakranialna hipertenzija), da zmanjšamo intrakranialni tlak v času celjenja, posebno če gre za velik defekt in težje vodljivega bolnika. Lumbalna drenaža se danes predoperativno malokrat uporablja zaradi večje nevarnosti okužbe likvorskih poti, v primeru pooperativne likvoreje pa se izpelje zgodnja revizija (6).

Rekonstrukcijo lobanjskega dna izvajamo po izrezu dure v zdravo, največkrat z večslojnim pokrivanjem defekta (angl. inlay, onlay). Za rekonstrukcijo se uporabijo avtologni ali heterologni materiali.

Med avtologne spadajo med drugim *fascia lata*, galea, periumbilikalno maščevje, koščki mišice, presadki iz nosne sluznice in režnji. Slednji veljajo za najbolj učinkovit rekonstrukcijski material, saj so prekrvljeni in pospešijo celjenje. Mednje spadajo intranazalni režnji in ektranazalni režnji. Med intranazalnimi režnji je najpomembnejši nazoseptalni reženj (tako imenovani Haddadov reženj), med ektranazalnimi pa ekstrakranialni perikranialni reženj. Uporaba Haddadovega režnja je znatno znižala incidenco pooperativne likvoreje pri transnazalni endoskopskih posegih na lobanjski bazi (7–9). Med rekonstruktivno fazo posega vedno stremimo k uporabi režnja in drugih avtolognih rekonstruktivnih materialov. Intraoperativno se izogibamo nastanku večjih likvorskih prostorov v neposrednem stiku z rekonstruirano duro tako, da jih zapolnimo z avtolognim maščevjem. Izogibamo se čezmerni resekciji robov lobanjske baze in dure, če je to mogoče (10).

Med heterologne (tj. bolniku tuje) materiale za rekonstrukcijo lobanjskega dna spadajo različni vsadki iz kolagena (na primer Duragen), celuloze (na primer Surgicell) in različni obdelani faktorji strjevanja na čvrstem ogrodju (na primer Tachosil).

Postavljanje situacijskih šivov v globini je včasih izredno težavno, zato rekonstruktivni material učvrstimo z uporabo lepil in resorbilne nosne tamponade z glavnim namenom zagotoviti nepremičnost rekonstruktivnega materiala in prek tega vodotesnost. Izvajanje duroplastike se glede na individualni primer izvaja po endonazalni ali transkranialni poti ali kombinirano, po isti poti, na način, kot je potekalo odstranjevanje karcinoma. V pooperativnem obdobju ima ključno vlogo pri spremljanju bolnika otorinolaringolog, ki pri pojavu pooperativne rinolikvoreje izvede zgodnjo endoskopsko revizijo v budnem stanju, pri kompleksnejših primerih pa v splošni anesteziji (10). Pri ponavljajočih se likvorejah in pridruženem meningitisu (ki povzroča dvig intrakranialnega tlaka) je likvoreja po večtedenski intravenski antibiotični terapiji včasih obvladana dokončno šele s sočasno vstavitvijo trajne ventrikuloperitonealne drenaže in zaporo likvorske fistule. Vnetja v ventikularnem sistemu imajo pogosto za posledico hidrocefalus in je potrebna vstavev trajne ventrikuloperitonealne drenaže.

1.3. Razdelitev endoskopskih endonazalnih pristopov in relevantna intrakranialna anatomija

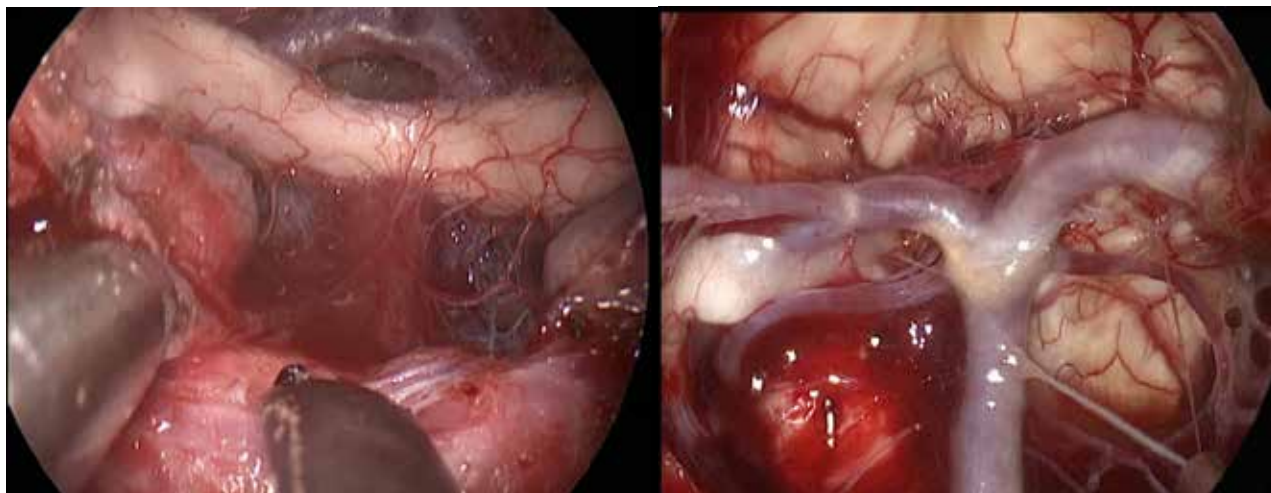
Obstaja več razdelitev transnazalnih endoskopskih pristopov na lobanjsko bazo. Razumljiva je razdelitev pristopov v sagitalni in koronarni ravnini (tabela 1).

V sagitalni ravnini (11) so to mediani in paramediani predeli baze od kriste gali in olfaktorne fose, planuma, tuberkuluma sele (slika 1), sele, sfenoidalnega in infrasfenoidalnega dela klivusa (slika 2) do densa. Možen je tudi vstop v retrobulbarni del orbite pred konusom (z medialne in inferiorne smeri). V koronarni ravnini (12) pa je prevladujoč transpterigoidni pristop, ki odpira pot v lateralni recessus sfenoida proti medialnem delu apeksa piramide v kavernozi sinus, v srednjo kotanjo, v infratemporalno foso in do lezij v parafaringealnem prostoru.

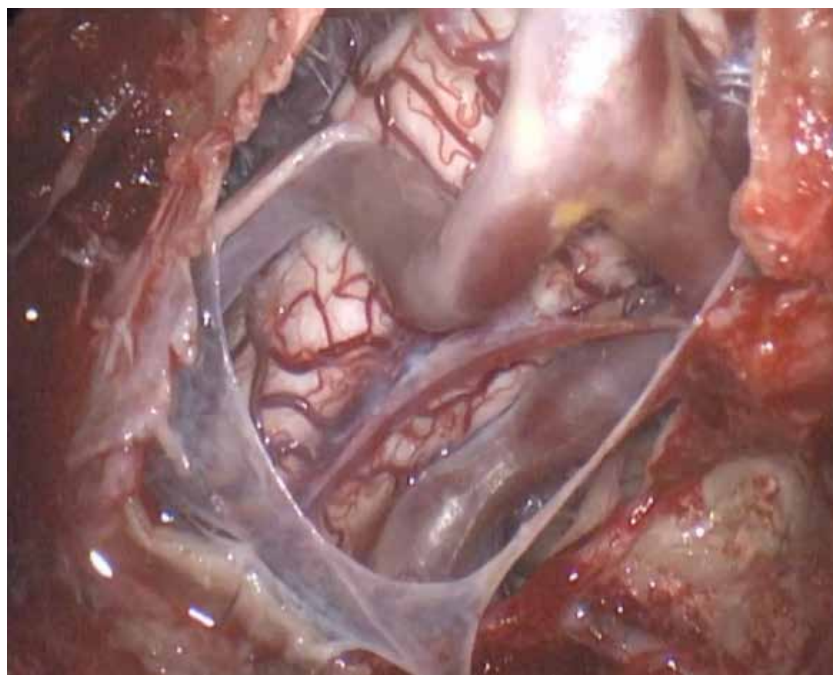
Tabela 1. Najpogostejši transnazalni endoskopski pristopi na lobanjsko dno s pomembno intrakranialno anatomijo

Transnazalni endoskopski pristop	Pomembne izpostavljene intrakranialne živčno-žilne strukture
<i>Transkribriformni (13)</i>	gyrus rectus, olf. bulbus in živec, crista gali, falks, frontopolarna a.
<i>Transselarni (14)</i>	hipofiza, sprednja zanka a. carotis int., medialni koščeni del optičnega kanala, medialna stena kav. sinusa, diafragma sele
<i>Transselarni paraselarni (15)</i>	medialna stena kavernoznega sinusa, intrakavernozna a. carotis int., kompartmenti kavernoznega sinusa (anteriorni, ventralni, dorzalni, posteriorni, lateralni), n. abducens, meningohipofizealni trunkus, proksimalni duralni obroč
<i>Lateralni paraselarni (15)</i>	sprednja zanka a. carotis interne, proksimalni duralni obroč, n. oculomotorius, n. abducens., n. ophthalmicus (vsebinska fisura orbitalis superior), maksilarni nastavek in n. maxillaris
<i>Transplanum transtuberkulum (16, 17)</i>	zgornja površina hipofize, hipofizni pecelj, intraduralni del vidnih živcev in kjazma, ACoA kompleks, Liliequistova membrana, vrh bazilarne arterije, okulomotorni živec, hipotalamusa, mezencefalon (slika 1)

<i>Transklivalni (transselarni, zgornji) (13)</i>	dno turškega sedla, zg. del. bazilarne arterije, n. oculomotorius, a. communicans posterior
<i>Transklivalni (transsfenoidni; srednji) (17)</i>	paraklivalni del a. carotis int., medialni apeks piramide, n. abducens, Dorellov kanal, srednji del a. basilaris, a. cerebelli ant., pons
<i>Transklivalni (infrasfenoidni, spodnji) (18)</i>	a. vertebralis, n. hipoglossus, medula oblongata, a. spinalis. ant., for. jugulare, spodnji možganski živci



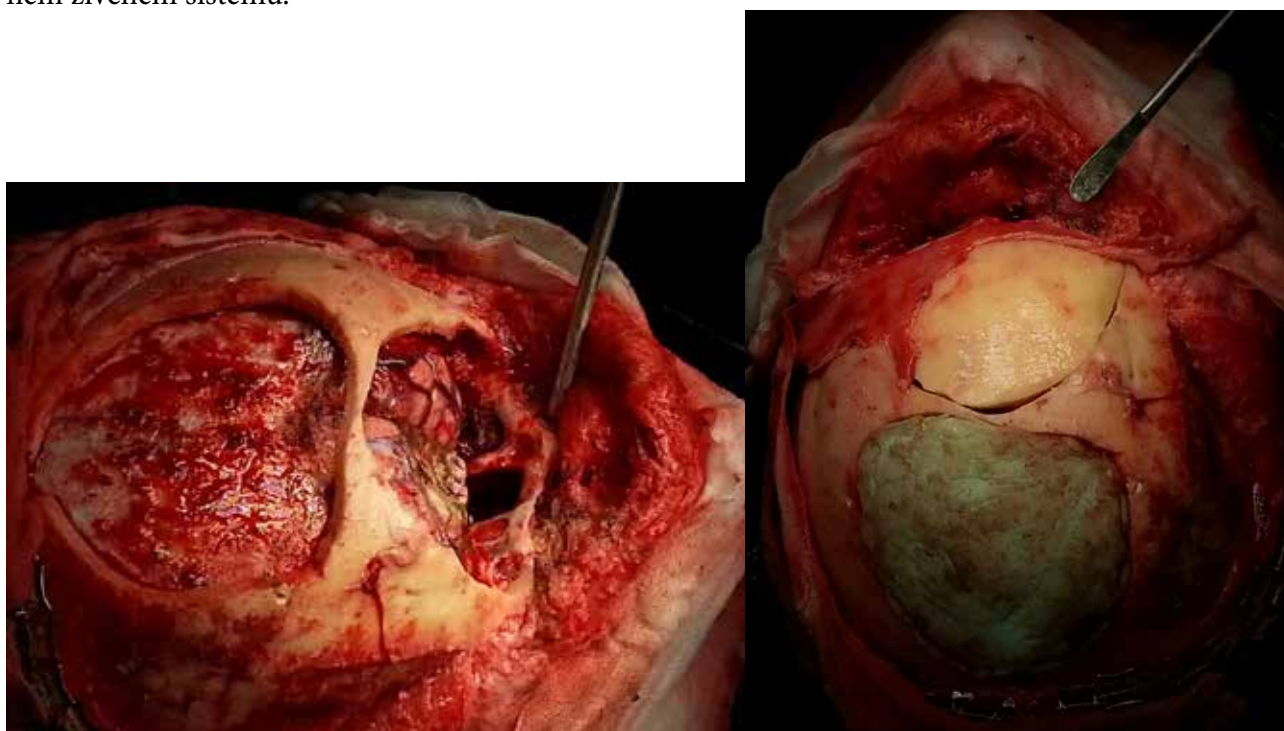
Slika 1. Pogled intraduralno po izbrušenju tuberkuluma sele (transtuberulum transselarni pristop). Na levi sliki vidimo oba vidna živca, ki se sredinsko združita v kjazmo, izpod katere poteka hipofizni pecelj proti zgornji površini hipofize. Stransko se pod lateralnim deloma vidnih živcev pred vstopom v optični kanal nahajata začetna dela supraklinoidne arterije karotis interne, od katerih se odcepljata oftaltamični arteriji in vstopata pod vidnima žvčema v optični kanal. Iz za hipofiznega pecelja je Liliequistova membrana, iz za katere se odpira pogled na vrh bazilarne arterije (desna slika). Na desni sliki vidimo nad vrhom bazilarne arterije mamilarni telesci, z vrha bazilarne arterije pa se na vsako stran odceplata a. cerebri posterior (ACP1) in superiorna cerebelarna arterija, med katerima je okulomotorni živec.



Slika 2. Pogled intraduralno po izbrušenju infrasfenoidnega dela klivusa in sprednjega roba zatilne line (spodnji transklivalni pristop). Asimetrično potekajoči vertebralni arteriji se združita v bazilarno arterijo pred podaljšano hrbtenjačo. Desni hipoglosni živec je na poti v hipoglosni kanal privzdignjen in poteka zankasto okrog kolena desne vertebralne arterije. Med obema vertebralnima arterijama poteka sprednja spinalna arterija.

2. Prikaz primera bolnika s sinonazalnim nediferenciranim karcinomom (SNUC) frontalnega sinusa

Petdesetletni bolnik je bil v terciarni ustanovi obravnavan zaradi spremembe v predelu desnega frontalnega sinusa. Sprememba je bila prisotna vsaj 6 mesecev pred predstavitvijo, opravljen je bil CT obnosnih votlin, ki je nakazoval na mukokelo, ki zajema celoten frontalni sinus desno in tanjša anteriorno in posteriorno lamino. Bolnik je bil kmalu zatem sprejet na nevrološki oddelek zaradi epileptičnega napada, na preiskavi MR je bilo videti tumorsko spremembo, ki je vraščala v frontalni lobus možganov, edem možganovine, verjetno vraščanje v podkožje na čelu. Po predstavitvi na onkološkem konziliju smo se odločili za primarno kirurško zdravljenje z odstranitvijo tumorja, resekcijo možganov, kranializacijo frontalnih sinusov, ekscizijo prizadete kože in rekonstrukcijo frontalne kosti s kostnim presadkom s temenskega dela. Postoperativno je bolnik prejemal radiokemoterapijo. Prišlo je do delne nekroze transplantirane kosti, delne nekroze kože, recidiva nismo potrdili. Bolnik je po 4,5 leta razvil oddaljene mestastaze v predelu desnega kolka, nato pa generalizirane metastaze v centralnem živčnem sistemu.



Slika 3. Pri pacientu s sinonazalnim nediferenciranim karcinomom (SNUC) s preraščanjem in destrukcijo čelne kosti je bilo potrebno kritje čelnega defekta s prenosom lastne kosti s temenskega dela in kritje novoustvarjenega defekta temensko z ročno oblikovanim režnjem iz kostnega cementa (Palacos, Heraeus Medical GmbH, Hanau, Nemčija) (19).

3. Zaključki

Lobanjsko dno je eno najbolj kompleksnih anatomskih predelov v človeškem telesu, katerega tumorje obravnavajo različne kirurške stroke. Resekcija raka v zdravo je cilj, ki pa ga zaradi invazivne narave raka nosu in obnosnih votlin ni vedno mogoče doseči. Te vrste raka lahko preraščajo lobanjsko dno, duro, ključne živčno-žilne strukture, ki ga prestopajo, in infiltrirajo bazalne dele možganov. Naloga nevrokirurga je, da loči rak od možganov, živcev in žil, ohrani kritične živčno-žilne strukture, izreže duro v zdravo, napravi popolno hemostazo in skupaj z otorinolaringologom opravi rekonstrukcijo lobanjskega dna. Pri tem je potrebno odlično poznavanje tako endoskopske kot intrakranialne anatomije in obvladovanje mikrokirurških tehnik pod endoskopsko ali mikroskopsko vizualizacijo. Preprečevanje likvoreje in infektov je ključno za uspeh tovrstnih operacij in za hiter začetek pooperativnega onkološkega zdravljenja ter za ohranjanje kakovosti življenja. Sodobna obravnava raka nosu in obnosnih votlin s širjenjem v predel lobanjskega dna zahteva multidisciplinarni pristop, veliko kreativnosti in izkušenj.

Financiranje: Brez.

Navzkrižje interesov: Avtorji ne navajajo navzkrižja interesov.

Reference

1. Urbančič J, Battelino S, Bošnjak R, Felbabić T, Steiner N, Vouk M, idr. A Multidisciplinary Skull Base Board for Tumour and Non-Tumour Diseases: Initial Experiences. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(1):82.
2. Kuan EC, Wang EW, Adappa ND, Beswick DM, London Jr. NR, Su SY, idr. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Sinonasal Tumors. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2024;14(2):149–608.
3. Nizzola M, Leonel LCPC, Peris-Celda M. Neurosurgery for the rhinologist. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 1. februar 2024;32(1):40–9.
4. Snyderman C, Wang E, Fernandez-Miranda J, Gardner P. The Making of a Skull Base Team and the Value of Multidisciplinary Approach in the Management of Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *Otolaryngologic Clinics of North America*. april 2017;50(2):457–65.
5. Phillips K, Turner M, Kuan E. Preoperative, technical, and postoperative considerations for skull base reconstruction: a practical review of critical concepts. *Rhinology*. oktober 2023;61(5):386–403.
6. Wang EW, Zanation AM, Gardner PA, Schwartz TH, Eloy JA, Adappa ND, idr. ICAR: endoscopic skull-base surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9(S3):S145–365.
7. Snyderman CH, Kassam AB, Carrau R, Mintz A. Endoscopic reconstruction of cranial base defects following endonasal skull base surgery. *Skull Base*. januar 2007;17(1):73–8.
8. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, idr. A Novel Reconstructive Technique After Endoscopic Expanded Endonasal Approaches: Vascular Pedicle Nasoseptal Flap. *The Laryngoscope*. 1. oktober 2006;116(10):1882–6.
9. Vozel D, Pukl P, Groselj A, Anicin A, Strojan P, Battelino S. The importance of flaps in reconstruction of locoregionally advanced lateral skull-base cancer defects: a tertiary otorhinolaryngology referral centre experience. *Radiol Oncol*. 10. avgust 2021;55(3):323–32.
10. Vozel D, Urbančič J. Postoperative management following endoscopic skull base surgery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* [Internet]. 9900; Dostopno na: https://journals.lww.com/co-otolaryngology/fulltext/9900/postoperative_management_following_endoscopic.151.aspx
11. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica. *Neurosurgical Focus FOC*. 1. julij 2005;19(1):1–12.
12. Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. *Neurosurgical Focus FOC*. 2005;19(1):1–7.
13. Nicolai P, urednik. Endoscopic transnasal anatomy of the skull base and adjacent areas : a lab dissection and radiological atlas [Internet]. 1. New York, New York: Thieme Medical Publishers New York; 2019. Dostopno na: <https://doi.org/10.1055/b-006-163742>
14. Felbabić T, Velnar T, Kocjan T. Hypopituitarism, Diabetes Insipidus, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion after Pituitary Macroadenoma Surgery with Indocyanine Green Dye. *Diagnostics*. 2024;14(17).
15. Bošnjak R. Endoscopic endonasal approach to pituitary adenoma with invasion to the cavernous sinus. *Endoskopska revija*. 2011;16(33):3–11. Dostopno na: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-AXH0BGUN>
16. Bosnjak R, Benedicic M, Vittori A. Early outcome in endoscopic extended endonasal approach for removal of supradiaphragmatic craniopharyngiomas: a case series and a comprehensive

- review. Radiology and Oncology. 2013;47(3):266–79. Dostopno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3794883/>
17. Bošnjak R. Endoscopic endonasal excision of meningiomas. V: Deopujari C, Qureshi M, Thombre B, uredniki. WFNS guide for neuroendoscopy. Mumbai: Salubris Medical Publishers; 2022. str. 113–24.
 18. Morera VA, Fernandez-Miranda JC, Prevedello DMS, Madhok R, Barges-Coll J, Gardner P, idr. „Far-medial“ expanded endonasal approach to the inferior third of the clivus: the transcondylar and transjugular tubercle approaches. Neurosurgery. 1. junij 2010;66(6 Suppl Operative).
 19. Urbančič J, Bošnjak R, Vozel D. Transglabellar Butterfly Incision for Anterior Cranial Vault Access: Case Report. Current Oncology. 2024;31(9):5233–41. Dostopno na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11430991/>

Pregledni članek

Vloga okulooplastičnega kirurga pri zdravljenju raka nosu in obnosnih votlin

Review

The role of the oculoplastic surgeon in the treatment of sinonasal cancer

Gregor Hawlina^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
gregor.hawlina@kclj.si

Izvleček:

Rak nosu in obnosnih votlin je redek, vendar ima lahko pomembne posledice za zdravje oči. Vloga okulooplastičnega kirurga zajema tudi prepoznavo in zdravljenje okoliških struktur očesa, vključno s tumorji, ki se širijo s predela nosu in obnosnih votlin. Zaradi tesne anatomske povezanosti orbite z nosom in obnosnimi votlinami je ta sekundarno vključena v številne sinonazalne in nazofaringealne patološke procese. Pri invaziji v orbito ti raki neposredno vplivajo na zdravje oči. Zdravljenje raka nosu in obnosnih votlin običajno vključuje multidisciplinarno kirurško resekcijo. Okulooplastični kirurgi sodelujemo pri resekciji orbitalnega dela tumorja, ko je potrebna eksenteracija, in predvsem v primeru manjšega tumorja, ko poskušamo ohraniti oko in preprečiti možne zaplete. Pomembni smo tudi pri pooperativni oskrbi, saj spremljamo zaplete, kot so bolezni očesne površine ali spremembe vida zaradi učinkov zdravljenja. Rak nosu in obnosnih votlin s progresom v orbito negativno vpliva na celokupno preživetje in pomeni zahtevno situacijo tako za bolnika kot kirurga. Težko je doseči ravnovesje med nadzorom bolezni in kakovostnim življenjem bolnika.

Zgodnje prepoznavanje bolezni ter pravočasna napotitev k otorinolaringologu lahko pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja, kar osvetljuje pomen interdisciplinarnega sodelovanja pri obvladovanju teh zapletenih primerov.

Ključne besede: rak nosu in obnosnih votlin, okuloplastika, orbita, kirurško zdravljenje, eksenteracija

Abstract:

Sinonasal cancer is rare, but it can have significant consequences for eye health. The role of the oculoplastic surgeon includes the identification and treatment of surrounding structures of the eye, including tumors that spread from the nose and paranasal sinuses. Due to the close anatomical connection between orbit and nose, it is secondarily involved in many sinonasal and nasopharyngeal pathological processes. In the case of invasion into the orbit, these cancers directly affect eye health. Treatment of sinonasal cancer usually involves a multidisciplinary surgical resection. Oculoplastic surgeons are involved in the resection of the orbital part of the tumor when exenteration is required or especially in the case of a smaller tumor, when we try to preserve the eye and prevent possible complications. We are also important in the postoperative care, as we

monitor complications such as ocular surface disease or changes in visual function due to the adverse effects of the treatment. Sinonasal cancer with orbital progression negatively impacts overall survival and is a challenging situation for both the patient and the surgeon. It is difficult to achieve a balance between disease control and patient quality of life.

Early recognition of the disease and timely referral to an otorinolaryngologist can significantly affect the success of treatment, highlighting the importance of interdisciplinary collaboration in the management of these complex cases.

Keywords: Sinonasal Cancer; Oculoplastics, Orbit, Surgical Treatment, Exenteration

1. Uvod

Oftalmologi se primarno osredotočamo na zdravje oči in okoliških anatomskih struktur, vključno z orbito, vekami in sosednjimi tkivi. Subspecializirani okuloplastični kirurgi pa se poglobljeno ukvarjamo z boleznimi vek, orbite in solznega sistema, ki jih tudi medikamentozno in kirurško zdravimo. Bližina nosne votline in obnosnih sinusov orbiti zahteva tudi razumevanje posledic raka nosu in obnosnih votlin na zdravje oči. Pomembno je, da v diferencialni diagnostiki nekaterih orbitalnih tumorjev, predvsem karcinoma solzne vrečke, pomislimo tudi na raka nosu in obnosnih votlin.

2. Vrste raka nosu in obnosnih votlin

Rak nosu in obnosnih votlin lahko izvira iz različnih tipov celic v tem predelu. Obstajajo različni histološki tipi z značilnim kliničnim obnašanjem. Najpogostejši primarni tumorji so ploščatocelični karcinom (SCC), sinonazalni adenokarcinom intestinalnega tipa, adenoidno cistični karcinom sinonazalnega trakta, sinonazalni nediferencirani karcinom in nevroendokrini karcinom (1). Najpogostejši tip, ki pogosto izhaja iz sluznice nosu, je ploščatocelični karcinom, medtem ko adenokarcinom pogosteje najdemo v maksilarnem sinusu.

Ti tumorji se lahko pojavijo na različnih lokacijah, vključno z nosno votlino, maksilarnimi, etmoidnimi, frontalnimi in sfenoidnimi sinusi (2).

3. Diferencialna diagnostika

Zaradi bližine med orbito in nosno votlino ter obnosnimi votlinami se lahko nekateri tumorji širijo iz orbite v predel nosu in obnosnih votlin ter obratno. Če se osredotočimo le na maligne tumorje, je v diferencialni diagnostiki treba pomisliti na karcinom solzne vrečke, ki je sicer zelo redek. Klinična slika je podobna kot pri raku, ki se razvije na območju etmoidov. Pri obeh se lahko pojavi pomik zrkla navzpred, navzven in navzdol. Pojavi se tudi solzenje. Ob prisotnosti mase v medialnem očesnem kotu so pomemben znak malignosti krvave solze ali epistaksa. Teleangiektazije kože nad tumorsko maso govorijo v prid malignosti, v kasnejših fazah pa se lahko razvije še razjeda kože in okoliških tkiv, čemur lahko sledijo povečane preaurikularne, submandibularne ali cervikalne in končno oddaljene metastaze (3, 4).

4. Simptomi, znaki in zgodnje odkrivanje

Bolniki z rakom nosu in obnosnih votlin imajo običajno simptome, ki se prekrivajo z običajnimi boleznimi nosu. Kot oftalmologi lahko naletimo na bolnike, ki tožijo za zaprtim nosom in nosno kongestijo, enostranskim izcedkom iz nosu, ki je lahko krvav, bolečinami in otekanjem obraza. Poslabšanje vida ali gibljivosti očesa, izbuljeno oko (proptoza), dvojni vid (diplopija) pa že nakazujejo, da se je proces razširil v orbito.

Zgodnje odkrivanje je ključnega pomena, saj so lahko simptomi nespecifični. Prepoznavna znakov, ki bi lahko nakazovali na malignost, zlasti pri bolnikih s kroničnim sinusitisom ali tistih z dejavniki tveganja, kot je uporaba tobaka, pa je ključna za pravočasno napotitev k otorinolaringologu ali onkologu. Pri sumu na rak si lahko okuloplastični kirurgi pomagamo s prebrizganjem solznih poti, kjer lahko ugotovimo neprehodnost in opazimo krvav izloček, ter z nosnim spekulomom, s katerim okvirno pregledamo sprednji del nosne votline.

4.1. Očesna prizadetost

Zaradi tesne anatomske povezanosti očesa in orbite z nosom in obnosnimi votlinami je ta sekundarno vključena v številne sinonazalne in nazofaringealne patološke procese. Pomemben del orbitalne kostne arhitekture je povezan z obnosnimi votlinami: streha orbite predstavlja dno čelnega sinusa, medialna stena orbite lateralno steno etmoidnega sinusa, spodnja stena orbite je streha maksilarnega sinusa in posteromedialna stena orbite je anterolateralna stena sfenoidnega sinusa (5). Prizadetost orbite je pogosta pri napredovali bolezni. Očesna prizadetost pri sinonazalnih boleznih se lahko pojavi

zaradi neposrednega širjenja bolezenskega procesa v orbito, venskega širjenja zaradi narave ven, ki so brez zaklopk, prizadetosti možganskih živcev, prizadetosti solznega aparata in zaradi intrakranialnega širjenja (6)(7, 8). Bližina nosne votline in obnosnih votlin orbiti tako pomeni, da lahko v primeru invazije v orbito ti raki neposredno vplivajo na zdravje oči.

Sinonazalni bolezenski procesi s sekundarno prizadetostjo orbite se lahko kažejo s proptozo, preseptalnim celulitisom, solzenjem – epiforo, dvojnimi slikami – diplopijo, oftalmoplegijo, zamegljenim vidom, enoftalmusom, ptozo zgornje veke, orbitalnim celulitisom, spremenjenimi zeničnimi reakcijami in izgubo vida (7). Lahko se pojavi tudi prizadetost možganskih živcev v sklopu značilnih sindromov (glej 4.2). Proptiza je najpogostejši očesni znak v klinični predstavitvi neoplastičnih lezij nosu in obnosnih votlin (9).

4.1.1. Sindromi orbitalnega apeksa, zgornje orbitalne fisure in kavernoznega sinusa

Sindrom orbitalnega apeksa (OAS), sindrom zgornje orbitalne fisure (SOFS) in sindrom kavernoznega sinusa (CSS) imajo vsak svoje klinične značilnosti, vendar imajo podobno etiologijo. Lahko se pojavijo tudi pri širjenju procesov iz nosu in obnosnih votlin v orbito ali pa se pojavijo iatrogeno kot posledica obsežnih kirurških resekcij (10).

OAS vključuje nevropatije različnih možganskih živcev, ki so povezane z okvaro optičnega živca. Najpogostejša manifestacija OAS je izguba vida in oftalmoplegija, ki vključuje več možganskih živcev, vključno z III., IV. in VI. možganskim živcem ter oftalmično vejo trigeminalnega živca (V1). OAS se klinično razlikuje od SOFS po tem, da vidni živec pri SOFS ni vključen (11). Pri CSS klinične značilnosti odražajo kombinacijo OAS in prizadetosti simpatičnih vlaken in maksilarne veje trigeminalnega živca (V2). Bolniki, ki imajo značilnosti SOFS, lahko pozneje razvijejo OAS in CSS (12).

5. Obravnavna in zdravljenje

5.1. Predoperativna priprava

Predoperativno je treba bolnika temeljito lokalno in sistemsko pregledati. Pomembno je, da pretipamo tudi lokalne bezgavke in opravimo slikovno diagnostiko. Za oceno obsega bolezni in destrukcije ali invazije v kost je slikanje izbora računalniška tomografija (CT) s kontrastom (13). Oftalmologi pri sumu na tumor solzne vrečke, ki ga štejemo v diferencialno diagnostiko raka nosu in obnosnih sinusov, opravimo še dakriocistografijo (DCG) (3). Preiskava z magnetno resonanco (MR) se pogosto opravi poleg CT, da ocenimo morebitno prizadetost okolnih mehkih tkiv (14).

Pred odločitvijo o dokončnem zdravljenju je treba opraviti sistemsko oceno s kliničnimi, radiološkimi (CT prsnega koša in trebuha ali pozitronska emisijska tomografija (PET CT)) in hematološkimi testi. Potrebna je tudi diagnostična incizijska biopsija tkiva.

5.2. Kirurški posegi

Zdravljenje raka nosu in obnosnih votlin pogosto vključuje kirurško resekcijo, ki običajno zahteva multidisciplinarni pristop. Bolniki z rakom nosu in obnosnih votlin praviloma obravnavajo otorinolaringolog, a pri kirurški resekciji tega raka običajno sodelujejo z nevrokirurgi in okuloplastičnimi kirurgi. Resekcija tumorja zahteva skrbno načrtovanje za ohranitev očesnih struktur in normalnega delovanja očesa. Okuloplastični kirurgi običajno sodelujemo pri resekciji orbitalnega dela tumorja, kjer je občasno treba izprazniti celotno orbito, in zlasti pri manjšem tumorju, kjer je cilj ohraniti funkcionalno oko ter preprečiti možne zaplete, ki lahko prizadenejo njegovo delovanje.

Vloga okuloplastičnega kirurga je pomembna tudi pri pooperativni oskrbi, saj spremljamo zaplete, kot so bolezni očesne površine, suho oko ali spremembe vida zaradi učinkov zdravljenja.

Cilj kirurškega zdravljenja rakov nosu in obnosnih votlin je popolna kirurška resekcija z negativnimi tumorskimi robovi. Ob progresu bolezni v orbito se moramo pogosto odločiti, ali bomo ohranili oko ali pa bomo orbito izpraznili, opravili eksenteracijo. O indikacijah za eksenteracijo orbite se še vedno

razpravlja. Pri tem upoštevamo več dejavnikov: (1) možnost ohranitve očesa, (2) možnost popolne resekcije tumorja in (3) pooperativno funkcionalno stanje očesa. Ločimo tri stopnje orbitalne invazije. Pri stopnji I je prisotna erozija ali uničenje medialne stene orbite, pri stopnji II je prisotna ekstrakranialna invazija periorbitalne maščobe in pri stopnji III invazija v medialno premo mišico, optični živec, zrklo ali kožo veke. Na splošno velja, da je stopnja III invazije indikacija za eksenteracijo orbite (15). Histologija tumorja igra pomembno neodvisno vlogo pri izidu bolnika ne glede na invazijo v orbito. Glede na obsežen seznam rakov nosu in obnosnih votlin ne moremo jasno opredeliti indikacije za eksenteracijo orbite, saj so nekateri tumorji lahko bolj lokalno agresivni in imajo večjo stopnjo ponovitve v primerjavi z drugimi. Poleg tega je ključnega pomena razumevanje, kateri od dolgega seznama te skupine tumorjev imajo nagnjenost k perinevralnemu širjenju (na primer SCC) in katerim živcem so se približali, saj ima tudi to pomembno vlogo pri zdravljenju. Pri SCC so nekateri avtorji ugotovili, da ohranitev orbite ni bila povezana z bistveno višjo stopnjo lokalnih ponovitev (16, 17), nekateri pa so celo ugotovili, da ohranitev orbite ne vpliva bistveno na preživetje (18).

Na splošno ni dileme pri indikaciji za eksenteracijo orbite v primerih večje infiltracije v obočesne mišice, zrklo ali v apeks orbite. Predmet razprave ostaja ohranitev orbite pri omejeni prizadetosti orbitalne maščobe (15).

Rak nosu in obnosnih votlin s progresom v orbito, kar se običajno pojavi v napredovali fazi bolezni, negativno vpliva na celokupno preživetje in pomeni zahtevno situacijo tako za bolnika kot kirurga. Kot v večini takšnih primerov je treba (19) vsak primer obravnavati individualno; o kirurških ciljih, preživetju in pričakovanjih glede zdravljenja se je treba pogovoriti z vsakim bolnikom. Težko je doseči ravnovesje med onkološkim nadzorom bolezni in kakovostjo življenja bolnika. Pred posegom je tako nujen natančen pogovor z bolnikom in analiza glede ciljev zdravljenja. Bolniku je treba predstaviti stopnje ponovitve, preživetje, nastajajoče funkcionalne okvare, estetske deformacije in čustvene težave, ki se lahko pojavijo po kirurškem zdravljenju. Treba je dobro poznati meje med popolno kirurško resekcijo z negativnimi robovi in funkcionalnim izidom ohranjenega očesa. Adjuvantna radioterapija ima namreč škodljive učinke na oko in okoliška tkiva. Ohranjeno oko je potencialno izpostavljeno optični nevropatiji, nastanku sive mrežnice, suhemu očesu in nepravilnemu delovanju vek. Vse to pa lahko povzroči boleče, suho oko in lahko povzroči zmanjšano ali popolno izgubo vida, kar ima za posledico disfunkcionalno oko pri do 79 % bolnikov (20). Pred posegom je tako treba oceniti tveganje, med posledico, da ostane oko nefunkcionalno, in povečanim tveganjem za nepopolno resekcijo tumorja. Na podlagi histopatološke diagnoze, razširjenosti primarnega tumorja, prisotnosti tumorja v področnih bezgavkah ali oddaljenih organih in bolnikovega splošnega stanja je mogoče oblikovati dokončno terapevtsko strategijo. Ta strategija lahko vključuje kirurško resekcijo, obsevanje, kemoterapijo ali kombinacijo modalitet (3, 14, 21). Pri obsežnejših tumorjih je treba resecirati sosednje orbitalne in lateralne nosne stene ali v napredovalih primerih opraviti eksenteracijo orbite, resekcijo obnosnih votlin in disekcijo vratnih bezgavk (3, 21). Po resekciji tumorjev poskusimo opraviti rekonstrukcijo z neposrednim zapiranjem ali lokalnimi režnji, če pa to ni mogoče, je treba razmisliti o vaskulariziranem prostem režnju, da se pospeši celjenje orbite. Široka lokalna resekcija tumorja po incizijski diagnostični biopsiji je glavni način zdravljenja večine tumorjev, čeprav se glede na vrsto in stopnjo tumorja lahko uporabita tudi radioterapija in kemoterapija. Vsi bolniki zahtevajo skrbno vseživljenjsko spremljanje, saj se lahko ponovitve in metastaze pojavijo mnogo let po začetnem zdravljenju (15).

5.2.1. Vrste eksenteracije orbite

Pri načrtovanju vrste eksenteracije je pomembno upoštevati obseg bolezni, prisotnost lokalnega ali oddaljenega širjenja, možnosti rekonstrukcije in bolnikove želje.

Eksenteracije ločimo na:

- Eksenteracije z odstranitvijo vek, kjer se odstranijo vsa orbitalna mehka tkiva in veke, z obrvjo ali brez nje. To je običajno potrebno pri obsežnih malignih obolenjih vek, ki vključujejo tudi orbito.

- Eksenteracije z ohranitvijo kože in mišic vek, kjer se ohrani nekaj kože in mišic ene ali obeh vek s primarnim zaprtjem kožno-mišičnih režnjev nad orbitalno votlino, ki nastane po odstranitvi orbitalne vsebine. Ta metoda omogoča hitrejšo rehabilitacijo (22).
- Eksenteracija z ohranitvijo vek, kjer so ohranjene tarzalne plošče in veznica in se lahko uporablja za globoke tumorje. Ohranitev vek lahko omogoči pooperativno uporabo očesne proteze.

Obseg eksenteracije orbite v globino je lahko globok do apeksa orbite ali pa plitvejši, kjer pustimo 5–8 mm tkiva v globini orbite. Če je varno, lahko ohranimo tudi supraorbitalni živec.

Razširjena eksenteracija pa vključuje odstranitev vseh mehkih tkiv orbite skupaj s sosednjimi strukturami, kot so kostne stene in sosednji sinusi, ter se običajno izvaja za lokalno napredovale malignome ali rake nosu in obnosnih votlin, ki vdrejo v orbito (23).

Defekte, ki nastanejo po eksenteraciji orbite, tudi razvrščamo v »okvare tipa I«, ki so omejene na orbito, »okvare tipa II«, za katere je značilna izguba ene ali več sten orbite, »okvare tipa III«, ki prizadenejo lobanjsko dno, in »okvare tipa IV«, pri kateri je prisotna komunikacija z ustno votlino in je običajno posledica obsežnih resekcij malignih obolenj čeljusti (22).

5.2.2. Obnova eksenteracijske votline

Izbira rekonstrukcije je odvisna od vrste in obsega eksenteracije, od predlaganega adjuvantnega zdravljenja in od sposobnosti bolnika, ali lahko prenaša več rekonstruktivnih posegov. Eksenteracijsko votlino lahko pustimo, da se sama zapre z granulacijskom tkivom – tehnika laissez-faire. Odločimo se lahko in kost orbite prekrijemo s presadkom delne debeline kože, ki jo običajno pridobimo iz stegna. Če smo ohranili kožo in mišico veke, lahko votlino prekrijemo neposredno. Lahko opravimo tudi transpozicijo temporalne mišice v eksenteracijsko votlino z ali brez kožnega presadka. Tehnika je še posebej koristna pri bolnikih, pri katerih predvidevamo zgodnjo pooperativno radioterapijo (24). Temporalna mišica orbiti doda volumen, vendar povzroči deformacijo temporalne vdolbine in morebitne težave z žvečenjem (25). Uporabljamo še različne lokalne režnje, mikrovaskularne proste režnje in druge tehnike, kot so presadek kože in maščobe s trebuha (dermis fat graft) in mrežasti acelularni dermalni alogenski presadek (25).

6. Zaključki

Rak nosu in obnosnih votlin je redek, vendar ima lahko pomembne posledice za zdravje oči. Vloga okuloplastičnega kirurga presega zdravljenje le očesnih bolezni, saj zajema tudi prepoznavo in zdravljenje okoliških struktur, vključno s tumorji, ki se širijo s predela nosu in obnosnih votlin. Prepoznavanje znakov in simptomov teh malignih obolenj, razumevanje njihovega možnega vpliva na vid in očesne strukture ter tesno sodelovanje z drugimi strokovnjaki so ključni za zagotavljanje celovite oskrbe naših bolnikov. Zgodnje prepoznavanje simptomov in znakov ter pravočasna napotitev k otorinolaringologu lahko pomembno vpliva na uspešnost zdravljenja, kar osvetljuje pomen interdisciplinarnega sodelovanja pri obvladovanju teh zapletenih primerov.

Navzkrižje interesov: Avtor ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. Reyes, C.; Patel, M.; Solares, C.A. Sinonasal Malignancy and Orbital Exenteration Sparing Cancer Surgery. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base* 2020, 81, 369–375, doi:10.1055/s-0040-1713937.
2. Bracigliano, A.; Tatangelo, F.; Perri, F.; Di Lorenzo, G.; Tafuto, R.; Ottaiano, A.; Clemente, O.; Barretta, M.L.; Losito, N.S.; Santorsola, M.; et al. Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2021, 28, 2420–2438, doi:10.3390/currncol28040222.

3. Parmar, D.N.; Rose, G.E. Management of Lacrimal Sac Tumours. *Eye* 2003, 17, 599–606, doi:10.1038/sj.eye.6700516.
4. Stefanyszyn, M.A.; Hidayat, A.A.; Pe er, J.J.; Flanagan, J.C. Lacrimal Sac Tumors. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 1994, 10, 169–184, doi:10.1097/00002341-199409000-00005.
5. Qazi, Z.-U.-S.; Latif, S.; Awan, S.M. Orbital Involvement In Sinonasal Diseases. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* 2016, 28, 687–693.
6. Mastaglia, F.L.; Garlepp, M.J.; Phillips, B.A.; Zilko, P.J. Inflammatory Myopathies: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Muscle & Nerve* 2003, 27, 407–425, doi:10.1002/mus.10313.
7. Sikarwar V, Bisht RS, Kumar D, S.R. Ophthalmic Manifestations in ENT Diseases and Surgical Procedures. *IOSR J Dent Med Sci* 2013, 11, 87–92.
8. Williamson-Noble, F.A. Diseases of the Orbit and Its Contents, Secondary to Pathological Conditions of the Nose and Paranasal Sinuses. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1954, 15, 46–64.
9. Sinha, V.; Bhardwaj, D.; George, A.; Memon, R.A. Proptosis through Eyes of E.N.T. Surgeon. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2005, 57, 207–209, doi:10.1007/BF03008015.
10. Benites, G.; Urbančič, J.; Bardales, C.; Vozel, D. Sinonasal Orbital Apex Syndrome, Horner Syndrome and Pterygopalatine Fossa Infection: A Case Report and Mini-Review. *Life* 2023, 13, 1658, doi:10.3390/life13081658.
11. Kline, L.B. The Tolosa-Hunt Syndrome. *Survey of Ophthalmology* 1982, 27, 79–95, doi:10.1016/0039-6257(82)90190-4.
12. Yeh, S.; Foroozan, R. Orbital Apex Syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004, 15, 490–498, doi:10.1097/01.icu.0000144387.12739.9c.
13. Kumar, V.A.; Esmaeli, B.; Ahmed, S.; Gogia, B.; Debnam, J.M.; Ginsberg, L.E. Imaging Features of Malignant Lacrimal Sac and Nasolacrimal Duct Tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2016, 37, 2134–2137, doi:10.3174/ajnr.A4882.
14. Ramberg, I.; Toft, P.B.; Heegaard, S. Carcinomas of the Lacrimal Drainage System. *Survey of Ophthalmology* 2020, 65, 691–707, doi:10.1016/j.survophthal.2020.04.001.
15. Reyes, C.; Patel, M.; Solares, C.A. Sinonasal Malignancy and Orbital Exenteration Sparing Cancer Surgery. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base* 2020, 81, 369–375, doi:10.1055/s-0040-1713937.
16. Wu, X.; Tang, P.; Qi, Y. Management of the Orbital Contents in Radical Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. *Chinese medical journal* 1995, 108, 123–125.
17. Carrau, R.L.; Segas, J.; Nuss, D.W.; Snyderman, C.H.; Janecka, I.P.; Myers, E.N.; D'Amico, F.; Johnson, J.T. Squamous Cell Carcinoma of the Sinonasal Tract Invading the Orbit. *The Laryngoscope* 1999, 109, 230–235, doi:10.1097/00005537-199902000-00012.
18. Lund, V.J.; Howard, D.J.; Wei, W.I.; Cheesman, A.D. Craniofacial Resection for Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses—A 17-Year Experience. *Head & Neck* 1998, 20, 97–105, doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199803)20:2<97::AID-HED1>3.0.CO;2-Y.
19. Trief, D.; Gray, S.T.; Jakobiec, F.A.; Durand, M.L.; Fay, A.; Freitag, S.K.; Lee, N.G.; Lefebvre, D.R.; Holbrook, E.; Bleier, B.; et al. Invasive Fungal Disease of the Sinus and Orbit: A Comparison between Mucormycosis and Aspergillus. *British Journal of Ophthalmology* 2016, 100, 184–188, doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306945.
20. Jiang, G.L.; Tucker, S.L.; Guttenberger, R.; Peters, L.J.; Morrison, W.H.; Garden, A.S.; Ha, C.S.; Ang, K.K. Radiation-Induced Injury to the Visual Pathway. *Radiotherapy and Oncology* 1994, 30, 17–25, doi:10.1016/0167-8140(94)90005-1.
21. Yamini Krishna, S.E.C. Lacrimal Sac Tumors — A Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2017, doi:10.22608/APO.201713.

22. Jayaprakasam, A.; Vahdani, K.; Rose, G.E.; Saleh, G.M.; Hussain, B.; Verity, D.H.; Collin, J.R.O. Rapid Rehabilitation With Skin-Muscle Sparing Orbital Exenteration: A Single-Center Series. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2021, 37, 51–54, doi:10.1097/IOP.0000000000001677.
23. Sugawara, T.; Aoyagi, M.; Ogishima, T.; Kawano, Y.; Tamaki, M.; Yano, T.; Tsunoda, A.; Ohno, K.; Maehara, T.; Kishimoto, S. Extended Orbital Exenteration for Sinonasal Malignancy with Orbital Apex Extension: Surgical Technique and Clinical Analysis. *Journal of Neurosurgery* 2015, 123, 52–58, doi:10.3171/2014.9.JNS141256.
24. Wirth-Welle, R.; Chaloupka, K. Frühe Chirurgische Rehabilitation Durch Modifizierte Orbitale Exenteration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2013, 230, 380–384, doi:10.1055/s-0032-1328378.
25. Levin, P.S.; Dutton, J.J. A 20-Year Series of Orbital Exenteration. *American Journal of Ophthalmology* 1991, 112, 496–501, doi:10.1016/S0002-9394(14)76848-5.
26. Reyes, C.; Patel, M.; Solares, C.A. Sinonasal Malignancy and Orbital Exenteration Sparing Cancer Surgery. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base* 2020, 81, 369–375, doi:10.1055/s-0040-1713937.
27. Bracigliano, A.; Tatangelo, F.; Perri, F.; Di Lorenzo, G.; Tafuto, R.; Ottaiano, A.; Clemente, O.; Barretta, M.L.; Losito, N.S.; Santorsola, M.; et al. Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2021, 28, 2420–2438, doi:10.3390/curroncol28040222.
28. Parmar, D.N.; Rose, G.E. Management of Lacrimal Sac Tumours. *Eye* 2003, 17, 599–606, doi:10.1038/sj.eye.6700516.
29. Stefanyszyn, M.A.; Hidayat, A.A.; Pe er, J.J.; Flanagan, J.C. Lacrimal Sac Tumors. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 1994, 10, 169–184, doi:10.1097/00002341-199409000-00005.
30. Qazi, Z.-U.-S.; Latif, S.; Awan, S.M. Orbital Involvement In Sinonasal Diseases. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* 2016, 28, 687–693.
31. Mastaglia, F.L.; Garlepp, M.J.; Phillips, B.A.; Zilko, P.J. Inflammatory Myopathies: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Muscle & Nerve* 2003, 27, 407–425, doi:10.1002/mus.10313.
32. Sikarwar V, Bisht RS, Kumar D, S.R. Ophthalmic Manifestations in ENT Diseases and Surgical Procedures. *IOSR J Dent Med Sci* 2013, 11, 87–92.
33. Williamson-Noble, F.A. Diseases of the Orbit and Its Contents, Secondary to Pathological Conditions of the Nose and Paranasal Sinuses. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1954, 15, 46–64.
34. Sinha, V.; Bhardwaj, D.; George, A.; Memon, R.A. Proptosis through Eyes of E.N.T. Surgeon. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2005, 57, 207–209, doi:10.1007/BF03008015.
35. Benites, G.; Urbančič, J.; Bardales, C.; Vozel, D. Sinonasal Orbital Apex Syndrome, Horner Syndrome and Pterygopalatine Fossa Infection: A Case Report and Mini-Review. *Life* 2023, 13, 1658, doi:10.3390/life13081658.
36. Kline, L.B. The Tolosa-Hunt Syndrome. *Survey of Ophthalmology* 1982, 27, 79–95, doi:10.1016/0039-6257(82)90190-4.
37. Yeh, S.; Foroozan, R. Orbital Apex Syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004, 15, 490–498, doi:10.1097/01.icu.0000144387.12739.9c.
38. Kumar, V.A.; Esmaeli, B.; Ahmed, S.; Gogia, B.; Debnam, J.M.; Ginsberg, L.E. Imaging Features of Malignant Lacrimal Sac and Nasolacrimal Duct Tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2016, 37, 2134–2137, doi:10.3174/ajnr.A4882.
39. Ramberg, I.; Toft, P.B.; Heegaard, S. Carcinomas of the Lacrimal Drainage System. *Survey of Ophthalmology* 2020, 65, 691–707, doi:10.1016/j.survophthal.2020.04.001.

40. Reyes, C.; Patel, M.; Solares, C.A. Sinonasal Malignancy and Orbital Exenteration Sparing Cancer Surgery. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base* 2020, 81, 369–375, doi:10.1055/s-0040-1713937.
41. Wu, X.; Tang, P.; Qi, Y. Management of the Orbital Contents in Radical Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. *Chinese medical journal* 1995, 108, 123–125.
42. Carrau, R.L.; Segas, J.; Nuss, D.W.; Snyderman, C.H.; Janecka, I.P.; Myers, E.N.; D'Amico, F.; Johnson, J.T. Squamous Cell Carcinoma of the Sinonasal Tract Invading the Orbit. *The Laryngoscope* 1999, 109, 230–235, doi:10.1097/00005537-199902000-00012.
43. Lund, V.J.; Howard, D.J.; Wei, W.I.; Cheesman, A.D. Craniofacial Resection for Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses—A 17-Year Experience. *Head & Neck* 1998, 20, 97–105, doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199803)20:2<97::AID-HED1>3.0.CO;2-Y.
44. Trief, D.; Gray, S.T.; Jakobiec, F.A.; Durand, M.L.; Fay, A.; Freitag, S.K.; Lee, N.G.; Lefebvre, D.R.; Holbrook, E.; Bleier, B.; et al. Invasive Fungal Disease of the Sinus and Orbit: A Comparison between Mucormycosis and Aspergillus. *British Journal of Ophthalmology* 2016, 100, 184–188, doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306945.
45. Jiang, G.L.; Tucker, S.L.; Guttenberger, R.; Peters, L.J.; Morrison, W.H.; Garden, A.S.; Ha, C.S.; Ang, K.K. Radiation-Induced Injury to the Visual Pathway. *Radiotherapy and Oncology* 1994, 30, 17–25, doi:10.1016/0167-8140(94)90005-1.
46. Yamini Krishna, S.E.C. Lacrimal Sac Tumors — A Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2017, doi:10.22608/APO.201713.
47. Jayaprakasam, A.; Vahdani, K.; Rose, G.E.; Saleh, G.M.; Hussain, B.; Verity, D.H.; Collin, J.R.O. Rapid Rehabilitation With Skin-Muscle Sparing Orbital Exenteration: A Single-Center Series. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2021, 37, 51–54, doi:10.1097/IOP.0000000000001677.
48. Sugawara, T.; Aoyagi, M.; Ogishima, T.; Kawano, Y.; Tamaki, M.; Yano, T.; Tsunoda, A.; Ohno, K.; Maehara, T.; Kishimoto, S. Extended Orbital Exenteration for Sinonasal Malignancy with Orbital Apex Extension: Surgical Technique and Clinical Analysis. *Journal of Neurosurgery* 2015, 123, 52–58, doi:10.3171/2014.9.JNS141256.
49. Wirth-Welle, R.; Chaloupka, K. Frühe Chirurgische Rehabilitation Durch Modifizierte Orbitale Exenteration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2013, 230, 380–384, doi:10.1055/s-0032-1328378.
50. Levin, P.S.; Dutton, J.J. A 20-Year Series of Orbital Exenteration. *American Journal of Ophthalmology* 1991, 112, 496–501, doi:10.1016/S0002-9394(14)76848-5.

Povzetek raziskave

Rak nosu in obnosnih votlin: preliminarna analiza izkušenj kirurške obravnave

Research summary

Sinonasal cancer: a preliminary analysis of the surgical management experience

Domen Vozel^{1,2,*}, Jure Urbančič^{1,2}

¹ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

* Vodilni avtor: Domen Vozel; domen.vozel@kclj.si

Izvleček:

Uvod: Rak nosu in obnosnih votlin (RNOV) spada med redke oblike tumorjev, saj je takšnih le 5 % vseh tumorjev glave in vratu. Letna incidenca tega raka je 0,4-1 na 100 tisoč prebivalcev. Namen te raziskave je prospektivno pregledati podatke o bolnikih z RNOV. Metode: Raziskavo je odobril KME (št. 0120-498/2020-4, 18. 1. 2021) in je objavljena v registru kliničnih raziskav (www.clinicaltrials.gov, št. NCT05607888). Prospektivno zbiranje podatkov se je začelo 1. januarja 2022, raziskava pa še poteka, zato se podatki še zbirajo. Za namen te raziskave so bili analizirani preliminarni podatki med 1. januarjem 2022 in 1. novembrom 2024. To pomeni, da so bili analizirani bolniki, ki so bili v tem obdobju kirurško zdravljeni zaradi RNOV na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana. Vključitvena merila so bila: patohistološka diagnoza raka, lokalizacija raka v nosu in obnosnih votlinah in zamejenost raka lokalno ali lokoregionalno (tj. bolezen M0). RNOV je bil določen z uporabo različnih klasifikacij glede na patohistološki tip in lokalizacijo raka. Za karcinome, mehko tkivne sarkome in sluznični melanom glave in vratu smo uporabili 8. izdajo klasifikacije TNM, za olfaktorni nevroblastom Kadishevo klasifikacijo in modificirano klasifikacijo TNM Dulguerov-Calcaterra in za rak nosnega preddvora klasifikacijo po Wangu. Zanimali so nas čas od začetka pojava simptomov, ki bi jih lahko pripisali RNOV, do prvega pregleda pri otorinolaringologu (t1), čas od začetka pojava simptomov v povezavi z rakom do postavitve patohistološke diagnoze raka (t2), čas od prvega pregleda pri otorinolaringologu do postavitve diagnoze raka (t3), način zdravljenja raka, tip kirurške tehnike in radikalnost resekcije raka. Rezultati: Analizirali smo 30 bolnikov oziroma primerov; 18 moških (40 %) in 12 žensk (60 %) s povprečno starostjo $68,3 \pm 11,0$ let (moški $66 \pm 11,4$ leta; ženske $71,7 \pm 12,5$ leta) brez statistično značilne razlike v starosti med spoloma ($p = 0,213$). Mediani t1 je bil 92 dni (razpon 1835 dni), mediani t2 210 dni (razpon 10817 dni) in mediani t3 15 dni (razpon 11524 dni). RNOV je bil lociran pri 18 (60 %) v nosu in etmoidalnem sinusu, pri 8 (26,7 %) v nosnem preddvoru in pri 4 (13,3 %) v maksilarnem sinusu. 15 bolnikov (50 %) je zbolelo zaradi ploščatoceličnega karcinoma, 6 (20 %) zaradi adenokarcinoma, po 3 (10 %) zaradi sluzničnega melanoma in olfaktornega nevroblastoma in po 1 (3,3 %) zaradi porokarcinoma, sinonazalnega nediferenciranega karcinoma in hondrosarkoma. Rak je bil lokalno omejen (tj. T1 in T2) pri 11 (36,7 %) bolnikih in lokalno napredoval (T3 in T4) pri 19 (63,3 %) bolnikih. Rak se je regionalno razširil v vratne bezgavke pri enem bolniku (3,3 %). 14 (46,7 %) bolnikov je bilo zdravljenih z operacijo in adjuvantno

radioterapijo, 9 (30 %) z operacijo, 3 (10 %) z rešilno operacijo (tj. po neuspehu nekirurških načinov zdravljenja) in po 2 (6,7 %) vsak z operacijo in adjuvantno radio-kemoterapijo ali neoadjuvantno kemoterapijo, operacijo in adjuvantno radioterapijo. Kirurška tehnika je bil pri 17 (56,7 %) bolnikih endoskopska, pri 11 (36,7 %) odprta in pri 2 (6,7 %) kombinirana. Pri 22 bolnikih (73,3 %) je bila resekcija R0, pri 6 (20 %) R1 in pri 2 (6,7 %) R2. Resekcija R2 je bila opravljena pri bolnici s sinonazalnim nediferenciranim karcinomom maksilarnega sinusa zaradi intraoperativno večjega obsega raka, kot je bilo ugotovljeno radiološko, ter pri bolniku, ki je zavračal eksenteracijo orbite, ki bi bila potrebna zaradi vraščanja raka maksilarnega sinusa v dno orbite. Diskusija: RNOV je redka bolezen. Glede na opravljeno analizo in upoštevajoč letno incidenco je bila na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo verjetno opravljena večina operacij RNOV. Natančnejše podatke o RNOV bo razkrila dokončna analiza v prihodnjih letih, ki bo opravljena za daljše časovno obdobje.

Ključne besede: sinonazalni rak, endoskopija, otorinolaringologija, nosni polipi, epistaksa

Abstract:

Background: Sinonasal cancer are rare, accounting for only 5% of all head and neck tumours. The annual incidence of this cancer is 0.4-1 per 100 000 population. The aim of this study is to prospectively analyse data on patients with sinonasal cancer. Methods: The study is approved by the NMEC (No. 0120-498/2020-4, 18.1.2021) and registered in the Clinical Trials Registry (www.clinicaltrials.gov, No. NCT05607888). Prospective data collection started on 1.1.2022. The study is still ongoing; therefore, data are still being collected. For this study, prospective data between 1.1.2022 and 1.11.2024 were analysed. This means that patients who underwent surgical treatment for sinonasal cancer at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, UKC Ljubljana during this period were analysed. Inclusion criteria were: pathohistological diagnosis of cancer, localisation of cancer in the sinonasal region and cancer confined locally or locoregionally (i.e. M0 disease). Sinonasal cancer was classified using different classifications according to the pathohistological type and localisation of cancer. The 8th edition of the TNM classification was used for carcinomas, soft tissue sarcomas and mucosal melanoma of the head and neck, the Kadish classification and the modified Dulguerov-Calcaterra TNM classification were used for olfactory neuroblastoma and the Wang classification was used for nasal vestibule cancer. We were interested in the time from the onset of symptoms attributable to sinonasal cancer to the first examination by an otorhinolaryngologist (t1), the time from the onset of cancer-related symptoms to the pathohistological diagnosis of cancer (t2), the time from the first examination by an otorhinolaryngologist to the diagnosis of cancer (t3), the method of cancer treatment, the type of surgical technique and the radicality of cancer resection. Results: 30 patients or cases were analysed; 18 males (40%) and 12 females (60%) with a mean age of 68.3 ± 11.0 years (males 66 ± 11.4 years; females 71.7 ± 12.5 years), with no statistically significant difference in age between genders ($p = 0.213$). Median t1 was 92 days (range 1835 days), median t2 210 days (range 10817 days) and median t3 15 days (range 11524 days). Cancer was located in 18 (60%) in the nose and ethmoidal sinus, in 8 (26.7%) in the nasal vestibule and in 4 (13.3%) in the maxillary sinus. Fifteen patients (50%) had squamous cell carcinoma, six (20%) adenocarcinoma, three (10%) each mucosal melanoma and olfactory neuroblastoma, and one (3.3%) each

porocarcinoma, sinonasal undifferentiated carcinoma and chondrosarcoma. Cancer was locally confined (i.e. T1 and T2) in 11 (36.7%) patients and locally advanced (T3 and T4) in 19 (63.3%) patients. The cancer was regionally spread to the cervical lymph nodes in 1 patient (3.3%). 14 (46.7%) patients were treated with surgery and adjuvant radiotherapy, 9 (30%) with surgery, 3 (10%) with salvage surgery (i.e. after failure of non-surgical treatment modalities) and 2 (6.7%) each with surgery and adjuvant radiochemotherapy or neoadjuvant chemotherapy, surgery and adjuvant radiotherapy. The surgical technique was endoscopic in 17 (56.7%) patients, open in 11 (36.7%) and combined in 2 (6.7%). Resection was R0 in 22 patients (73.3%), R1 in 6 (20%) and R2 in 2 (6.7%). R2 resection was performed in a patient with sinonasal undifferentiated maxillary sinus carcinoma due to an intraoperatively larger extent of cancer than radiologically evaluated and in a patient who refused orbital exenteration, which would have been necessary due to the ingrowth of maxillary sinus cancer into the orbital floor. Discussion: Sinonasal cancer is a rare disease. According to the analysis performed and considering the annual incidence of sinonasal cancer, the majority of sinonasal cancer operations were probably performed at the Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, UMC Ljubljana. More precise data on sinonasal cancer will be revealed by a definitive analysis over a longer period in the coming years.

Keywords: Sinonasal cancer; Endoscopy; Otolaryngology; Nasal polyps, Epistaxis

Predstavitev primera

Lokoregionalno napredovali adenoidnocistični karcinom, zdravljjen z obsevanjem

Case report

Locoregionally advanced adenoid cystic carcinoma treated with radiotherapy: a case report

Gaber Plavc^{1,2}

¹ Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
gplavc@onko-i.si

Izvleček:

V članku je prikazan primer mladega (< 40 let) bolnika z lokoregionalno napredovalim adenoidnocističnim karcinomom maksilarnega sinusa, izhodiščnega stadija cT4b N3b M0, ki je bil zdravljjen z definitivnim obsevanjem s kombinacijo visokoenergijskih fotonov in ogljikovih ionov. Slikovna diagnostika z magnetno resonanco in PET/CT po zaključenem zdravljenju je pokazala popoln odgovor lokoregionalno, a progres v prsnem košu. Od poznih neželenih učinkov obsevanja je navajal predvsem spremembo okusa. Zdravljenje ob progresu je nadaljeval s kemoterapijo po shemi ciklofosfamid/doksorubicin in cisplatin, po čemer je prišlo do mešanega odgovora z regresom pljučnih zasevkov in s progresom predvsem v frontalni kosti in manubriumu sternuma. Mesti največjega progressa sta bili obsevani s paliativnim namenom s klinično izrazitim regresom. Trenutno še prejema sistemsko kemoterapijo. Prikazani primer potrjuje neugodno prognozo močno napredovalih adenoidnocističnih karcinomov in hkrati osvetljuje mesto radioterapije pri zdravljenju te bolezni.

Ključne besede: adenoidnocistični karcinom, radioterapija, ogljikovi ioni, zasevki, kemoterapija

Abstract:

This article presents a case of a young patient (<40 years old) with locoregionally advanced adenoid cystic carcinoma of the maxillary sinus, initially staged as cT4b N3b M0. The patient was treated with definitive radiotherapy using a combination of high-energy photons and carbon ions. Post-treatment imaging with magnetic resonance imaging (MRI) and PET/CT demonstrated a complete locoregional response but revealed progression in the thoracic region. Among late adverse effects of radiotherapy, the patient reported taste alteration as the most bothersome. The treatment was continued with chemotherapy following a cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin regimen, resulting in a mixed response: regression of pulmonary metastases but progression predominantly in the frontal bone and manubrium sterni. The sites of greatest progression were treated with palliative radiotherapy, leading to marked clinical regression. The patient is currently receiving systemic chemotherapy. This case highlights the poor prognosis associated with advanced adenoid cystic carcinoma while emphasizing the role of radiotherapy in its management.

Keywords: Adenoid Cystic Carcinoma, Radiotherapy, Carbon Ion, Metastasis, Chemotherapy

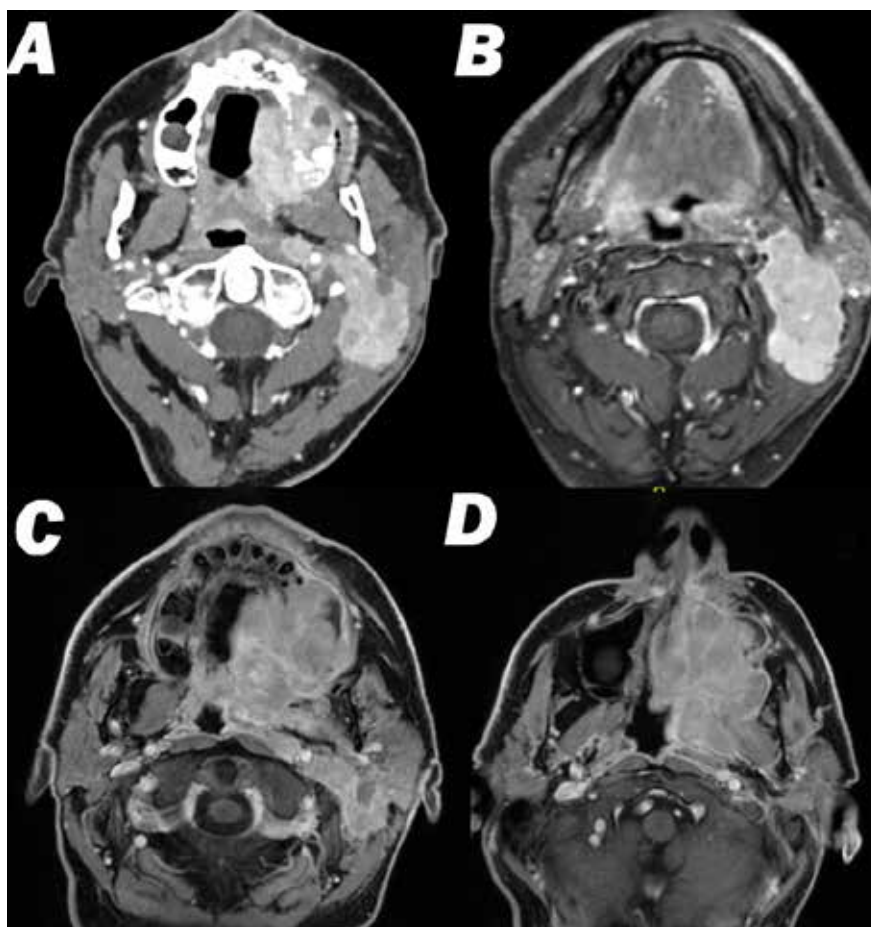
1. Uvod

Adenoidnocistični karcinom (ACC) je redka agresivna neoplazma glave in vratu, pri kateri je pogost počasen, a vztrajen kliničen potek. Kljub dobrim odgovorom na začetno agresivno lokoregionalno zdravljenje med sledenjem bolezni pogosto napreduje z oddaljenimi zasevki. Če je izvedljivo, je optimalno izhodiščno zdravljenje običajno kirurgija, ki ji sledi pooperativna radioterapija. V prispevku je prikazan primer lokoregionalno agresivnega ACC maksilarnega sinusa, ki je bil zdravljen z obsevanjem v kombinaciji s fotoni in ogljikovimi ioni, pri čemer je kljub popolnemu odgovoru lokoregionalno prišlo do progressa bolezni z oddaljenimi zasevki. Kljub napredovanju tehnik zdravljenja ostajata obravnava teh bolnikov in njihova dolgoročna prognoza velik izziv (1).

2. Predstavitev primera

2.1. Diagnoza

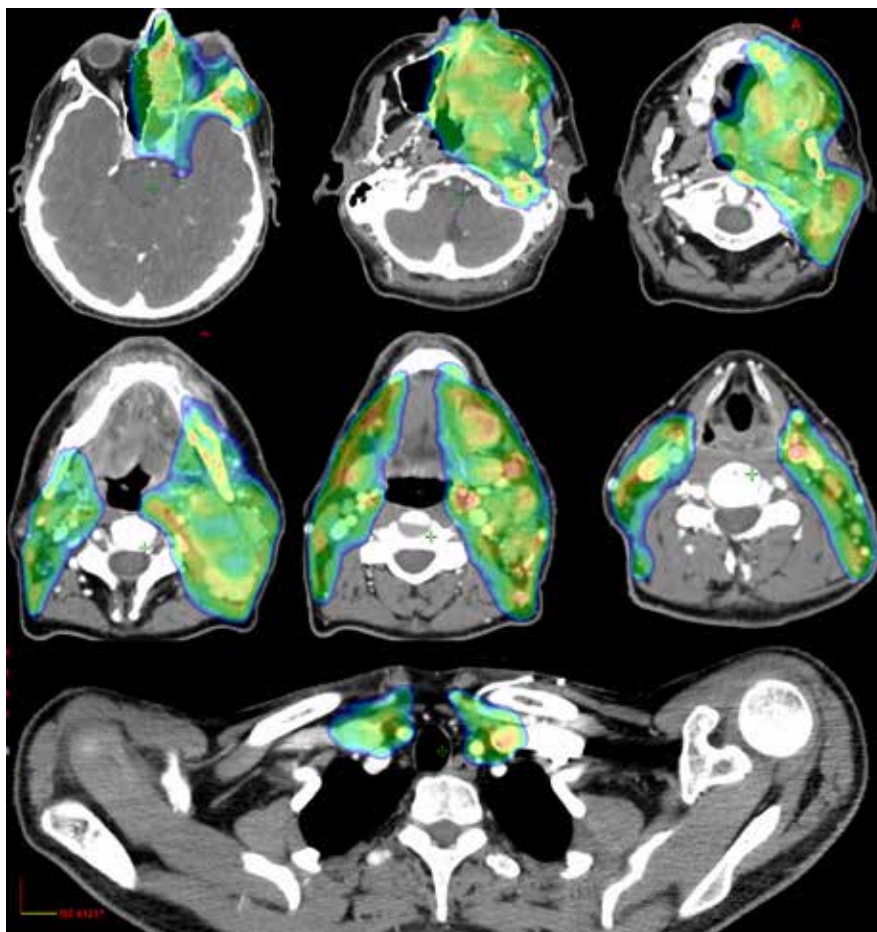
Mlajši bolnik (< 40 let), nekdanji kadilec, brez znanih pridruženih bolezni, v odlični splošni kondiciji je obiskal urgentni center zaradi nekajdnevne otekline obraza in zatrdline na vratu (dan 0, d0). Sprva je bil zdravljen s kortikosteroidom, analgetikom in antibiotikom ob sumu na parotitis. Tri tedne kasneje je bila ob obisku otorinolaringološke (ORL) ambulate odrejena slikovna diagnostika. Računalniška tomografija (CT) mesec dni od d0 je pokazala večji tumor levega maksilarnega sinusa in nosnih votlin s preraščanjem v okolne strukture ter patološke bezgavke na vratu levo. Z ultrazvokom abdomna in CT prsnega koša so bili izključeni oddaljeni zasevki. Z magnetno resonanco (MR) glave in vratu, ki je bila opravljena 6 tednov po d0, je bil radiološko tumor opredeljen kot rT4b N2a (slika 1). Obenem je bila opravljena prva biopsija bezgavke pod levim ušesom, ki je pokazala slabo diferenciran karcinom, po mnenju patologa bi lahko šlo za sinonazalni nediferenciran karcinom (SNUC). Ponovna biopsija po nekaj dneh je bila nediyagnostična. Dobra dva meseca po d0 je multidisciplinarni konzilij za lobanjsko bazo zaključil, da je v ob potrjenem SNUC indicirana sistemska terapija. Dva tedna kasneje se je ORL-onkološki (ORL-ONKO) konzilij s predlaganim strinjal. Bolnik je opravil prvi pregled v ambulantni internisti onkologa skoraj tri mesece po d0. Dodatne molekularne genetske preiskave so sočasno dokazale fuzijo MYB::NFIB, kar je nakazovalo na diagnozo adenoidnocističnega karcinoma glede na morfološko sliko visokega gradusa s solidnim vzorcem rasti. Glede na spremenjeno diagnozo je bil bolnik ponovno obravnavan na konziliju ORL-ONKO tri mesece po d0, ki je povzel, da je radikalna operacija sicer mutilantna, a možna in je s pooperativno radioterapijo (RT) najučinkovitejši način zdravljenja. Kot drugi, manj učinkovit način zdravljenja je bila bolniku predstavljena operacija za zmanjšanje tumorja (debulking) ter kasnejša RT. In kot tretji, najmanj učinkovit način zdravljenja, je bila predstavljena definitivna RT. V tem času je bolnik ponovno opravil CT obnosnih votlin in vratu, ki je pokazal progres regionalno in obsežen progres lokalno, predvsem proti epifarinksu in z novo destrukcijo zigomatične kosti. Multidisciplinarni konzilij je 13 tednov po d0 bolezen opredelil kot radikalno neresektabilno in predlagal obsevanje s protoni. Zaradi dolgega časovnega intervala od zamejitvenih preiskav je bilo te treba ponoviti, tako da je bolnik opravil preiskavo PET/CT 15 tednov po d0, ki je potrdila odsotnost oddaljenih zasevkov.



Slika 1. Izhodiščno stanje bolezni. A: CT kaže destruktivno in infiltrativno rastoč adenoidnocistični karcinom levega maksilarnega sinusa cT4b N3b M0, ki je preraščal pterigopalatino kotanjo, maksilo in verjetno vraščal v levo orbito (ni prikazano). Ob tem so bile vidne številne, do 57 mm velike patološke bezgavke na vratu ipsilateralno, ki so segale kranialno do lobanjske baze. B–D: posnetki magnetne resonance.

2.2. Primarno zdravljenje

Glede na obseg bolezni, ki ga je pokazala zadnja preiskava, je bilo po mnenju centra za obsevanje raka s protoni in ogljikovimi ioni v tujini izvedljivo le obsevanje s kombinacijo fotonских žarkov in ogljikovih ionov. Bolnik se je tako 18 tednov po d0 začel zdraviti z megavoltnimi fotoni na Onkološkem inštitutu Ljubljana, pri čemer je prejel 50 Gy v 25 frakcijah na območju primarnega tumorja in vratnih bezgavk bilateralno (slika 2). Zadnjo frakcijo obsevanja od osmih z ogljikovimi ioni v tujini (celokupna radiobiološka učinkovitost 24 Gy) je prejel 25 tednov po d0. Preiskavi MR in PET/CT, opravljeni tri oziroma štiri mesece po koncu zdravljenja, sta pokazali popoln odgovor lokoregionalno, a progres z zasevki v pljučih, mediastinumu in v prsnici.



Slika 2. Obseg obsevalnih polj z megavoltnimi fotoni. Z barvami je prikazan obseg obsevalnih polj, ki so bila obsevana na Onkološkem inštitutu Ljubljana z megavoltnimi fotoni in zajemajo tako mesto primarnega tumorja kot patološke bezgavke in elektivno obsevane bezgavčne lože. Volumni, ki so bili v tujini obsevani z ogljikovimi ioni, niso prikazani.

2.3. Zdravljenje ob progresu bolezni

Ob progresu je bila v skladu z mednarodnimi priporočili in glede na mnenje multidisciplinarnega konzilija pri bolniku 44 tednov po d0 in 18 tednov po zaključku RT uvedena kemoterapija po shemi ciklofosfamid, doksorubicin in cisplatin (CAP). Po treh mesecih sta bila opravljeni preiskavi MR in PET/CT, ki sta pokazali mešan odgovor z najbolj izrazitim progresom v manubriumu sternuma in v frontalni kosti z rastjo intrakranialno. Obe mesti sta bili paliativno obsevani s 30 Gy v 10 frakcijah. Že teden po koncu obsevanja je bil klinično ugotovljen dober odgovor. Bolnik je nadaljeval kemoterapijo po shemi CAP, ki jo prejema že 19. teden.

3. Razprava

V besedilu je bila predstavljena zahtevnost postavitve diagnoze in izbire najustreznejšega zdravljenja na kliničnem primeru lokoregionalno napredovalega ACC maksilarnega sinusa. Kljub objektivno uspešni lokoregionalni terapiji je pri bolniku ACC visokega gradusa razmeroma hitro napredoval z razvojem oddaljenih zasevkov.

V primeru operabilne lokoregionalne bolezni je pri ACC indicirano kirurško zdravljenje, ki mu sledi RT. Manjše raziskave in analize potrjujejo predstavljeni uspešnosti RT in jo predstavijo kot učinkovito alternativo (2, 3).

Pogosto so ACC počasi rastoči tumorji in se kot taki slabo odzovejo na kemoterapijo. Poleg te je bilo v raziskavah preizkušenih več vrst tarčnih zdravil z na žalost podobno slabimi odgovori. Tako je tudi v primeru oddaljenega razsoja ACC priporočena lokalna terapija zasevkov, če je izvedljiva, sicer pa je indicirana vključitev v prospektivne raziskave novih zdravil (5).

Navzkrižje interesov: Avtor ne navaja navzkrižja interesov.

Reference

1. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncology*. 2015;51(7):652–61.
2. Mizoguchi N, Kano K, Shima S, Tsuchida K, Takakusagi Y, Serizawa I, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Definitive and Postoperative Radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: Can Definitive Radiotherapy Be a Treatment Option? *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 2;13(21):5507.
3. Lee TH, Jang BS, Kim JH, Wu HG, Seo YS, Oh SH, et al. Definitive Radiotherapy and Postoperative Radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma in the Head and Neck: A Propensity Score Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2019 Sep 1;105(1):E376–7.
4. Augustin E, Holtzman AL, Dagan R, Bryant CM, Indelicato DJ, Morris CG, et al. Long-Term Outcomes Following Definitive or Adjuvant Proton Radiotherapy for Adenoid Cystic Carcinoma. *International Journal of Particle Therapy*. 2024 Mar 1;11:100008.
5. Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):620–7.

Pregledni članek/raziskovalni članek/predstavitev primera

Rak z izgubo gena SMARCB1 (SNUC)

Review/Research article/Case report

SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma

Nina Privšek^{1,2,3,*}, Cvetka Grašič Kuhar^{3,4}

¹ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

⁴ Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

* Vodilni avtor: Nina Privšek; nprivsek@onko-i.si

Izvleček:

Sinonazalni karcinom z izgubo gena SMARCB1 je redek in agresiven malignom. Zanj je značilna izguba gena SMARCB1, ki kodira protein, ki je ključna sestavina kompleksa SWI/SNF za remodeliranje kromatina. Bolezen se pojavlja pri odraslih in starostnikih z enakovredno prizadetostjo obeh spolov. Ob diagnozi je bolezen običajno že lokoregionalno napredovala in ima slabo prognozo. Z ozirom na njeno redkost so podatki o terapevtskih strategijah skopi. Zdravljenje temelji na multimodalnem pristopu, vključujoč radikalno operacijo, (kemo)radioterapijo in kemoterapevtsko zdravljenje, čeprav priporočil glede najboljšega vrstnega reda ni. Kljub multimodalnemu zdravljenju se bolezen pogosto ponovi lokalno ali sistemsko, kar kliče po potrebi zgodnejše postavitev diagnoze in izboljšave trenutnih terapevtskih strategij. V prispevku predstavljamo primer bolnice s sinonazalnim karcinomom z izgubo gena SMARCB1, ki smo jo zdravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ključne besede: sinonazalni karcinom, izguba gena SMARCB1, sinonazalni karcinom s pomanjkljivim kompleksom SWI/SNF, nediferenciran sinonazalni karcinom

Abstract:

SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma represents a rare and aggressive malignancy characterized by the loss of the SMARCB1 gene, coding a protein crucial for the SWI/SNF chromatin remodeling complex. This carcinoma occurs in adulthood and old age and affects both sexes equally. It typically presents at advanced stages, often with locoregional progression, and has a poor prognosis. Given its rarity, data on therapeutic strategies are scarce. The multimodal treatment approach is usually used, combining radical surgery, chemotherapy, and radiotherapy, although the best treatment order is unknown. Despite extensive multimodal treatment, the carcinoma often recurs locally or systemically, which calls for earlier diagnosis and improvement of current therapeutic strategies. In this paper, we present a case of a patient with SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma who was treated at the Institute of Oncology Ljubljana.

Keywords: Sinonasal carcinoma, SMARCB1 gene deficiency, SWI/SNF complex-deficient sinonasal carcinoma, sinonasal undifferentiated carcinoma

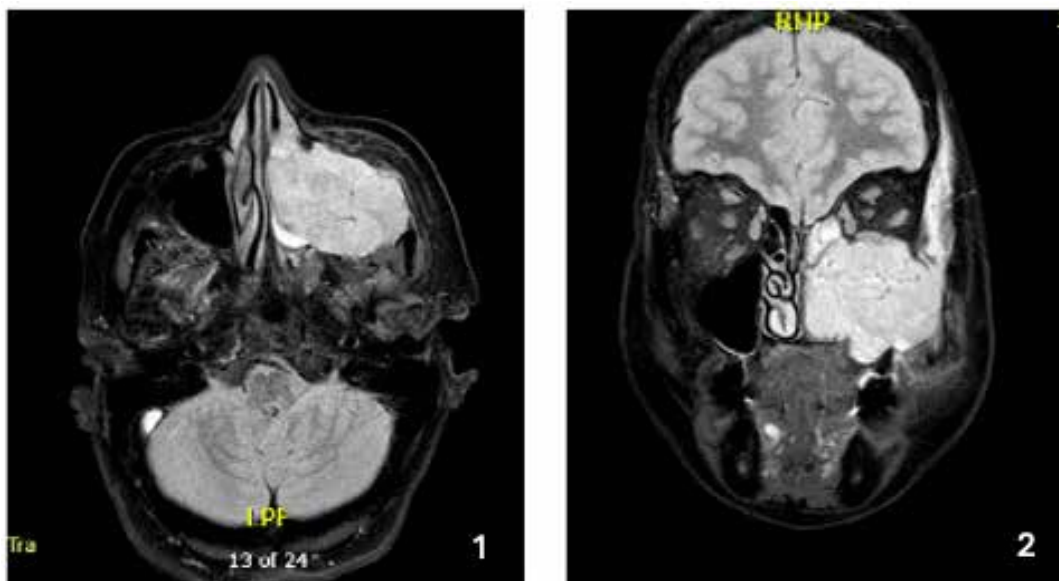
1. Uvod

Nediferencirani sinonazalni karcinomi (angl. sinonasal undifferentiated carcinoma – SNUC) je diagnostični in terapevtski izziv. V to skupino uvrščamo monomorfne slabo diferencirane tumorje visokega gradusa in epiteljskega izvora, ki vzniknejo v poteku sinonazalnega trakta in jih na podlagi izraženih značilnosti ne moremo uvrstiti v drugo natančneje opredeljeno skupino (1). Z napredkom molekularne diagnostike so znotraj skupine SNUC prepoznali podskupino tumorjev z enakimi molekularnogenetskimi spremembami in jo poimenovali sinonazalni karcinom s pomanjkljivim kompleksom SWI/SNF (angl. SWI/SNF complex-deficient sinonasal carcinoma). Danes je ta skupina v 5. klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) tumorjev glave in vratu prepoznana kot samostojna entiteta, v katero uvrščamo sinonazalne karcinome z izgubo gena SMARCB1 in SMARCA4, kar zajema približno 3–20 % karcinomov, predhodno klasificiranih kot SNUC (1, 2).

Sinonazalni karcinom z izgubo gena SMARCB1 je redek in zelo (lokalno) agresiven malignom, ki nastane z bialelno inaktivacijo gena SMARCB1. Večina opisanih primerov je sporadičnih. Gre za mikrosatelitno stabilen (MSI-S) tumor z majhnim tumorskim bremenom (TMB) (3). Mutacije v genu SMARCB1 so bile poleg sinonazalnega karcinoma kot vzročne opisane tudi pri nekaterih drugih rakih, in sicer rabdoidnemu tumorju, meduloblastomu, epiteloidnemu sarkomu, ledvičnemu medularnemu karcinomu, kribriiformnemu nevroepitelijskemu tumorju in slabo diferenciranemu hordomu (4, 5). V nadaljevanju prispevka predstavljamo bolnico s sinonazalnim karcinomom z izgubo gena SMARCB1, ki jo zdravimo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL).

2. Prikaz primera

Dvainsedemdesetletna bolnica s pridruženo hipotirozo in hiperlipidemijo je aprila 2023 začela opažati krvavkasti izpljunek, občasne močne glavobole, zamašen nos in motnjo vida na levo oko. V sklopu diagnostične obravnave je julija 2023 opravila računalniškotomografsko (CT) in magnetnoresonančno (MR) slikanje glave in vratu (sliki 1 in 2), ki sta razkrili obsežno tumorsko spremembo velikosti 5,5 x 3,5 x 4 cm v območju levega maksilarnega sinusa in leve nosne votline z destrukcijo priležnih sten. 10. julija 2023 je bila opravljena biopsija, patohistološki izvid je govoril za sinonazalni karcinom z izgubo gena SMARCB1 (INI1). Imunofenotip tumorja je bil CK AE1/AE3+, p40+, S100, kromogranin –, p16 le redke celice +, SMARCA4 ohranjen, izguba INI1, PD-L1 po CPS 30. Zamejitveno slikanje z rentgenogramom prsnega koša (RTG p/c) in ultrazvokom (UZ) trebuha ni pokazalo oddaljenih zasevkov. Klinični stadij bolezni je bil ocenjen na cT4aN0M0.

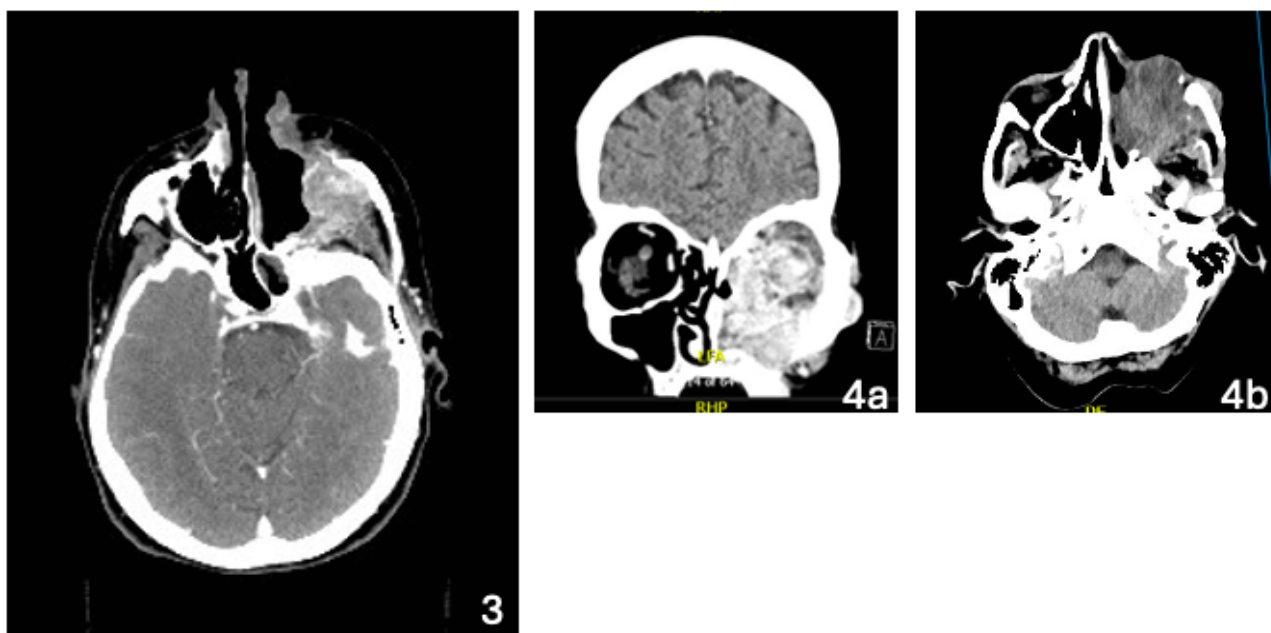


Slika 1 in 2. MR glave in vratu pokaže obsežen tumor na območju levega maksilarnega sinusa (levo – horizontalni prerez, desno – frontalni prerez).

Bolnica je bila predstavljena na konziliju ORL-ONKO, na katerem je bil svetovan začetek zdravljenja z operacijo. Predoperativno je opravila še MR obnosnih votlin, ki je pokazal že znano tumorsko spremembo s širjenjem v levo čeljustno votlino, levo očesnico, razžrta je bila medialna in zadnja lateralna stena leve čeljustne votline s širitvijo tumorja v levo nosnico ter v levi retromaksilarni in infratemporalni prostor. Bolnica je bila nato 2. avgusta 2023 operirana, opravljena je bila parcialna levostranska maksilektomija z eksenteracijo orbite levo. Ob posegu je bil tumor makroskopsko odstranjen v celoti. Robovi tumorja v retromaksilarnem in infratemporalnem prostoru v izogib poškodbe ovojnice tam ležečih struktur niso bili kontrolirani.

Konec avgusta 2023 je bila obravnavana na kliniki ORL zaradi krvavitve iz orbite. Opravljena je bila elektrokoagulacija, ki ni bila uspešna, krvavitev je bila nato zaustavljena s tamponado. Tri dni pozneje je opravila pregled pri radioterapevtu za predvideno pooperativno obsevanje, kjer so na planirnem CT ugotovili velik recidiv tumorja ob posteriorni steni maksilarnega sinusa (slika 3) in od obsevanja odstopili. 31. avgusta 2023 je bila tako ponovno pregledana pri specialistu ORL, ki ji je predstavil možnost popolne maksilektomije, za katero se gospa ni odločila. V luči nadaljnje terapijske obravnave je bila 5. septembra 2023 obravnavana v ambulantni internisti onkologa, kjer je začela sistemsko zdravljenje s kemoterapijo po shemi TPF (5-FU, karboplatin, docetaksel). Ob pregledu smo ugotavljali blago normocitno anemijo stopnje 1, najverjetneje kot posledico blagih kroničnih krvavitev in blago okrnjeno ledvično funkcijo.

Sredi prvega cikla kemoterapije smo ob pregledu bolnice ugotovili znake krvavitve iz orbite levo, zaradi česar smo opravili CT glave (sliki 4a in 4b) in potrdili obsežen progres tumorja. Slednji je bil eksofitičen, izpolnjeval je celotno očesno kotanjo in blago krvavel.

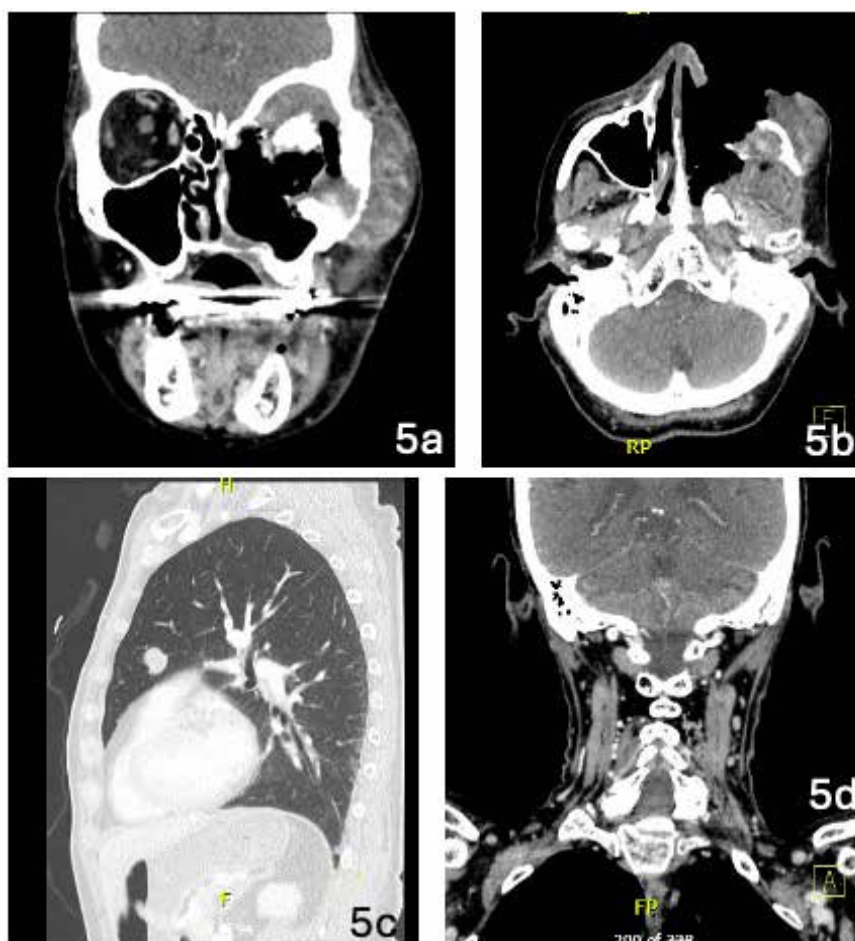


Slika 3 (levo) **ter sliki 4a in 4b** (zgoraj): primerjava rasti tumorja med kemoterapevtskim zdravljenjem (razmik med preiskavama CT je bil 21 dni).

Bolnico smo predstavili na multidisciplinarnem konziliju za lobanjsko bazo (6), ki je svetoval nadaljevanje zdravljenja s paliativnim obsevanjem. Opravila ga je v dveh delih, in sicer od 26. septembra do 2. oktobra 2023 ter 6. do 21. novembra 2023. Celokupno je prejela 56 Gy v 17 frakcijah.

Nadalje smo bolnico aktivno sledili. V aprilu 2024 smo ob kontrolnem pregledu ugotavljali novonastalo spremembo premera 2 cm nad levo ličnico, sumljivo za lokalni progres bolezni. Ponovili smo zamejitveni CT vratu, prsnih in trebušnih organov (slike 5a–d), ki je pokazal lokalni progres tumorske formacije velikosti 3,5 x 2,8 cm levo ob zigomatičnem robu. Na vratu so bile vidne številne pomnožene

podolgovate bezgavke. Prisoten je bil razsoj bolezni v pljuča z obojestransko vidnimi sumljivimi noduli, največjim retrosternalno ok. 20 mm. V segmentu 4A jeter in v zgornjem polu vranice sta se nakazovali 7 mm in 6 mm veliki spremembi, ki sta bili premajhni za natančnejšo opredelitev.



Slika 5a in 5b. Prikazujeta lokalni progres tumorja v frontalnem (slika 5a) in horizontalnem (slika 5b) prerezu.

Slika 5c. Vidni so pljučni zasevki.

Slika 5d. Vidne so povečane vratne bezgavke.

Ob razsoju bolezni je bila bolnica maja 2024 ponovno napotena k internistu onkologu. Ob pregledu je povedala, da je tumor po obsevanju ves čas počasi rasel, vendar počasneje kot pred obsevanjem. Zaradi vraščanja v kost ji je povzročal bolečine, nekaj dni pred pregledom je ponovno začel blago krvaveti. Bolnica je bila sicer v solidni kondiciji, stanju zmogljivosti po SZO 2, glavna težava je bila utrujenost. Hranila se je per os, pri požiranju si je pomagala z dodatkom tekočine. Od začetka zdravljenja je izgubila 12 kg, zadnje tri mesece je bila teža stabilna. Po sklepu konzilija smo začeli prvi red sistemske terapije s tedenskim paklitakselom.

Po dveh ciklih terapije (6 tedenskih aplikacij) smo ob kliničnem pregledu ugotovili nadaljnjo rast tumorja v lateralnem delu levega lica. Bolnica je navajala bolečine v predelu tumorja in tožila za težjim odpiranjem ust, ki je bilo verjetno posledica vraščanja tumorja v mišice žvekalke. Težav z dihanjem ni navajala. V laboratorijskih izvidih je bila vidna že znana anemija stopnje 3, preostali izvidi so bili stabilni. Z ozirom na klinični progres bolezni smo 31. julija 2024 uvedli drugi red sistemske terapije z nivolumabom.

Že ob naslednjem pregledu konec avgusta smo ugotovili nadaljnjo lokalno rast tumorja navzven iz lateralne stene levega maksilarnega sinusa. Bolnici smo predlagali citoreduktivno operacijo in elektrokemoterapijo ležišča z namenom zmanjšanja tumorske mase (7). Tako je bila 23. septembra 2024 ponovno operirana, ob posegu so odstranili večji del tumorske razrasti skupaj z delom zigomatikusa.

Opravljen je bila elektrokemoterapija ležišča tumora po aplikaciji 22 mg bleomicina i. v. (približno 150 elektroaplikacij). Ob kontroli v naši ambulanti konec oktobra smo ugotovili povečanje defekta maksilarnega sinusa, ki pa je bil povsem izčiščen kot posledica predhodnega posega. Bolnica je še tožila za utrujenostjo, nekoliko se je poslabšal trizmus, v krvni sliki je bila anemija stabilna. Ob stabilnem kliničnem stanju smo nadaljevali zdravljenje z imunoterapijo.

3. Diskusija

S prikazanim primerom smo želeli pokazati na veliko agresivnost sinonazalnega karcinoma z izgubo gena SMARCB1 in terapevtske izzive, s katerimi se srečujemo pri njegovem zdravljenju. Gre za redek, lokalno destruktiven tumor, ki ga večinoma odkrijemo v lokalno napredovalem stadiju (T3 ali T4) (8). Prvič je bil prepoznan leta 2014 (9, 10), od takrat je v literaturi zabeleženih dobrih 200 primerov (3). Pojavlja se pri odraslih in starostnikih z zabeleženim starostnim razponom 24–95 let ter enakomerno prizadene oba spola (1). Histološko je zelo heterogen, značilna je celična monotonija, z najpogostejše izraženimi bazaloidnimi in plazmacitoidno/rabdoidnimi lastnostmi (3, 4).

Nastane kot posledica izgube funkcije obeh alelov tumor supresorskega gena SMARCB1 (polno ime gena, angl. SWI/SNF related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily B, Member 1). Gen SMARCB1 kodira protein, ki sestavlja ključno podenoto kompleksa BAF in je obsežno prisoten v jedru vsake človeške celice. Kompleks BAF je glavni od štirih kompleksov za remodeliranje kromatina (poleg BAF še CHD, INO80 in ISI), ki s pravilnim pozicioniranjem nukleosomov skrbi za pravilno dostopnost transkripcijskih faktorjev do regulatornih regij različnih genov, s tem pa za regulirano izražanje genov. Ob izgubi proteina SMARCB1 postanejo številne regulatorne regije neaktivne, kar vodi v nenadzorovano prepisovanje genoma (3, 11). Izguba funkcije gena SMARCB1 so posledica somatske mutacije, ki povzročijo obsežno delecijo (navadno celotnega) gena SMARCB1 s posledično nezmožnostjo nastajanja proteina ali točkovno mutacijo, ki v genu SMARCB1 povzroči premik bralnega okvira oziroma nastanek stop kodona, posledica česar je nastanek okrnjenega, funkcionalno nedelujočega proteina (1, 11).

Diagnozo postavimo imunohistokemično (IHC) z dokazom izražanja citokeratinov in odsotno izraženoostjo proteina SMARCB1 (4). Njihova prognoza je slabša v primerjavi z drugimi sinonazalnimi karcinomi z drugačnim molekularnim profilom (na primer ohranjenim izražanjem proteina SMARCB1, prisotno ali odsotno mutacijo v genu IDH2). Lee s sodelavci je v najobsežnejši analizi bolnikov s sinonazalnim karcinomom z izgubo gena SMARCB1, ki je vključevala 128 bolnikov, stadij T4b označil za neodvisni negativni prognostični dejavnik celokupnega preživetja (3).

Zdravljenje tovrstnih tumorjev je izziv, saj so podatki skopi. Strategijo zdravljenja v glavnem ekstrapoliramo iz smernic zdravljenja drugih agresivnih sinonazalnih karcinomov. Običajno pristopamo multimodalno, z vključevanjem vseh treh modalitet zdravljenja – radikalne operacije, (kemo)radio-terapije in kemoterapije s ciljem čim bolj radikalnega zdravljenja, če je možno doseganja resekcije R0. Idealen vrstni red pristopov za zdaj ni znan (4). Glede na smernice NCCN je za zgodnejše oblike (do T4a) svetovano primarno operativno zdravljenje, kateremu glede na prisotnost oziroma odsotnost negativnih prognostičnih patoloških značilnosti, sledi dopolnilna radioterapija ali kemoradioterapija. V primeru lokalno bolj napredovale (stadij T4b) ali neresektabilne bolezni pa se glede na bolnikovo klinično zmogljivost odločamo med konkomitantno kemoradioterapijo, indukcijsko kemoterapijo, ki ji sledi operacija ali kemoradioterapija, v primeru slabše splošne zmogljivosti pa zdravimo samo z obsevanjem ali monokemoterapijo (12). Lee s sod. je v svoji retrospektivni raziskavi opozoril na smiselnost testiranja kemosenzitivnosti tumorja, saj so imeli bolniki, ki so odgovorili na indukcijsko kemoterapevtsko zdravljenje (> 50 % zmanjšanje tumorja) in so bili v nadaljnjem poteku zdravljeni s kemoradioterapijo, daljše za bolezen specifično preživetje kot bolniki, ki so bili zdravljeni z radikalno operacijo. Prav tako so imeli daljše preživetje bolniki, ki so na indukcijsko kemoterapijo odgovorili slabše (< 50 % zmanjšanje tumorja), pa so bili nadalje radikalno operirani (3). Naša bolnica je bila

kemorefraktarna, z obsežnim progresom med kemoterapevtskim zdravljenjem, kar opažamo pri približno eni tretjini bolnikov s tovrstnimi tumorji (4).

Kljub multimodalnemu zdravljenju se bolezen v velikem deležu ponovi, najpogosteje z lokalnim recidivom (75 %), pri polovici bolnikov pa tudi z oddaljenimi zasevki (pljuča, jetra, mediastinum, kosti) (1, 3). Wang s sod. je v svoji unicentrični študiji poročal o srednjem času do progressa bolezni (mPFS) 17,2 meseca in srednjim celokupnim preživetjem (mOS) 20 mesecev (4). Celokupno eno-, dve- in triletno preživetje je bilo 89,8-, 84,2- in 45,1-odstotno. Podobne deleže, z izjemo nekoliko nižjega dveletnega preživetja (62,9 %), je objavil tudi Lee s sod. (3, 4). V luči izboljšanja terapevtskih možnosti in posledično preživetja potekajo testiranja učinkovitosti številnih zdravil: inhibitorjev EZH2 (tazemetostat), tirozin kinaznih inhibitorjev z zaviranjem PDGFR α , zaviralcev imunskih nadzornih točk, zaviralcev proteasomov in drugih (11). Kot potencialno tarčno zdravilo za rake z izgubo gena SMARCB1 se je izkazal tazemetostat, ki ga je FDA odobrila za zdravljenje epitelioidnega sarkoma, medtem ko v Evropi še ni na voljo (3). Izsledke preostalih raziskav še čakamo.

4. Zaključki

Sinonazalni karcinom z izgubo gena SMARCB1 je redek in zelo agresiven malignom, ki ga običajno odkrijemo v napredovalnem stanju. Trenutno kljub multimodalnemu terapevtskemu pristopu prognoza tovrstnih bolnikov ostaja slaba. Z zgodnejšo postavitvijo diagnoze in prihodom novih terapevtskih strategij tudi pri teh bolnikih pričakujemo izboljšanje preživetja in kakovost življenja.

Navzkrižje interesov: Avtorji ne navajajo navzkrižja interesov.

Reference

1. Skálová A, Taheri T, Bradová M, Vaněček T, Franchi A, Slouka D, Kostlivý T, de Rezende G, Michálek J, Klubičková N, Ptáková N, Nemcová A, Michal M, Agaimy A, Leivo I. SMARCB1-deficient sinonasal adenocarcinoma: a rare variant of SWI/SNF-deficient malignancy often misclassified as high-grade non-intestinal-type sinonasal adenocarcinoma or myoepithelial carcinoma. *Virchows Arch.* 2024 Aug;485(2):245-256. doi: 10.1007/s00428-023-03650-2. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38085333; PMCID: PMC11329539
2. Agarwal A, Bhatt AA, Bathla G, Kanekar S, Soni N, Murray J, Vijay K, Vibhute P, Rhyner PH. Update from the 5th Edition of the WHO Classification of Nasal, Paranasal, and Skull Base Tumors: Imaging Overview with Histopathologic and Genetic Correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 Oct;44(10):1116-1125. doi: 10.3174/ajnr.A7960. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37591773; PMCID: PMC10549938.
3. Lee VH, Tsang RK, Lo AWI, Chan SY, Chung JC, Tong CC, Leung TW, Kwong DL. SMARCB1 (INI-1)-Deficient Sinonasal Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Treatment Outcomes. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 5;14(13):3285. doi: 10.3390/cancers14133285. PMID: 35805058; PMCID: PMC9265388
4. Wang T, Wang J, Tang T, Wang L, Li Y, Song X. Treatment for SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal tumor: a single-institution study. *Neoplasma.* 2023 Dec;70(6):804-810. doi: 10.4149/neo_2023_230910N480. PMID: 38247337
5. Dogan S, Cotzia P, Ptashkin RN, Nanjangud GJ, Xu B, Momeni Boroujeni A, Cohen MA, Pfister DG, Prasad ML, Antonescu CR, Chen Y, Gounder MM. Genetic basis of SMARCB1 protein loss in 22 sinonasal carcinomas. *Hum Pathol.* 2020 Oct;104:105-116. doi: 10.1016/j.humpath.2020.08.004. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818509; PMCID: PMC7669579
6. Urbančič J, Battelino S, Bošnjak R, Felbabić T, Steiner N, Vouk M, Vrabec M, Vozel D. A Multidisciplinary Skull Base Board for Tumour and Non-Tumour Diseases: Initial Experiences. *J Pers Med.* 2024 Jan 10;14(1):82. doi: 10.3390/jpm14010082. PMID: 38248783; PMCID: PMC10817258

7. Strojan P, Grošelj A, Serša G, Plaschke CC, Vermorken JB, Nuyts S, de Bree R, Eisbruch A, Mendenhall WM, Smee R, Ferlito A. Electrochemotherapy in Mucosal Cancer of the Head and Neck: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 12;13(6):1254. doi: 10.3390/cancers13061254. PMID: 33809141; PMCID: PMC7999968.
8. Fuoco J, Huang M, Esfandiari N, MacMillan C, Ali A, Dave K, Freilich M, Magalhaes M. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma manifesting as oral lesions: A report of two cases. *Head Neck*. 2024 Mar;46(3):E32-E39. doi: 10.1002/hed.27595. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088461.
9. Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, Wachter DL, Knöll A, Iro H, Haller F, Hartmann A. SMARCB1(INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep;38(9):1274-81. doi: 10.1097/PAS.0000000000000236. PMID: 24832165; PMCID: PMC4141899
10. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep;38(9):1282-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000285. PMID: 25007146; PMCID: PMC4134731.
11. Cooper GW, Hong AL. SMARCB1-Deficient Cancers: Novel Molecular Insights and Therapeutic Vulnerabilities. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 27;14(15):3645. doi: 10.3390/cancers14153645. PMID: 35892904; PMCID: PMC9332782
- Wang T, Wang J, Tang T, Wang L, Li Y, Song X. Treatment for SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal tumor: a single-institution study. *Neoplasma*. 2023 Dec;70(6):804-810. doi: 10.4149/neo_2023_230910N480. PMID: 38247337
12. Pfister DG, Spencer S, Adkins D. et al. NCCN Guidelines Version 5.2024 Head and Neck Cancers, dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Predstavitev primera

Sinonazalni adenokarcinom

Case report

Sinonasal Adenocarcinoma

Klara Grad^{1,*}, Cvetka Grašič Kuhar^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

* Vodilni avtor: Klara Grad, kgrad@onko-i.si

Izvleček:

Sinonazalni adenokarcinom (SNAC) je redek maligni tumor, takšnih je približno 2–3 % vseh rakov področja ORL. Pojavi se lahko v dveh glavnih oblikah: salivarnem in nesalivarnem tipu, pri čemer je pri nesalivarnem eden pogostejših intestinalni podtip. Zdravljenje SNAC praviloma vključuje radikalno operacijo, pogosto v kombinaciji s pooperativnim obsevanjem. Čeprav so možnosti za dolgoročno preživetje omejene (petletno preživetje je 60- do 70-odstotno), sta zgodnja diagnoza in ustrezno zdravljenje ključnega pomena za preživetje in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. V tem članku predstavljamo primer 51-letnega moškega, ki je bil diagnosticiran z intestinalnim tipom adenokarcinoma karcinomom (ITAC) nosne votline stadija T4aN0M0. Zdravljen je bil operativno (R1 resekcija) in s pooperativno radioterapijo 70 Gy. Po multimodalnem zdravljenju je bil po dveh mesecih radiološko potrjen obsežen lokoregionalni progres tumorja. Kljub sistemskemu zdravljenju s kemoterapijo je tumor napredoval in povzročil obojestransko slepoto ter hudo bolečinsko simptomatiko. Bolnikovo preživetje je bilo manj kot eno leto. V članku smo želeli predstaviti potek zdravljenja bolnika z zelo agresivnim potekom ITAC, izzive pri zdravljenju napredovale bolezni in potrebo po prilagojenem pristopu k zdravljenju.

Ključne besede: sinonazalni adenokarcinom, intestinalni adenokarcinom, kirurgija, radioterapija, paliativna kemoterapija

Abstract:

Sinonasal adenocarcinoma (SNAC) is a rare malignancy that accounts for approximately 2-3% of all ENT cancers. It can occur in two main forms: salivary and non-salivary, with the intestinal subtype being one of the most common non-salivary types. Treatment of SNAC involves radical surgery, often in combination with post-operative irradiation therapy. Although the chances of long-term survival are limited (5-year survival is 60-70%), early diagnosis and appropriate treatment are crucial for survival and improving the quality of life of patients. In this article, we present the case of a 51-year-old man who was diagnosed with intestinal type adenocarcinoma carcinoma (ITAC) in the nasal cave stage T4aN0M0. He was treated with surgery (R1 resection) and postoperative radiotherapy 70 Gy. After multimodal treatment, extensive locoregional tumour progression was confirmed radiologically after 2 months. Despite systemic treatment with chemotherapy, the tumour progressed and caused bilateral blindness and severe pain symptomatology. The patient's survival was less than one year. In this article, we aimed to present the treatment course of a patient with a very aggressive

ITAC, the challenges in treating advanced disease and the need for a tailored approach to treatment.

Keywords: Sinonasal Adenocarcinoma, Intestinal Adenocarcinoma, Surgery, Radiation Therapy, Palliative Chemotherapy

1. Uvod

Sinonazalni adenokarcinom (SNAC) je zelo redek rak v splošni populaciji in obsega 2–3 % vseh rakov zgornjega aerodigestivnega trakta¹. Vznikne lahko iz respiratornega epitelija ali seromucinoznih žlez. Razdelimo ga na salivarni in nesalivarni tip. Najpogostejši adenokarcinom salivarnega tipa je adenoidnocistični karcinom, poznamo pa še pleomorfni adenom, mukoepidermoidni karcinom, mukoepitelni karcinom, karcinom salivarnih vodov in druge. Nesalivarni tip adenokarcinoma razdelimo na intestinalni tip, ki je pogostejši, in neintestinalni tip³.

Najpomembnejši način zdravljenja SNAC je radikalna operacija, ki pa jo je zaradi pogosto visokega stadija ob diagnozi in lokacije tumorja v bližini pomembnih struktur (orbita, možganski živci, možgani) pogosto težko izvesti. Ob lokalno napredovali bolezni je mogoče uporabiti tudi postoperativno radioterapijo¹. Ob progresu bolezni so možnosti zdravljenja zelo omejene, uporabljamo sistemsko terapijo, orientirano na histološki podtip. Pri salivarnem podtipu uporabljamo sheme kot pri drugih salivarnih rakih, pri nesalivarnih pa je podatkov o učinkoviti terapiji izjemno malo.

V retrospektivni portugalski raziskavi na 35 bolnikih je bilo petletno celokupno preživetje 60- do 70-odstotno. Pri skoraj polovici bolnikov so ugotovili čezmerno ekspresijo p53. Najboljše preživetje brez progressa bolezni (PFS) so imeli bolniki z makroskopsko popolno resekcijo, gradusom 1–2 in intestinalnim, papilarnim ali mucinoznim podtipom.¹

2. Predstavitev primera

Enainpetdesetletni pacient z naglušnostjo od otroštva in dolgoletno neopredeljeno psihozo, kadilec, je bil pregledan na kliniki ORL oktobra 2023 zaradi simptoma zamašenega nosu, ki je trajal že približno eno leto. Pred tem je bil večkrat pregledan v urgentnih ambulantah zaradi ponavljajočih se epistaks. Navajal je še slabši voh in občasno gnojav izcedek iz nosu. Pri pregledu ORL so ugotavljali tumorsko raščo v desni nosni votlini. Biopsija tumorja je pokazala intestinalni tip adenokarcinoma (ITAC) gradus 2. V delovni anamnezi je navajal štiri leta trajajoče delo v stiku z lesnim prahom.

Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) obnosnih votlin sta pokazali 58 mm x 37 mm x 30 mm velik tumor v desnem spodnjem, srednjem in deloma zgornjem nosnem hodniku z destrukcijo nosnih školjk, odtrganjem nosnega pretina in možnim preraščanjem v medialno steno desnega maksilarnega sinusa. Zamejitvene preiskave niso pokazale zasevkov v vratnih bezgavkah ali oddaljenih zasevkov. Šlo je torej za stadij tumorja cT3 N0 M0. Konzilij ORL-ONKO je indiciral primarno kirurško zdravljenje raka.

Decembra 2023 je bila opravljena endoskopska operacija (resekcija tumorja, transptergoidna resekcija, resekcija pterigopalatine kotanje, posteriornega dela sprednje lobanjske baze in resekcija medialne stene orbite). Intraoperativno je bilo videti makroskopsko preraščanje tumorja na območju prednje stene sfenoidalnega sinusa, zadnjega dela olfaktorne fose, fovee ethmoidalis, območja baze pterigoida ter nosnega pretina, zato je bil intraoperativno rak klasificiran kot stadij cT4a). Zaradi vraščanja v kost so operacijo kljub obsežnemu brušenju kostnine sfenoidalnega sinusa in baze pterigoida resekcijo opredelili kot R1. Bolnik je prejel še pooperativno radioterapijo (od 17. januarja do 4. marca 2024; skupna doza 70 Gy v 33 frakcijah).

Tri dni po koncu obsevanja se mu je poslabšal vid na desno oko; pregledan je bil pri nevrologu in okulistu, ki sta ugotavljala edem papile vidnega živca. Preiskava MR obraza 6. aprila 2024 je pokazala obsežen recidiv tumorja velikosti 30 mm x 16 mm x 15 mm v zgornjem nosnem hodniku z vraščanjem v desno orbito, sfenoidni in kavernozi sinus ter klinoidni procesus. V desnem optičnem kanalu je tumor obdajal in utesnjeval optični živec, kar je vodilo v slepoto na desno oko. Multidisciplinarni konzilij za lobanjsko bazo (25. aprila 2024) je tumor opredelil kot inoperabilen. Ker je prišlo do progressa karcinoma neposredno po zaključenem obsevanju, smo ga smatrali kot radiorezistentno bolezen. Svetovan je bil poskus zdravljenja s sistemsko kemoterapijo. Pacient je maja 2024 obravnavo nadaljeval v ambulantni internistke onkologinje, ki se je odločila za uvedbo paliativne kemoterapije s tedenskim

paklitakselom za zmanjšanje simptomov bolezni; ob ekspanzivni rasti tumorja je bolnik navajal bolečine po desni strani glave.

Po le šestih aplikacijah kemoterapije se je pojavil eksoftalmus desno, poslabšal se je vid tudi na levo oko. 3. julija 2024 so na oftalmološki kliniki opravili CT orbit, ki je pokazal širjenje obsežne infiltrativne lezije iz zgornjega dela nosne votline v etmoid, z destrukcijo lamine cribrose desno in širjenje intrakranialno, preraščanje polovice desne orbite, infiltracijo optičnega živca in m. rectus medialis ter širjenje desno paraselarno ter v klivus. CT na Onkološkem inštitutu Ljubljana 30. julija 2024 je pokazal nadaljnji progres infiltratov, tudi v levo orbito in obsežno infiltracijo intrakranialno v območje girusa rektusa obojestransko ter temporopolarno desno. Zajeti so bil kavernozi sinusi obojestransko in chiasma. Klinično se je pojavil oslabei vid še na levo oko, ptoza desne veke in hud glavobol.

Ponovno je bil predstavljen na konziliju ORL KT, kjer so menili, da glede na kratek prosti interval in progres v že obsevanem območju bolnik ne bo imel koristi od paliativnega obsevanja. Pri bolniku se je v nadaljevanju pojavila še huda nevropatska trigeminalna bolečina, zato je bila v ospredju obravnave ureditev bolečine s pomočjo elastomerne črpalke. Predstavljen je bil paliativnemu timu, ki mu je dodatno urejal podporno simptomatsko terapijo. 21. septembra 2024, po manj kot letu dni od diagnoze, je bolnik umrl.

3. Razprava

ITAC je drugi najpogostejši podtip SNAC, takoj za adenoidnocističnim karcinomom. Najpogosteje se pojavi v starosti od 50 do 64 let³. Bolezen je na splošno pogostejša pri moških in naj bi bila povezana z izpostavljenostjo lesnemu prahu in prahu, ki nastane med obdelovanjem usnja, plute, pri delu v tekstilni industriji, s formaldehidom in premogom.^{1,3,4} Naš bolnik je bil lesnemu prahu izpostavljen približno štiri leta. V portugalski retropektivni seriji 35 bolnikov je bilo 82 % izpostavljenih na delovnem mestu potencialno škodljivim agensom¹.

Ključnega pomena je zgodnja diagnostika, saj je glavni in najpomembnejši način zdravljenja radikalna operacija⁴. Ker pa so simptomi pogosto nespecifični (izcedek iz nosu, zamašen nosu in epistakse), večina pogosto ne pomisli na to diagnozo in bolnikov ne zdravijo simptomatsko. Naš bolnik je bil ob operaciji v stadiju cT4a, radikalna resekcija ni bila mogoča. Obenem je od opravljene slikovne diagnostike do posega bolezen napredovala. Kljub pooperativnemu obsevanju se je rak hitro ponovil in obsežno infiltriral vse sosednje strukture (sinuse, orbito in se kasneje širil tudi intrakranialno). Zaradi redkosti te entitete ni velikih serij in izkušenj s sistemsko terapijo.

Histopatološko je ITAC zelo podoben normalni ali neoplastični sluznici tankega in širokega črevesa; diferencialno diagnostično je treba pomisliti tudi na zasevek črevesnega raka³. Ker je ITAC histološko podoben karcinomu črevesja, so nekateri avtorji zdravili bolnike s shemami kot pri tovrstnih rakih (FOLFIRI in FOLFIRINOX). Pri 6 bolnikih je bil mediani PFS 6 mesecev⁵. Portugalci v seriji 35 bolnikov poročajo o zdravljenju s KT le pri 1 bolniku¹. Nekateri avtorji poročajo o čezmerni aktivaciji signalnih poti mTOR in ERK v velikem deležu primerov ITAC, ki bi lahko služili kot tarči za tarčno zdravljenje.²

4. Zaključek

V prispevku smo predstavili bolnika z ITAC. Pri tovrstnih rakih posežemo po multimodalnem načinu zdravljenja, saj operaciji pogosto sledi obsevanje. Za izboljšanje izida ponovljene bolezni so potrebne nadaljnje raziskave, saj trenutna sistemska terapija ni učinkovita.

Reference

1. Baptista Freitas M, Costa M, Freire Coelho A, Rodrigues Pereira P, Leal M, Sarmiento C, Águas L, Barbosa M. Sinonasal Adenocarcinoma: Clinicopathological Characterization and Prognostic

- Factors. *Cureus*. 2024 Mar 13;16(3):e56067. doi: 10.7759/cureus.56067. PMID: 38618397; PMCID: PMC11009698.
2. Codina-Martínez H, Lorenzo-Guerra SL, Cabal VN, García-Marín R, Suárez-Fernández L, Vivanco B, Sánchez-Fernández P, López F, Llorente JL, Hermesen MA. Signaling Pathways mTOR and ERK as Therapeutic Targets in Sinonasal Intestinal-Type Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 12;24(20):15110. doi: 10.3390/ijms242015110. PMID: 37894790; PMCID: PMC10606341.
 3. Leivo I. Sinonasal Adenocarcinoma: Update on Classification, Immunophenotype and Molecular Features. *Head Neck Pathol*. 2016 Mar;10(1):68-74. doi: 10.1007/s12105-016-0694-9. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26830399; PMCID: PMC4746143.
 4. Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;26(2):115-121. doi: 10.1097/MOO.0000000000000445. PMID: 29389737.
 5. Sarradin V, Betrian S, Chaltiel L, Brac De La Perriere C, Delord JP. 5-fluorouracil with oxaliplatin and/or irinotecan for advanced sinonasal intestinal-type adenocarcinoma (ITAC). *Bull Cancer*. 2023 Feb;110(2):168-173. doi: 10.1016/j.bulcan.2022.10.004. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372589.

Predstavitev primera

Radiološke značilnosti poobsevalnih sprememb pri bolnikih z rakom nosu in obnosnih votlin: prikaz primera

Case report

Post-radiation changes in nose and paranasal sinus cancer: A case report

Jakob Meglič^{1,*}, Gašper Zupan^{1,2}

¹ Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

* Vodilni avtor: Meglič Jakob; jmeglic@onko-i.si

Izvleček:

Poobsevalne spremembe se pojavijo kot učinki radioterapije na obsevana tkiva in jih delimo na zgodnje ter pozne. Zgodnje spremembe se običajno pokažejo v prvih treh mesecih po zaključenem zdravljenju (nekateri lahko že med zdravljenjem) in pogosto vključujejo strukturne spremembe mehkih tkiv in edem ter vnetje sluznic in lahko povzročijo simptome, kot so bolečina ter disfagija. Pozne poobsevalne spremembe se razvijejo v daljšem časovnem obdobju in vključujejo fibrozo, atrofijo ter nekrozo obsevanih struktur. Ključno je pravilno razlikovanje teh sprememb od recidiva tumorja, kar za radiologa zahteva poznavanje slikovnih značilnosti obeh patologij, v primeru nejasnosti pa lahko uporabimo tudi druge, komplementarne metode.

Ključne besede: poobsevalne spremembe, radioterapija, recidiv tumorja

Abstract:

Post-radiation changes are effects of radiotherapy on irradiated tissues and are classified into early and late changes. Early changes typically manifest within the first three months following treatment and often involve structural alterations in soft tissues, edema, and mucosal inflammation. These changes may lead to symptoms such as pain and dysphagia. Late post-radiation changes develop over an extended period and include fibrosis, atrophy, and necrosis of the irradiated structures. Differentiating these changes from tumor recurrence is essential, requiring radiologists to possess a thorough understanding of the imaging characteristics of both pathologies; in instances of uncertainty, other complementary methods may also be utilized.

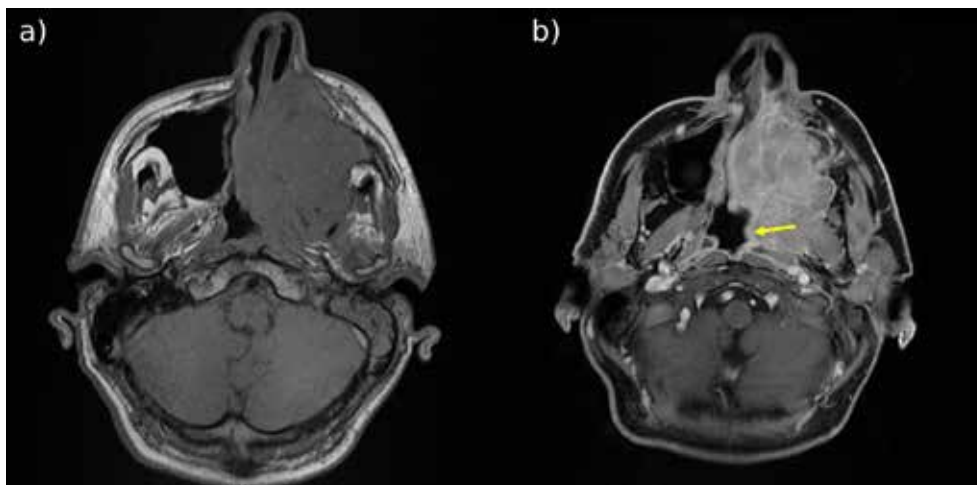
Keywords: Post-radiation changes, Radiotherapy, Tumor recurrence

1. Uvod

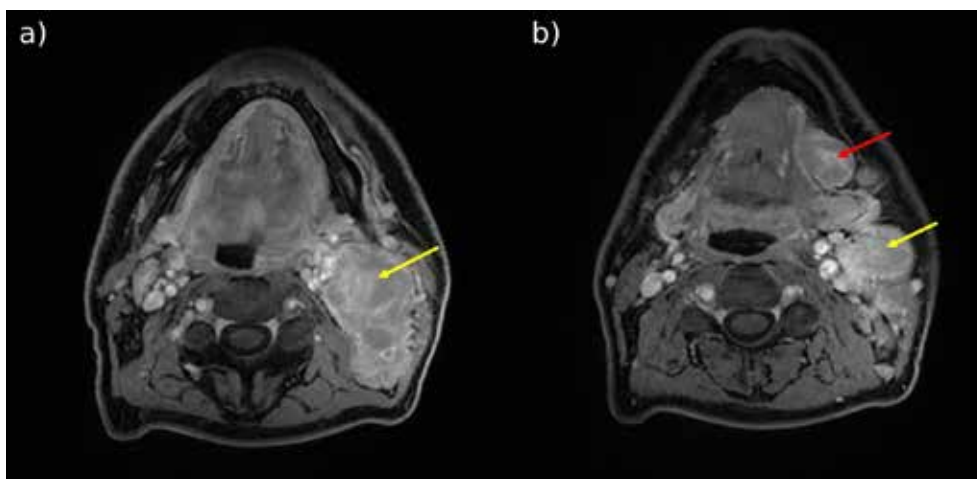
Tumorji obnosnih votlin so redki, z ocenjeno incidenco okoli 1 na 100 tisoč posameznikov in so izredno redka vrsta malignosti med raki glave ter vratu. Najpogostejša histološka tipa tumorjev sta ploščatocelični karcinom (približno polovica primerov) in adenokarcinom (približno 15 % primerov), tumorji pa se najpogosteje pojavljajo pri starosti med 50 in 60 let. Adenoidnocistični karcinom zajema približno 3–5 % primerov tumorjev obnosnih votlin in je pogosto odkrit v napredovali fazi, zato je kirurška resekcija redko možna. Adenoidnocistični karcinomi imajo tudi veliko tendenco perinevralnega širjenja (1).

2. Prikaz primera

Sedemintridesetletni moški je septembra 2023 obiskal urgentni center zaradi hitro nastale otekline na vratu levo, nenavadnega občutka v ustih pri hranjenju in zamašenega nosu. Bil je napoten na pregled ORL, kjer so opazili polipozo levega nosnega hodnika, ki je bila klinično sumljiva za tumor. Opravljena je bila magnetna resonanca (MR) glave in vratu s kontrastnim sredstvom, ki je v levem maksilarnem sinusu in levem nosnem hodniku pokazala obsežno (ok. 7 x 4 cm veliko) tumorsko spremembo (slika 1) in konglomerate bezgavk v regijah Ib, II, in V levo (slika 2). Tumorska sprememba je regionalno infiltrirala tudi v druge globoke vratne regije.



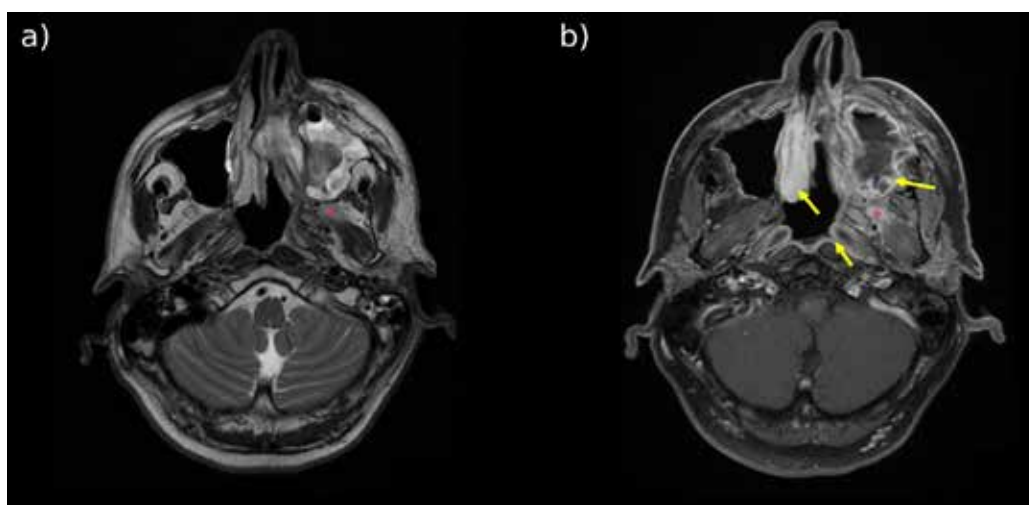
Slika 1. Obsežna tumorska sprememba v levem maksilarnem sinusu in levem nosnem hodniku, ki je bila na MR T1 obteženih slikah hipointenzivna (a), na T1 obteženih slikah po aplikaciji kontrastnega sredstva pa se je intenzivno opacificirala (b). Tumorska formacija se širi posteriorno in zajema steno nazofarinksa (puščica), zaradi tega gre za stadij T4b.



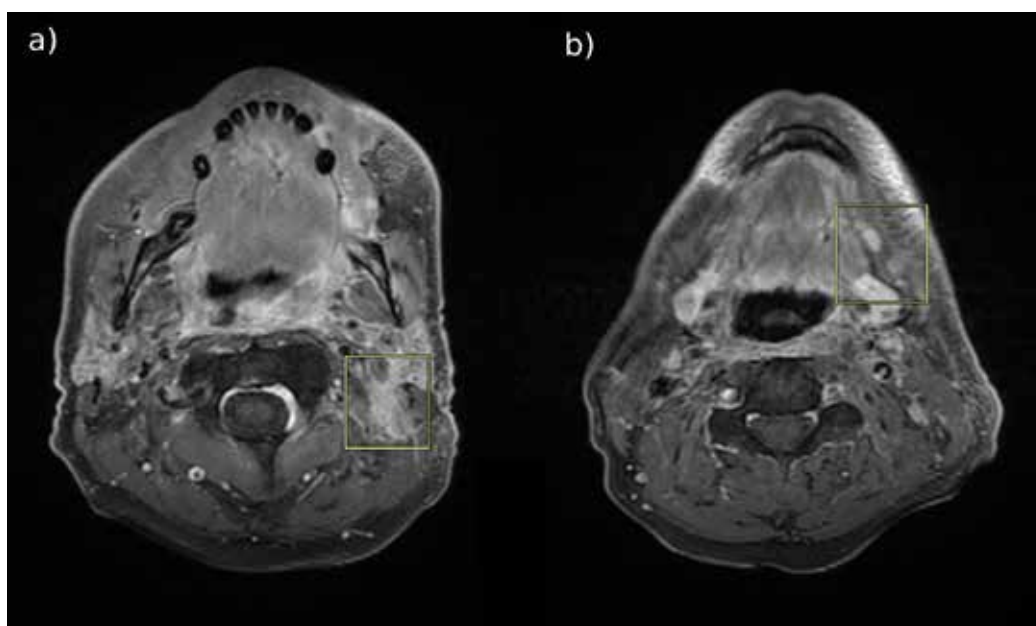
Slika 2. T1 obteženi slike po aplikaciji kontrastnega sredstva. Konglomerati bezgavk levo na vratu v regiji II in V (slika a, puščica) ter v regiji Ib (slika b, rdeča puščica) in II (slika b, rumena puščica). Bezgavčna masa vtiskuje veno jugularis interno, ki je mestoma povsem iztisnjena.

Opravljen je bil histopatološka diagnostika, ki je pokazala, da gre za solidni tip adenoidnocističnega karcinoma. Opravljene so bile tudi zamejitvene preiskave (poleg MR glave in vratu še računalniška tomografija (CT) toraksa in ultrazvočna preiskava abdominalna), stadij cT4b N3b M0. Pacient je bil predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki je menil, da se zaradi stadija tumor zdravi nekirurško, z indukcijskim sistemskim zdravljenjem in radikalno radioterapijo (s skupno dozo 50 Gy s fotonskimi žarki in 24 Gy z ogljikovimi ioni). Tumor je bil ocenjen kot inoperabilen, zato je bil primarno zdravljen z radioterapijo (zaključeno februarja 2024).

Kontrolni MR (maja 2024) lobanjske baze s kontrastnim sredstvom po zaključenem radioterapevtskem zdravljenju je pokazal jasen regres tumorske spremembe v maksilarnem sinusu in nosnem hodniku na levi strani, vidne pa so bile zadebeljene in intenzivno opacificirane sluznice na teh mestih in T2-hiperintenzivne spremembe v pterigoidnih mišicah levo, ki so se po kontrastnem sredstvu tudi dobro obarvale (slika 3). Viden je bil tudi odličen regres konglomeratov bezgavk na vratu (slika 4).

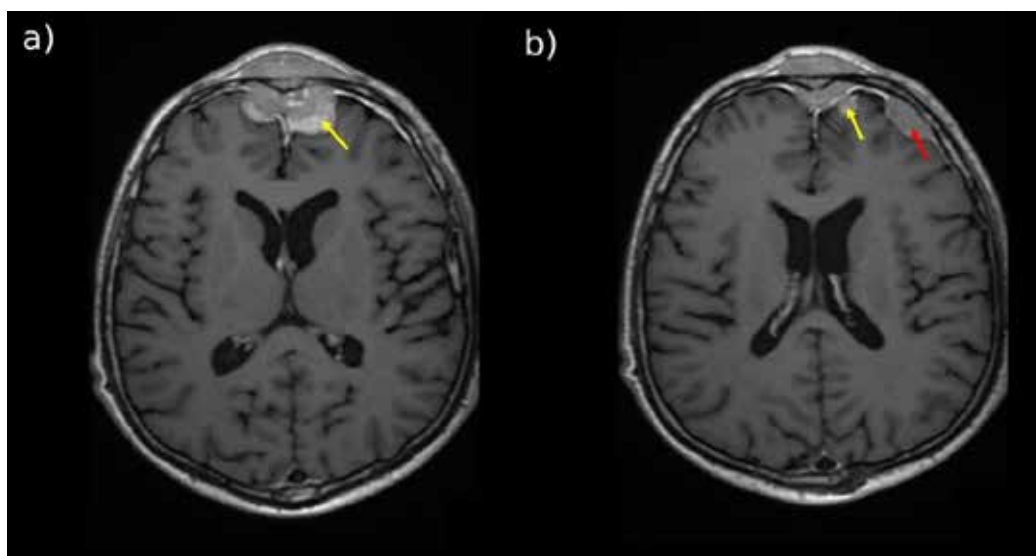


Slika 3. Kontrolni MR 3 mesece po končani radioterapiji, T2 obtežena slika (a) in T1 obtežena slika po aplikaciji kontrastnega sredstva (b). Vidna je zadebelitev in intenzivna opacifikacija sluznice na obsevanem območju (rumene puščice) ter T2 in pokontrastno hiperintenziven signal v pterigoidnih mišicah levo (označeno z *).



Slika 4. T1 obteženi sliki z nasičeno maščobo po aplikaciji kontrastnega sredstva na višini angulusa mandibule (a) in nekoliko kaudalno (b). Dober regres (celokupno delen regres) konglomeratov bezgavk levo na vratu: v rumenih kvadratih so označena mesta ostanka (slika a) in mesto predhodno vidnih patoloških bezgavk (slika b).

Pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) (junij 2024) je potrdila, da gre lokalno verjetno za potepne spremembe, vendar so pri tem odkrili oddaljene zasevke v prsnem košu in sternumu. Uvedena je bila sistemska terapija. Kontrolni PET-CT septembra 2024 je pokazal lokalni progres bolezni: metaboličen progres malignih infiltratov v levem maksilarnem sinusu, v levi nosni votlini, v celicah sitke in v levem frontalnem sinusu. Na novo je bil viden infiltrat frontalno, kar je potrdila tudi preiskava MR (septembra 2024) (slika 5), po radioloških kriterijih pa progres lokalno v levem maksilarnem sinusu in ob njem ni bil potrjen. Preiskava PET-CT je pokazala še progres v sternumu. Pri nobeni od opravljenih preiskav MR ni bilo videti perinevralnega širjenja.



Slika 5. T1 obteženi slike po aplikaciji kontrastnega sredstva na višini stranskih ventriklov. Novonastala patološka infiltrata v mehkih tkivih frontalno z destrukcijo frontalne kosti (a) in ekstraaksialno intrakranialno frontalno v mediani ravnini (slika b, rumena puščica) ter levo frontalno (slika b, rdeča puščica).

Pri pacientu je bila svetovana dodatna radioterapija mest, ki so bila v progresu.

3. Diskusija

Radioterapija je ena od možnosti zdravljenja tumorjev obnosnih votlin. Prva evaluacija po zdravljenju se priporoča vsaj 10 tednov po zaključku vseh terapevtskih ukrepov (2). Izbira slikovne modalitete se mora prikrojiti stanju pacienta in kliničnemu vprašanju:

- Preiskava CT omogoča kratek čas zajema slike, kar je prednost pri bolnikih, ki ne morejo dolgo zdržati sape ali imajo težave s požiranjem sline, omogoča boljšo evaluacijo kostnih struktur in lažjo zaznavo osteo-/hondronekroze.
- Preiskava MR je relativno dolga (vsaj 30 minut, odvisno od območja zajema slike), ima odlično tkivno resolucijo, je metoda izbora za zaznavo perinevralnega širjenja, prednost ima pri sledenju tumorjev možganske baze, nazofaringealnih tumorjev in sinonazalnih tumorjev.
- Preiskava PET-CT je odlična pri detekciji lokoregionalnih in oddaljenih metastaz, ob upoštevanju, da je preiskava prav tako relativno dolga ter da je PET-CT pri majhnih spremembah lahko nekonkluziven (3).

3.1. Pričakovane poobsevalne spremembe

Poobsevalne spremembe delimo na zgodnje (pojavi se v prvih treh mesecih po zdravljenju, nekatere pa že v dveh tednih po začetku zdravljenja) in pozne, ki se pojavijo po treh mesecih po koncu zdravljenja (4).

Zgodnje poobsevalne spremembe so posledica poškodb mehko tkivnih struktur in pojava edema zaradi poškodbe endotelijske žile. Radiološko se spremembe kažejo kot difuzna zadebelitev mehkih tkiv (podkožja in mišic) in edem mukozne na obsevanem območju – mukozitis (5). Možen, a redek je pojav tekočinskih kolekcij, pri katerih moramo biti pazljivi, da jih ne opredelimo kot abscese. Zgodaj po obsevanju se lahko pojavi tudi poškodba velikih žlez slinavk, ki se v zgodnji fazi volumensko povečajo zaradi edema in se dodano opacificirajo zaradi reaktivne hiperemije (6). Pogosto pride v obsevanih kostnih strukturah v povsem zgodnji fazah do edema, v nadaljevanju pa do konverzije v bolj maščobno kostnino, ki se lahko začne že 14 dni po obsevanju (7).

Pozne poobsevalne spremembe so posledica fibroze in atrofije mehkih tkiv v obsevalnem polju. Podooben proces lahko poteka v žlezah slinavkah in ščitnici, ki atrofirajo in se maščobno preoblikujejo (8). Okvirna časovna okna pojava poobsevalnih sprememb in zapletov ter recidiva tumorja so prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Okvirna časovna okna pojava poobsevalnih sprememb in zapletov ter recidiva tumorja

Poobsevalne poškodbe pljuč	3 – 12 mesecev
Osteoradionekroza	12–18 mesecev
Hondronekroza	12–18 mesecev
Recidiv tumorja	18–36 mesecev
Poobsevalne poškodbe možganov	V 24 mesecih
Posledice poobsevalnih vaskularnih poškodb	Po več kot 5 letih

3.2. Poobsevalne spremembe sluznic, mehkih tkiv in mišic

Med zgodnjo fazo zdravljenja pride do reaktivnih sprememb in edema sluznice (mukozitis, do neke mere pričakovana posledica), kar lahko povzroči bolečino, disfagijo in v hujših primerih celo ogrozi dihalno pot (9). Radiološko se kažejo kot strukturno spremenjena mehka tkiva, zadebeljena sluznica na obsevanem območju, pridružena je lahko reaktivna hiperemija. Na obsevanem območju se lahko pojavijo tudi ulkusi; globoki ulkusi, sploh če so v njih solidni opacificirani vključki, so zelo sumljivi za ostanek bolezni (10).

Nekroza žrela in grla, kadar se pojavi, je najbolj izrazita v prvem letu po zdravljenju, kasneje pa so vidne fibrotične spremembe in atrofija, ki lahko privedejo do zožitve požiralnika ali dihalne poti, kar klinično lahko posnema recidiv tumorja (11).

Trizmus je pogost zaplet obsevanja nazofaringealnih karcinomov. Najpogostejše je to posledica fibroze pterigoidne mišice in temporomandibularnega sklepa (12, 13). Na preiskavi MR se kaže kot hiperintenziven T2-signal (edem) in izrazita opacifikacija v sklopu hiperemije, ki sovпада z obsevalnim poljem. Slednje je ključno pri razlikovanju vzroka sprememb. Če je trizmus posledica denervacije, spremembe mišic niso omejene na obsevalno polje, ampak na inervacijsko območje posameznega živca (14).

V predstavljenem primeru so vidne izrazite spremembe v sklopu postradiacijskega mukozitisa in spremembe dela pterigoidnih mišic, ki je bil zajet v obsevalnem polju (slika 3).

3.3. Poobsevalne spremembe pljuč

Pri obsevanju malignomov vratu so apeksi pljuč pogosto vključeni v obsevalno polje, zlasti pri obsevanju bezgavk vratne regije IV in supraklavikularnega območja (15). Posledično lahko pride do postradiacijskega pnevmonitisa (po 1–3 mesecih), ki se lahko razreši ali pa napreduje v postradiacijsko

pljučno fibrozo (po 6–12 mesecih). Na preiskavi CT se pnevmonitis najpogostejše kaže kot zgostitve tipa mlečnega stekla ali konsolidacije, pljučna fibroza pa z območjem izgube volumna pljučnega parenhima, trakastimi zgostitvami in trakcijskimi bronhiektazijami (6).

3.4. Osteonekroza

Pri visokih obsevalnih dozah lahko pride do osteonekroze. Incidenca je najvišja 6–12 mesecev po obsevanju, vendar se osteonekroza lahko pojavi tudi več let po terapiji. Napredovanje osteonekroze lahko vodi v okužbo prizadetega tkiva in sekvestracijo kostnine. Najpogostejše prizadene mandibulo (zaradi povrhnje lokacije in specifične prekrvavitve). Začetne radiološke spremembe so lahko subtilne s heterogeno strukturo kostnine in nepravilnostmi korteksa, pozneje pa se razvije jasna destrukcija kostnine s končno formacijo fistule z zunanjo površino kože (16). Za razlikovanje od recidiva tumorja je najpomembnejša prisotnost opacificirane mase ob kostnih spremembah. Suspektna je tudi litična lezija kostnine, ki nastane več kot 18 mesecev po terapiji (13, 17).

3.5. Hondronekroza

V sklopu poznih poobsevalnih sprememb pride do poškodbe endotela krvnih in limfatičnih žil in lahko vodi v nekrozo hrustanca larinksa in formacije fistule s kožo (če so bila obsevana tudi ta tkiva). Zaplet se klinično kaže z odinofagijo in hripavostjo. Na slikovni diagnostiki je mogoče videti fragmentirano in destuirano hrustančno tkivo, na MR tudi izgubo signala na T1 v medularnem delu hrustanca, na CT pa opacifikacijo prizadetega hrustanca (10).

3.6. Redkejša neželene posledice radioterapije

Radiacijska nekroza temporalnih režnjev je danes relativno redka posledica obsevanja malignomov vratu (z izjemo malignomov nazofarinksa), saj se s sodobnimi tehnikami večinoma lahko izognemo pretiranemu obsevanju možganov (18). Nastopi lahko tudi do dve leti po terapiji. Radiacijska nekroza ima zelo variabilen potek in izgled, lahko posnema različne patologije, kot so primarna neoplazma, metastaza ali okužba. Pri razlikovanju nam lahko pomagajo MR perfuzija in MR spektrografija ter 18-fluorid-fluoro-etil-tirozin pozitronska emisijska tomografija (FET-PET) CT (18, 19).

Postradiacijska nevropatija spodnjih možganskih živcev (IX–XII) je najpogostejše posledica fibroznih sprememb karotidne ovojnice. Še redkeje lahko pride tudi do nevropatije brahialnega pleteža (21). Pri pacientih po obsevanju so pogostejše tudi bolezni žilja. Pride lahko do pospešene ateroskleroze in tromboze vene jugularis interne, stenoze in obstrukcije intra- in ekstrakranialnih arterij ter psevdoanevrizem karotidnih arterij (22, 23).

3.7. Recidiv tumorja in novo nastala primarna neoplazma

Pojav novonastale tumorske mase z opacifikacijo, limfadenopatijo ali destrukcijo kosti oziroma hrustanca po radioterapiji nakazuje možnost ponovitve bolezni. Poleg samega izgleda za recidiv suspektnih sprememb so nam lahko v pomoč tudi difuzijsko obtežene sekvence. Pri obsežnih postradiacijskih spremembah (slika 3) je včasih težko razlikovati med posledicami obsevanja in recidivom, zato lahko, podobno kot v predstavljenem primeru, uporabimo komplementarne metode (PET-CT). Ko na kontrolnih slikovnih preiskavah lokalno ali regionalno opazimo novonastale solidne patološke spremembe (6, 10), lahko radiološki progres potrdimo brez dvoma (slika 5).

Pri bolnikih z rakom glave in vratu, povezanih z uživanjem tobaka in alkohola, je tudi povečano tveganje za sinhroni in metahroni primarni tumor na predelu glave, na vratu, v pljučih in požiralniku. Poleg tega se lahko kasneje (po več kot petih letih po obsevanju) razvije z obsevanjem inducirani tumor znotraj obsevalnega polja drugačne histologije. Sarkomi mehkih tkiv obraza in tumorji obnosnih

votlin se pojavijo okoli 10 let po obsevanju, medtem ko se tumorji zunanega sluhovoda ali možganski tumorji pojavijo 10–15 let po obsevanju lobanjske baze (17, 24).

4. Zaključek

Poobsevalne spremembe so pričakovani nezaželeni učinki radioterapije na obsevana tkiva, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem in zgodaj ali pozno po zdravljenju. Zgodnje spremembe vključujejo edem in vnetje, medtem ko pozne spremembe lahko privedejo do fibroze in atrofije tkiv, možen je tudi vznik novih neoplazem. Pravilno prepoznavanje teh sprememb in ločevanje poobsevalnih učinkov od recidiva bolezni sta izjemno pomembna.

Financiranje: Brez.

Izjava komisije za medicinsko etiko ali ustreznega odbora: Študija je bila izvedena v skladu s smernicami Helsinške deklaracije.

Navzkrižje interesov: Avtorji ne navajajo navzkrižja interesov.

Reference

1. Haerle SK, Gullane PJ, Witterick IJ, Zweifel C, Gentili F. Sinonasal carcinomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(1):39-49.
2. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(7):873-98.
3. Erdi YE. Limits of Tumor Detectability in Nuclear Medicine and PET. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(1):23-8.
4. Som PM, Curtin HD. Head and neck imaging. St. Louis: Mosby; 2011.
5. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol*. 2017;7:89.
6. Gehani A, Sen S, Chatterjee S, Mukhopadhyay S. Imaging Features of Postradiotherapy Changes in Head and Neck Cancers. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(3):661-9.
7. Daldrup-Link HE, Henning T, Link TM. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *Eur Radiol*. 2007;17(3):743-61.
8. Kim J, Shin ES, Kim JE, Yoon SP, Kim YS. Neck muscle atrophy and soft-tissue fibrosis after neck dissection and postoperative radiotherapy for oral cancer. *Radiat Oncol J*. 2015;33(4):344-9.
9. Dirix P, Abbeel S, Vanstraelen B, Hermans R, Nuyts S. Dysphagia after chemoradiotherapy for head-and-neck squamous cell carcinoma: dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):385-92.
10. Glastonbury CM, Parker EE, Hoang JK. The postradiation neck: evaluating response to treatment and recognizing complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):W164-71.
11. Fitzgerald PJ, Koch RJ. Delayed radionecrosis of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 1999;20(4):245-9.
12. Spano JP, Busson P, Atlan D, Bourhis J, Pignon JP, Esteban C, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. *Eur J Cancer*. 2003;39(15):2121-35.
13. Glastonbury CM. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(4):225-35.
14. Richardson ML, Zink-Brody GC, Patten RM, Koh WJ, Conrad EU. MR characterization of post-irradiation soft tissue edema. *Skeletal Radiol*. 1996;25(6):537-43.
15. Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing Radiation Therapy-related Complications in the Chest. *Radiographics*. 2019;39(2):344-66.
16. Alhilali L, Reynolds AR, Fakhran S. Osteoradionecrosis after radiation therapy for head and neck cancer: differentiation from recurrent disease with CT and PET/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1405-11.

17. King AD, Ahuja AT, Yeung DK, Wong JK, Lee YY, Lam WW, et al. Delayed complications of radiotherapy treatment for nasopharyngeal carcinoma: imaging findings. *Clin Radiol*. 2007;62(3):195-203.
18. Dassarith M, Yin Z, Chen J, Liu H, Yang K, Wu G. Temporal lobe necrosis: a dwindling entity in a patient with nasopharyngeal cancer after radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2011;3:8.
19. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics*. 2012;32(5):1343-59.
20. Wang YX, King AD, Zhou H, Leung SF, Abrigo J, Chan YL, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study. *Radiology*. 2010;254(1):210-8.
21. Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin*. 2010;28(1):217-34.
22. Suarez C, Fernandez-Alvarez V, Hamoir M, Mendenhall WM, Strojan P, Quer M, et al. Carotid blowout syndrome: modern trends in management. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5617-28.
23. Wilbers J, Kappelle AC, Kessels RP, Steens SC, Meijer FJ, Kaanders JH, et al. Long term cerebral and vascular complications after irradiation of the neck in head and neck cancer patients: a prospective cohort study: study rationale and protocol. *BMC Neurol*. 2014;14:132.
24. Thiagarajan A, Iyer NG. Radiation-induced sarcomas of the head and neck. *World J Clin Oncol*. 2014;5(5):973-81.

Srečanje so finančno omogočili:

MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o.

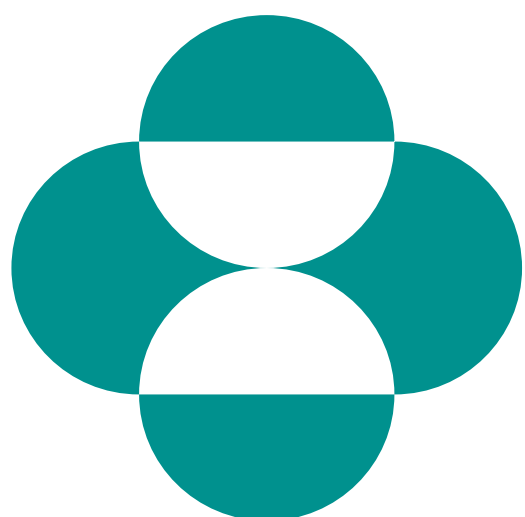
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Merck d.o.o.

SWIXXBIOPHARMA d.o.o.

Baxter d.o.o.

VIVIT Pharma, d. o. o.



MSD

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA® je odobrena za zdravljenje več kot 30 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila! • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih antitela presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urolojskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi kolorektalnega raka v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali biliarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s petmetreksdom in kemoterapijo na osnovi platine je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z entfortumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urolojskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akstinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brachiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III - IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnikih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta pri odraslih.

• **Odmerjanje in način uporabe:** **Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z entfortumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po entfortumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih

toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov do napredovanja bolezni, pojavnega nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obeh zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerke zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagodite odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zmrznitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obkoda odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiriindesetimi (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediana čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % do 3. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % do 3. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali kemoradioterapijo (CRT) so ocenili pri 6093 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (53 %), navzea (52 %), diareja (36 %), utrujenost (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuximabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom želodca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, in pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom pri napredovalim RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalim EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali 200 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotidodizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), artralgijska (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinibom 69 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo brez neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z entfortumab vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urolojskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumab 1. dan in 1,25 mg/kg entfortumab vedotina 1. dan in vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z entfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar dodaja prispevek entfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali entfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopulpoznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opaženo pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, starih < 65 let, predvsem za resne neželene učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerljivi kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana; tel: +386 1 520 42 01, fax: +386 1 520 43 50
Vse pravice pridržane. Pripravljen v Sloveniji, 11/2024; SK-KEY-00712
Samo za strokovno javnost

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih podizvajalcih ali na lokalnem sedežu družbe.



LILLY – ŽIVETI BOLJE

Ljudje smo od nekdaj vedoželjni, polni upanja in vztrajnosti. Odkritja so naš namen na tem planetu. Od same ustanovitve družbe Lilly je jasno naše poslanstvo in cilj. Po več kot stoletju, skoraj 100 zdravilnih in nešteti novostih, nadaljujemo z iskanjem naslednjega velikega odkritja, ki bo izboljšalo življenje ljudem po svetu.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-LILLY-SI-0092, 9.6.2021

Lilly

Močan* začetek

ČAS JE V VAŠIH ROKAH

Začetek zdravljenja v 1L s kombinacijo Erbitux® + dvojček KT[†] podaljša preživetje v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + dvojček KT[†] pri bolnikih z LS RAS wt mKRR^{§¶11-4}

*Močan začetek, izraženo kot ORR[†] & DpR[‡]

[†]KT: režima FOLFOX in/ali FOLFIRI; [‡]Študija CALGB/SWOG 80405 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja OŠ v roki s kombinacijo Erbitux® + KT v primerjavi s kombinacijo bevacizumab + KT pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[§]. [§]Študija FIRE-3 ni dosegla svojega primarnega cilja, statistično značilnega izboljšanja ORR na podlagi odčitkov raziskovalcev pri bolnikih s KRAS (ekson 2) wt mKRR[§]. [¶]Zdravilo Erbitux® je odobreno za zdravljenje bolnikov, ki imajo RAS wt mKRR z izraženo stopnjo EGFR: v kombinaciji s KT na osnovi irinotekana, v prvem redu zdravljenja v kombinaciji z režimom FOLFOX ali kot samostojno zdravlilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in irinotekanom ni bilo uspešno in ki ne prenašajo irinotekana⁷

Kratice: 1L, prva linija; KT, kemoterapija; EGFR, receptor za epidermalni rastni faktor; LS, leva stran; mDpR, mediana globine odgovora; ORR, stopnja objektivnega odgovora; OS, celotno preživetje; mKRR, metastatski kolorektalni rak; wt, divji tip.

Viri in literatura: 1. Heinemann V, et al. Br J Rak. 2021; 124: 587-594; 2. Venook A, et al. ESMO 2016 (Abstract No. 3504 - oral presentation); 3. Holch JW, et al. Eur J Cancer. 2017;70:87-98; 4. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017; 28: 1713-1729; 5. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1065-1075. 6. Venook A, et al. JAMA 2017; 317: 2392-2401; 7. Erbitux® EU SmPC, maj 2022.

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo.

Terapevtske indikacije: Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravlilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m².

Kontraindikacije: Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan.

Interakcije: Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske.

Neželeni učinki: Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagnezija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalcemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost.

Posebna navodila za shranjevanje: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Pakiranje: 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine.

Način in režim izdaje: Izdaja zdravila je le na recept-H.

Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: maj 2022.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

CURASEPT[®] AFTERAPID⁺

HITRA POMOČ PRI AFTAH, MUKOZITISU IN DRUGIH TEŽAVAH Z USTNO SLUZNICO



HITRO
HITREJE
AFTERAPID⁺

www.curasept.si

OraCoat

XyliMelts[®] za suha usta

VLAŽENJE SUHIH UST, KI TRAJA DLJE*



**VEČURNO
DELOVANJE***



www.xyli melts.si

* XyliMelts deluje od 1 do 4 ure
čez dan in od 4 do 8 ur med spanjem

VIVITPHARMA

VIVIT Pharma, d.o.o. | Tržaška cesta 495 | 1351 Brezovica pri Ljubljani | +386 31 328 721 | info@vivitpharma.com

CE Medicinski pripomoček izpolnjuje zahteve za oznako CE.

CE Medicinski pripomoček izpolnjuje zahteve za oznako CE.