

Flöguþekjukrabbamein á höfuð- og hálssvæði

Geir

Tryggvason¹

læknir í sérnámi í háls-, nef- og eyrnaskurðlækningum

Pórarinn E. Sveinsson²

sérfræðingur í lyfja- og geislameðferð krabbameina

Hannes Hjartarson³

háls-, nef- og eyrnaskurðlæknir

Þorvarður R. Hálfðanarson⁴

blóðmeina- og krabbameinslæknir

Lykilord: krabbamein, höfuð- og hálssvæði, meðferð, horfur.

Ágrip

Flöguþekjukrabbamein á höfuð- og hálssvæði eru nokkuð algeng og tengist tilurð þeirra sterklega reykingum og áfengisneyslu. Aðrir áhættuþættir eru sýkingar af völdum human papillomavirus. Meðferð þessara æxla kallar á samstarf margra sérgreina eigi góður árangur að nást. Í gegnum tíðina hafa skurðaðgerðir og geislameðferð verið meginstoð meðferðar en á síðastliðnum áratug hefur samvinnuð geisla- og lyfjameðferð leikið æ stærra hlutverk, sérstaklega gegn sjúkdómi á hærra stigi. Eigi greining sér stað á lægri stigum sjúkdómsins eru horfur tiltölulega góðar. Útbreiddur sjúkdómur hefur slæmar horfur og hafa framfarir í meðferð á því stigi verið takmarkaðar. Á síðari árum hafa orðið umtalsverðar breytingar á meðferð þessara æxla og eru þær framfarir hvatinn að þessari grein.

Faraldsfræði

Krabbamein á höfuð- og hálssvæði eru nokkuð algeng og er yfirgnæfandi meirihluti þeirra af flöguþekjugerð (FÞKHH).¹ Meðalaldur við greiningu er um 60 ár og karlar eru þrisvar til fjórum sinnum líklegri til að greinast með FÞKHH en konur. Hærra nýgengi hjá körlum má sennilega rekja til þess að þeir eru líklegri til að reykja og nota áfengi í óhófi. Á árunum 2001-2005 var árlegt nýgengi krabbameins í barkakýli 2,2/100.000 hjá íslenskum körlum en 0,7/100.000 hjá íslenskum konum. Krabbamein í vör og munnholi voru nokkru algengari eða 4,4/100.000 hjá körlum en 2,0/100.000 hjá konum. Búið er við meira en 47.500 nýjum tilfellum í Bandaríkjunum árið 2008 og reikna má með að meira en 11.200 látist af völdum sjúkdómsins.² Í Evrópu var áætlað að allt að 130.000 ný tilfelli hefðu greinst árið 2006 og um væri að ræða 7% allra greinda krabbameina.³ Á heimsvísu var talið að meira en 477.000 tilfelli af FÞKHH yrðu greind í körlum en 167.000 í konum.⁴ Það má því sjá að þetta er umfangsmikið vandamál á heimsvísu þó að tilföllin héraendis séu frekar fá.

Áhættuþættir

Tóbaksreykingar og áfengisneysla eru talin skýra verulegan hluta allra tilfella FÞKHH og hefur verið áætlað að áhættan sé allt að fertugföld ef saman fara verulegar reykingar og óhófleg neysla áfengis.⁵ Tengsl við reykingar eru mun sterkari en tengslin við áfengisneyslu og áhættan er mest ef reykingar og áfengisneysla fara saman.⁶ Áfengisneysla ein sér virðist einnig vera sjálfsstæður áhættuþáttur en ekki eins afgerandi og reykingar. Munn- og neftóbaksnotkun hefur einnig verið tengd FÞKHH en tengsl reyklausa tóbaks við krabbamein virðast veigaminni en tengsl reyktóbaks.⁷ Léleg tannhirða er einnig álitin áhættuþáttur. Sjúklingum með sögu um FÞKHH er hætta við endurteknum krabbameinum á höfuð- og hálssvæði ásamt öðrum illkynja sjúkdómum tengdum sömu áhættuþáttum, sérstaklega lungnakrabbameini og vélindakrabbameini og endurspeglar það viðtæk krabbameinsvaldandi áhrif tóbaksreyks á slímhúðir loft- og meltingarveggar (field cancerization).^{8,9} Á undanföllum árum hefur komið í ljós að sýkingar af völdum human papillomavirus (HPV), sérstaklega sermigerð (serotype) 16 og 18 eru sterkur áhættuþáttur FÞKHH og sennilega skýringin í mörgum þeim tilfella þar sem reykingum og áfengisdrykkju er ekki til að dreifa.^{10,11} Svo virðist sem HPV tengdum FÞKHH fari fjölgandi og þau kunni að hafa betri horfur en þau æxli sem ekki tengjast HPV.^{12,13} HPV-sýkingar virðast vera sérstaklega tengdar krabbameinum í munnholi og koki en síður í barkakýli.¹¹

Einkenni

Sjúklingar með FÞKHH leita til læknis vegna ýmissa einkenna og ræður staðsetning og útbreiðsla meinsins þar mestu. Krabbamein í munnholi koma oftast fram sem sár sem gróa ekki eða fyrirferð. Verkir eru algengir og geta bent til þess að meinið sé vaxið inn í taugar. Einnig geta þau haft áhrif á hreyfingu tungu með kyngingarerfiðleikum og þá um leið áhrif á næringarinntöku með tilheyrandi þyngdartapi. Séu meinin vaxin inn í kjálkabein geta lausar

¹Háls-, nef- og eyrnaskurðlækningadeild háskólaspítalans í Iowa,

²geislameðferð krabbameina, Landspítala Hringbraut,

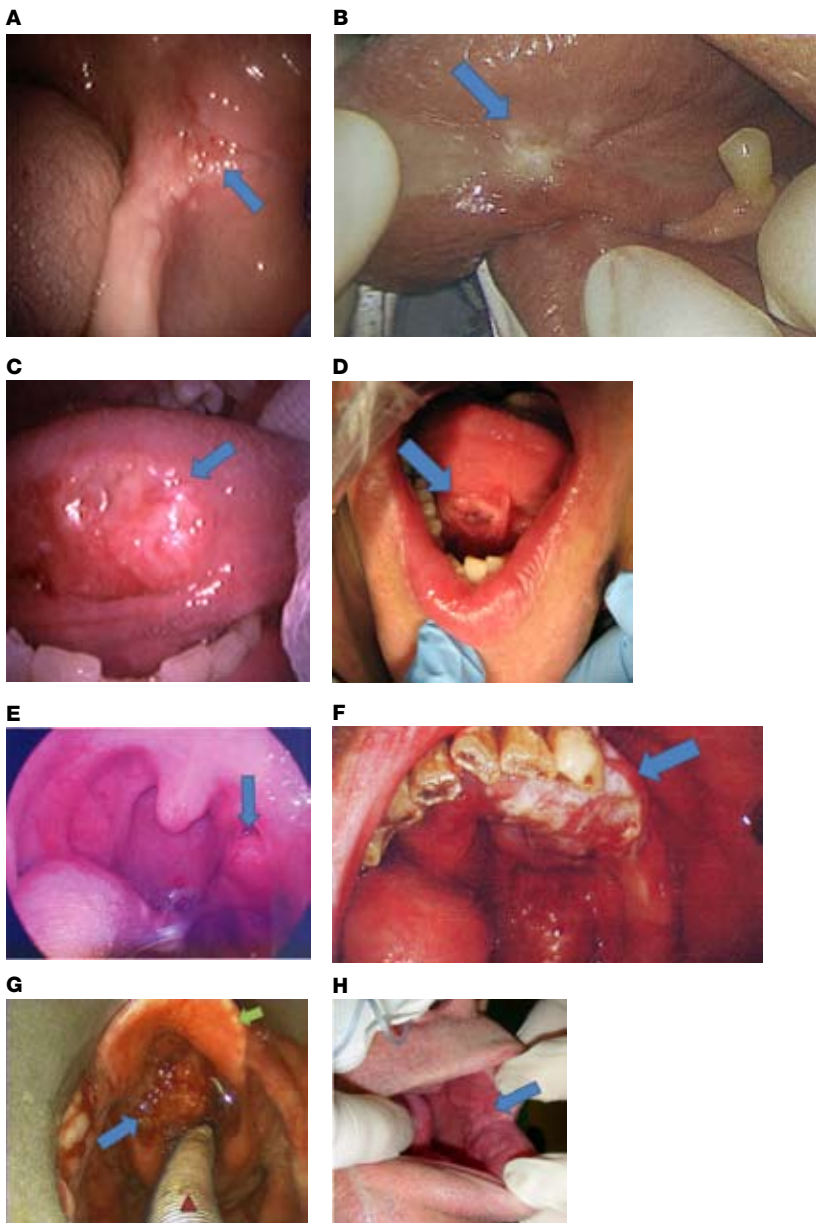
³háls-, nef- og eyrnaskurðeild Landspítala Fossvogi,

⁴krabbameinslækningadeild háskólaspítalans í Iowa.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Þorvarður R. Hálfðanarson, krabbameinslækningadeild háskólaspítalans í Iowa,

200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242, USA.
Sími: 319-356-7407.

thorvardur-halfdanarson@uiowa.edu



Mynd 1. Klínískar myndir af flögubekjukrabbameinum á höfði og hálsi af ýmsum stígum. **A.** T1 æxli (blá ör) í munnholi fyrir aftan endajaxl (trigonum retromolare). **B.** T1 krabbamein á hlið tungu (blá ör). **C.** T2 krabbamein á hlið tungu (blá ör). **D.** T2 æxli í fram munnbotni (blá ör). **E.** T3 hálskirtilskrabbamein (blá ör). **F.** T3 æxli í munnholi, efri kjálka (blá ör). **G.** T3 ofanraddglufukrabbamein (blá ör), barkalok (græn ör), leysibarkaslanga (rauður örvaoddur). **H.** T2 krabbamein í munnholi (blá ör).

tennur eða verkir í tönnum verið vandamál, sem og dofi í dreifingu fimmtu heilataugar. Krabbamein í munnkoki hafa oftast kyngingareriðleika í för með sér og verki og ekki er óalgengt að sjúklingar hafi fengið nokkra sýklalyfjakúra vegna hálsbólgu áður en meinið uppgötvast. Aukinheldur getur meinið uppgötvast við uppvinnslu á hnúti á hálsi. Krabbamein í barkakýli hafa mjög mismunandi einkenni en mestu skiptir staðsetning innan barkakýlis. Æxli í ofanraddglufu (supraglottis) geta orðið stór áður en þau fara að hafa áhrif á öndun eða kyngingu og þar sem sogæðakerfið þar er ríkulegt eru eitlameinvörp algeng. Hins vegar eru mein á raddböndum oft greind snemma þar sem sjúklingur er með hæsi vegna breytinga á eiginleikum raddbandsins eða í lengra gengnum

meinum út af festingu raddbands vegna ífarandi vaxtar. Krabbamein í nefholi geta orðið stór án þess að sjúklingurinn fái veruleg einkenni. Vökvi í miðeyra án skýringar í fullorðnu fólki getur gefið til kynna æxli í nefkoki en algengasta einkenni þess æxlis er hnútur á hálsi. Við mat á FPKHH á alltaf að gera ítarlega heilataugaskoðun þar sem krabbamein geta vaxið með taugum að höfuðkúpubotni og inn í heilabú.

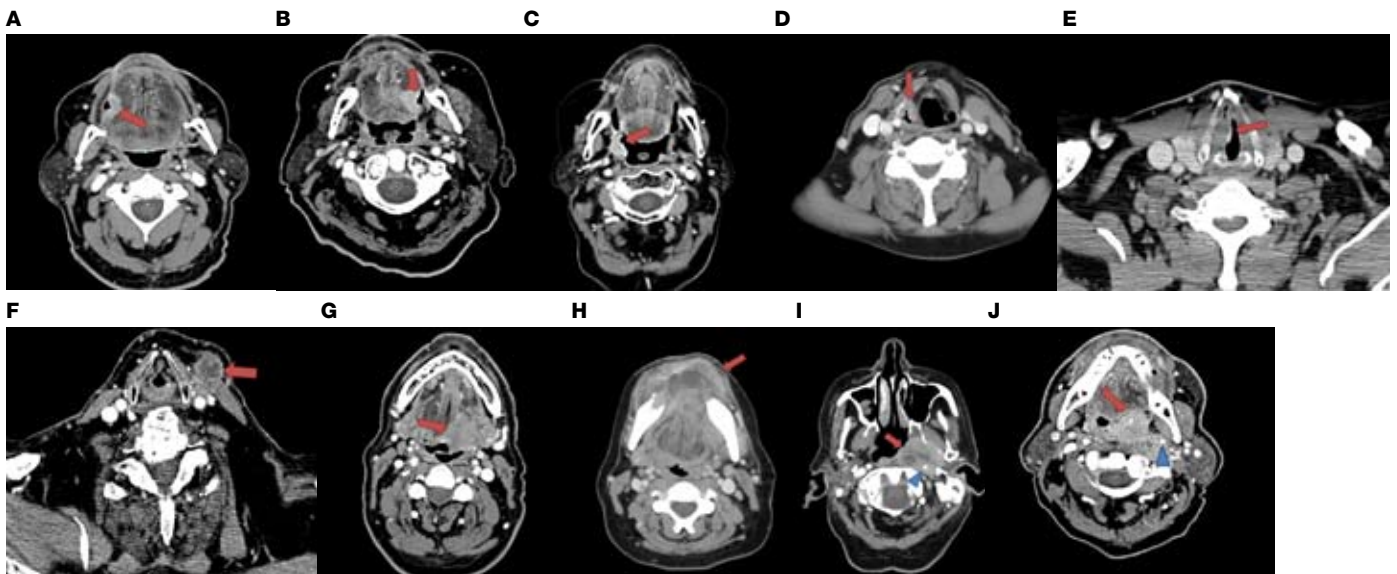
Eins og að framan greinir eru verkir, kyngingartruflanir, hæsi, þyngdartap, öndunareriðleikar og langvarandi sár einkenni sem alltaf ætti að rannsaka nánar hjá fullorðnum, sérstaklega reykingamönnum. Mynd 1 sýnir myndir af æxlum af mismunandi stígum á höfuð- og háлssvæði.

Greining

Greining FPKHH er jafnan nokkuð einföld, sérstaklega ef auðvelt er að ná sýni frá æxlinu. Sýnataka er algert grundvallaratriði í greiningu krabbameins. Sjúklingar með FPKHH þurfa nánast alltaf að undirgangast stífa barkakýlis-, vélinda- og barkaspeglun í svæfingu sem í 4-14% tilfella leiðir í ljós annað krabbamein^{14, 15} en einnig til að kanna nánar útbreiðslu meinsins og eru þá stundum tekin stígunsýni aðlægt, sérstaklega þegar skurðaðgerð er fyrirhuguð. Stöku sinnum greinast sjúklingar með áberandi hálseitlameinvörp án þess að upphafsæxli finnist (cancer of unknown primary). Tilkoma jáeinda-sneiðmyndarrannsókna (PET/CT) hefur hjálpað til við greiningu á óþekktu frumæxli þar sem í um 40-50% tilfella sést upptaka við myndgreininguna^{16, 17} sem hjálpar til við hnitmiðaða sýnatöku í svæfingu. Af þeim æxlum þar sem upphafsæxlið finnst ekki við fyrstu leit, reynast um 80% vera í tungurót (base of tongue) eða hálskirtli þegar leitað er með nákvæmari aðferðum.¹⁷

Tölvusneiðmyndarrannsókn (TS) eða segulóm-skoðun (SÓ) með skuggaefni eru hjálplegar rannsóknarleiðir við mat á eitlum á háлssvæði og útbreiðslu frummeinsins. TS er þó ódýrari og fljótlegri og er mun meira notuð en SÓ sem fyrsta rannsókn (mynd 2).

Í um 10% tilfella nýgreindra FPKHH finnast krabbamein í lungum (frummeinvörp og/eða meinvörp) og líkurnar á því aukast eftir því sem stig frummeinsins er hærra.¹⁸ Staðsetning (munnkok, barkakýliskok, ofanraddglufa) er áhættuþáttur fyrir lungnameinvörp ásamt jákvæðum háлseitlum (N2/3).¹⁸ TS er sennilega besta rannsóknin til að útiloka lungnameinvörp. Finnist lungnameinvörp er meðferð nánast einungis líknandi, það er meðhöndla einkenni og fyrirbyggja fylgikvilla krabbameinsins. Líknandi meðferð getur þó falið í



Mynd 2. Sneiðmyndir af flögubejkrabbameinum á höfði og hálsi af ýmsum stigum. A. T1 tunguæxli (rauð ör). B. T3 tunguæxli (rauð ör). C. T2 hálskirtilsæxli (rauð ör). D. T2 barkakýliskoksæxli (rauð ör). E. T2 hægra ráðbandsæxli (rauð ör). F. Eitlameinvörp á hálsi (rauð ör). G. T4a tungurótaræxli (rauð ör). H. T4a fremra munnbotsæxli sem er búuð að éta sig í gegnum kjálkann (rauð ör). I. T4b nefkoksæxli (rauð ör) sem hefur vafið sig í kringum innri hálsslagæð (blár örvaroddur). J. T4b munnkoksæxli (rauð ör) sem hefur vafið sig í kringum innri hálsslagæð (blár örvaroddur).

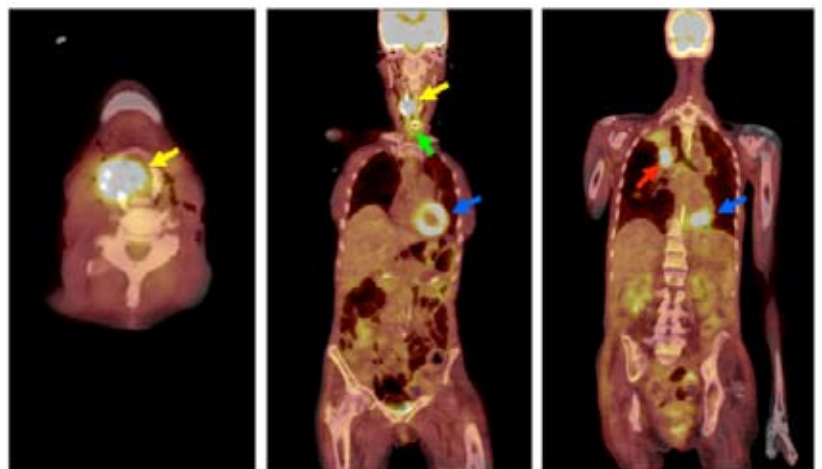
sér víðtæka skurðaðgerð með enduruppbyggingu, sérstaklega ef verkir eru miklir.

Á síðari árum hafa jáeindasneiðmyndarannsóknir (JS) verið notaðar í auknum mæli við stígum og eftirfylgni krabbameina á höfuð- og hálssvæði (myndir 3 og 4).¹⁹ Tæknin er sérlega hentug til þess að meta hvort sjúkdómurinn er staðbundinn eða útbreiddur. Í sumum tilfellum greinir JS fjarmeinvörp eða annað æxli og þannig getur rannsóknin hlíft sjúklingnum við því að gangast undir erfiða staðbundna meðferð sem ólíkleg væri til að lengja líf eða bæta lífsgæði.²⁰ Einnig hafa JS verið notaðar til mats á meðferðarárangri, sérstaklega eftir lyfja- og geislameðferð. Ef JS er gerð þremur mánuðum eftir lok meðferðar og sýnir enga upptöku í frummeini eða hálseitlum ásamt eðlilegri líkamsskoðun er óhætt að fylgjast með sjúklingnum og framkvæma ekki eitlaúrnám.²¹ JS hefur einnig sýnt notagildi við ákvörðun og undirbúning geislameðferðar.²²

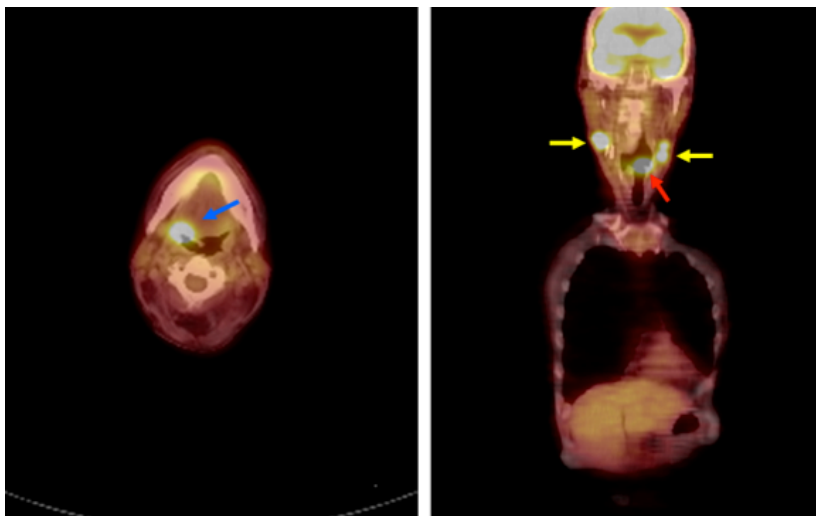
Stígum

Stígum krabbameina á höfuð- og hálssvæði er flókin og endurspeglar flókna líffærafræði svæðisins. Núverandi stígumarkerfi er kennt við American Joint Committee on Cancer (AJCC) og styðst við svokallað TNM-kerfi (tafla I).²³ Í þessu kerfi ákvarðast T-stígum af stærð og útbreiðslu upprunalega æxlisins og N-stígum af því hvort eitlameinvörp eru á hálsi. Mikilvægt er að greina hálseitlameinvörp því þau spá fyrir um horfur. Að jafnaði lækka lífslíkur um 50% ef eitlameinvörp

greinast á hálsi.²⁴ M-stíg æxlisins ræðst af því hvort það hefur dreift sér til fjarlæggra líffæra eða eitla utan höfuð- og hálssvæðis. Stígum FPKHH er mismunandi eftir staðsetningu frumæxlis og til nánari glöggvunar á þessu vísast í vef bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute), www.cancer.gov. Við stígum FPKHH eru skörp skil á skiptingu svæða efri öndunar- og meltingarveggar (mynd 5). Til að auðvelda umræðu og fyrirbyggja rugling er hentugt að skipta eitlastöðvum á hálsi í fimm svæði eftir því hvar á hálsinum þær eru (mynd 6).



Mynd 3. 68 ára stórreykingakona sem var endurtekið lögð inn vegna andþýngsla og talin hafa versnandi langvinnan lungnateppusjúkdóm. Hún reyndist hafa stórt óþroskað flögubejkuæxli í barkakýli. JS-rannsókn gerð til stígum sýndi staðsetningu æxlisins vel (gular örvar), engin merki um eitlameinvörp en staðsetningu tracheostomíu (græn ör). Rannsóknin sýndi einnig æxli í hægra lunga (rauð ör) sem reyndist upprunnið frá berkiu hægra efra lungnablaðs og talið var annað frumæxli (second primary tumor). Einnig má sjá vinstri slegil hjartans vel á þessari JS-mynd (blá ör).



Mynd 4. Sextugur stórreykingamaður með vaxandi hnút vinstra megin á hálsi. JS sýnir upptöku í hálseitlum beggja vegna sem samrýmist meinvörpum (gular örvar). Einnig er að finna upptöku í hálskirtli hægra megin sem teygir sig yfir á tungurótina (blá ör). Auk þess var að finna upptöku í barkakýliskoki sem samrýmdist öðru frumæxli (rauð ör).

Almennt um meðferð FÞKHH

Meðferð FÞKHH krefst náinnar samvinnu sérfræðinga, háls-, nef og eyrnaskurðlækna og krabbameinslækna. Einnig skipta lýtalæknar og talmeinafræðingar miklu í meðferð þessara sjúklinga. Meðferðarúrreiði eru rædd á sameiginlegum fundum með röntgenlæknum og meinafræðingum þar sem farið er yfir rannsóknarniðurstöður og meðferðaráætlun ákveðin í kjölfarið. Fundir af þessu tagi (tumor board) hafa áhrif á meðferð sjúklinga.²⁵ Hér er stuttlega fjallað um mismunandi meðferðarmöguleika, svo sem skurðaðgerðir, geislameðferð og lyfjameðferð og síðan um ákveðin krabbamein innan efri öndunar- og loftvegjar þar sem meðferð er oft sérlega flókin. Með vissu millibili gefa bæði evrópsk og bandarísk samtök út leiðbeiningar um meðferð FÞKHH og má nálgast á netinu og í tímaritum.²⁶⁻²⁹

Skurðaðgerð

Skurðaðgerðir og geislameðferð hafa verið meginmeðferðarleiðir við FÞKHH. Pendúllinn hefur hins vegar sveiflast í átt að frummeðferð með geislum með eða án lyfjameðferðar, sérstaklega í meðferð munnkoks-, nefkoks-, barkakýlis- og barkakýliskokskrabbameina. Misjafnt er milli landa og sjúkrahúsa hvort menn beita meira skurðaðgerð eða geislameðferð og fer eftir ráðandi sérþekkingu á hverjum stað. Skurðaðgerðir eru enn mikið brúkaðar við meðferð á krabbameini í munnholi þar sem fylgikvillar geislameðferðar eru talsverðir miðað við skurðaðgerð, sem og við minni krabbameinum (T1 og T2) þar

sem leysiaðgerð er oft framkvæmd ein og sér. Ef meinið er vaxið inn í brjóska eða bein er skurðaðgerð líklegri til lækningar en geislameðferð. Skurðaðgerð er einnig notuð sem björgunaraðgerð (salvage) fyrir mein sem koma aftur eða standast frumgeislameðferð með eða án lyfjameðferðar. Meginmarkmið skurðaðgerðar er að sneiða meinið burt með nægjanlegum skurðbrúnum (1-2 cm) í þrívídd sem og stigun eitla (N0) eða meðferð eitla (N+) með eitlaurnámi á hálsi (neck dissection).

Meðhöndlun eitla á hálsi er viðfangsefni í stöðugri endurskoðun, sérstaklega með tilliti til hversu víðtækt eitlaurnám er nauðsynlegt. Róttækt hálseitlaurnám* var staðalaðgerð lengi vel en nú er áherslan meiri á sértækt eitlaurnám (selective neck dissection) þar sem eitlar sem eru líklegastir til að innihalda krabbamein í N0[†] tilfellum eru fjarlægðir.³⁰ Ef hálsinn er N+ er núorðið beitt MRM (modified radical neck dissection)[#] og einungis þeir líffærahlutar sem krabbameinið er vaxið inn í, ef nokkrir, eru teknir.

Nýjar leiðir til enduruppbyggingar með fríum vefflutningi hafa einnig breytt skurðaðgerðum þar sem hægt er að gera mjög víðtækar aðgerðir með enduruppbyggingu sem leiðir til tiltölulega góðrar starfsgetu með tilliti til raddar og kyngingar.

Eftir að leysigeislatæknin kom fram í lækningaskyni hefur CO₂ leysirinn verið mjög nýtsamt tæki til meðhöndlunar á krabbameinum, sérstaklega í barkakýli, sem og annarra meina á höfuð- og hálssvæði. Leysiskurðaðgerð er sérstaklega hentug fyrir minni æxli en sumir hafa einnig náð góðum árangri með lengra gengin æxli.^{31, 32} Leysiskurðaðgerðir hafa jafnframt verið notaðar við endurkomu æxlis eftir geislameðferð með góðum árangri.³³ Nýverið kom fram tækni sem gerir það að verkum að hægt er að leiða geislann um þráð (Omniguide[®]) sem á eftir að auðvelda notkun á þessu þrönga svæði.³⁴

Geislameðferð með eða án lyfjameðferðar

Meðferð á staðbundnum krabbameinum:

Í mörgum tilfellum er geislameðferð ein og sér jafnlíkleg til árangurs og skurðaðgerð en val á meðferð fer eftir staðsetningu æxlis, hugsanlegum fylgikvillum og óskum sjúklings. Lyfjameðferð virðist bæta litlu við geisla í meðferð staðbundinna meina á lágu stigi. Geislameðferð hefur þann kost að hægt er að lækna staðbundin mein án þess að fjarlægja líffærið og slík meðferð veldur sjaldnar sjáanlegum lýtum eða truflun á starfsemi líffærisins en skurðaðgerð.³⁵ Geislameðferð er gjarnan gefin fimm daga vikunnar í sjö vikur þar sem heildargeislaskammturinn er nálægt 70 gray

*Róttækt hálseitlaurnám: Allar eitlastöðvar eru teknar ásamt höfuðvendi (sternocleidomastoid muscle), hóstarbláæð (internal jugular vein) og aukatauginni (accessory nerve).

#-MRM: Allar eitlastöðvar teknar en einu eða fleiri af höfuðvendi, hóstarbláæð eða aukatauginni er hlíft.

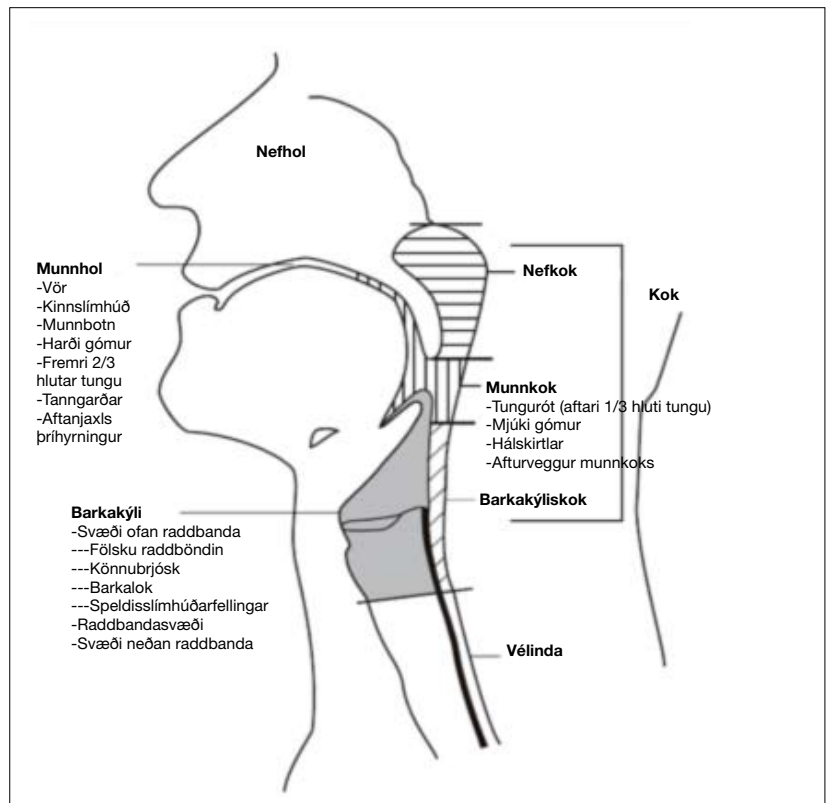
‡ - N0 þýðir að ekki er grunur um að eitlameinvörp séu á hálsi.

- N+ þýðir að sterkur grunur er um eða staðfest eitlameinvörp á hálsi.

(Gy). Ýmsar nýjungar í geislameðferð, svo sem fleiri en ein meðferð á dag (hyperfractionation) virðast hafa bætt lífslíkur sjúklinga lítillega en slíkum meðferðum er þó óvíða beitt þar sem bráðar aukaverkanir eru meiri og þær krefjast gjarnan sértæks búnaðar og fleira starfsfólks. Geislameðferð eftir skurðaðgerð á hálsi í N+ tilfellum dregur úr líkum á staðbundinni endurkomu meinsins og bætir lifun.³⁶

Meðferð á langt gengnum krabbameinum án meinvarpa:

Ef mein eru staðbundin en þó langt gengin er yfirleitt þörf á geislameðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð. Rannsóknir hafa sýnt að samhliða meðferð með geislum og krabbameinslyfjum (geislalyfjameðferð, concurrent chemoradiation therapy) er líklegri til árangurs en geislameðferð ein sér eða lyfjameðferð gefin fyrir eða eftir geislameðferð (sequential therapy).³⁷ Horfur sjúklinga sem gengist hafa undir geislameðferð hafa batnað á síðustu áratugum og vera má að skýringin sé aukin notkun samhliða lyfjameðferðar. Ávinningurinn af samhliða geislalyfjameðferð er um 8% betri fimm ára lifun umfram það sem áunnið er með geislameðferð einni saman.³⁷ Samhliða meðferð virðist þó ekki draga mikið úr hættunni á fjarmeinvörpum og slík meðferð hefur í för með sér umtalsvert alvarlegri aukaverkanir en geislameðferð ein sér. Ef ekki er talið að sjúklingur þoli hefðbundna geislalyfjameðferð má annaðhvort nota geislameðferð eða geislameðferð ásamt cetuximab sem er mótefni gegn vaxtarviðtökum á yfirborði æxlisfrumnanna (epidermal growth factor). Sé cetuximab bætt við geislameðferð má bæta árangur meðferðarinnar án þess að auka fylgikvillana svo marktækt sé.³⁸ Þrátt fyrir að geislalyfjameðferð með cetuximab lofi góðu er cisplatín enn kjörlyf ásamt geislameðferð í þeim sjúklingum er þola slíka meðferð. En meðferðin er flestum sjúklingum afar strembin, jafnvel þeim sem annars eru við góða heilsu. Ef æxli er skurðtækt virðist samhliða geislalyfjameðferð eftir skurðaðgerð (adjuvant meðferð) gagnast í völdum tilfellum og dregur slík meðferð úr líkum á endurkomu sjúkdómsins og bætir hugsanlega lífslíkur.³⁹ Ávinningurinn af slíkri eftirmeðferð virðist þó fyrst og fremst bundinn við þá sjúklinga sem reynast hafa jákvæðar skurðbrúnir að aðgerð lokinni eða eitlameinvörp sem ná út fyrir eitilinn sjálfan og inn í aðlæga vefi.⁴⁰ Barkaskurður (tracheotomy) til að tryggja loftveg og öndun ásamt magaraufun (gastrostomy) til að viðhalda næringarástandi sjúklingsins getur verið nauðsynleg á meðan meðferð stendur þar sem



Mynd 5. Skipting höfuð- og hálssvæðis með tilliti til stigunar

Munnhol er skilgreint frá vörum til fremri slímhúðarfallingar hálskirtils sem og að mótum mjúka og harða göms og inniheldur einnig fremri 2/3 hluta tungu. Frekari undirstaðir (subsites) innan munnhols hafa síðan sérstaka nálgun hvað meðferð varðar (tunga, munnbotn, harði gömur, kinnslímhúð, varir, aftanjaxls þríhyrningur (retromolar trigone) og tanngarðar (alveolar ridges). Munnkok inniheldur mjúka göminn, aftari 1/3 tungu, hálskirtil og afturvegg munnkoksins. Það nær niður að mótum barkaloks (epiglottis) og tungubotns. Barkakýliskok er skilgreint frá mótum barkaloks og tungubotns (vallecula) niður að neðri hluta hringbrjósksins (cartilago cricoidei) og inniheldur peruskotið (piriform fossa), afturhringbrjóskssvæðið og hliðar/afturveggi. Barkakýli er skipt í þrjú svæði: ofan raddbanda, raddbönd og neðan raddbanda (supraglottis, glottis, subglottis). Svæðið ofan raddbanda inniheldur barkalok, speldisslímhúðarfallingar (aryepiglottic folds), könnubrjós og fólsku raddböndin. Raddbönd eru skilgreind frá neðri hluta fólsku raddbandanna og ná 1 cm niður fyrir þau. Svæðið neðan raddbanda nær frá mörkum raddbanda að neðri hluta hringbrjósks. Nefkok nær frá koknösnum (choanae posteriores) að afturvegg og neðri mörk eru efra yfirborð mjúka gömsins.

Birt með leyfi CMPMedica. Úr: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 11th edition 2008. Pazdur R, Wagman L, Camphausen K, et al (Rátsj.), Kafti 4. Öll réttindi áskilin.

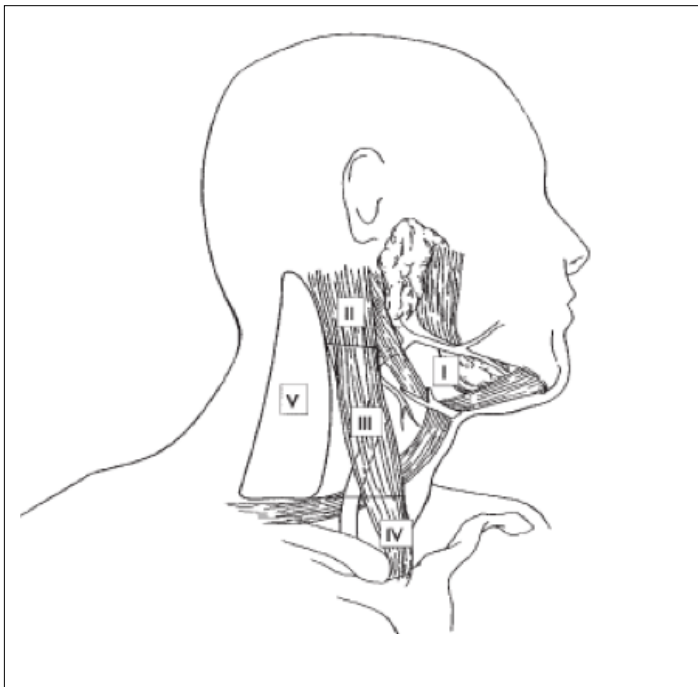
kynging er þá oft verulega skert og getur í sumum tilvikum skaðast varanlega.

Lengi hefur verið vitað að kröftug krabbameinslyfjameðferð í upphafi meðferðar áður en lagt er út í skurðaðgerð eða geislameðferð, getur minnkað stærð æxlisins og hugsanlega bætt horfur.⁴¹ Þessi meðferð telst þó ekki enn vera kjörmeðferð en á vel við í völdum tilfellum ef mein eru langt gengin en staðbundin. Bráðir fylgikvillar geislameðferðar og sérstaklega geislalyfjameðferðar eru umtalsverðir. Nær allir sjúklingar verða fyrir verulegum slímhúðarskaða (mucositis) sem yfirleitt veldur verulegum verkjum og skertri inntöku næringar. Undantekningarlítið þurfa sjúklingar sterk verkjalyf meðan á meðferð stendur og fyrstu vikurnar eftir að meðferð lýkur.

Mynd 6.

Eitlastöðvar hálsins.

Birt með leyfi CMPMedica.
Úr: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 11th edition 2008. Pazdur R, Wagman L, Camphausen K, et al (Ráttstj.), Kafli 4. Öll réttindi áskilin.



Tafla I. TNM stigun krabbameina á höfuð- og hálssvæði.²³

T stigun	Mesta þvermál æxlis		
T1	≤2 cm		
T2	>2 cm en <4 cm		
T3	>4 cm		
T4*	Æxli vex inn í aðlæga vefi, svo sem vöðva		
N Stigun	Hálseitlameinvörp		
N0	Engin eitlameinvörp		
N1	Stakt eitlameinvarp sömu megin en ≤3 cm í þvermál		
N2a	Stakt eitlameinvarp sömu megin, 3-6 cm í þvermál		
N2b	Mörg eitlameinvörp, engin >6 cm í þvermál		
N2c	Eitlameinvörp beggja megin eða hinum megin engin >6 cm í þvermál		
N3	Eitlameinvörp >6 cm í þvermál, óháð staðsetningu		
M Stigun	Fjarmeinvörp		
M0	Engin fjarmeinvörp		
M1	Fjarmeinvörp til staðar		
*T4 er skipt í T4a sem eru skurðtæk æxli og T4b sem eru óskurðtæk æxli.			
Stigunarflokkar			
Stig I	T1	N0	M0
Stig II	T2	N0	M0
Stig III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stig IVa	T4a	N0-1	M0
	T1-3	N2	M0
Stig IVb	Öll T stig	N3	M0
	T4b	Öll N stig	M0
Stig IVc	Öll T stig	Öll N stig	M1

Stigun nefkokskrabbameina er frábrugðin þessari stigun.

Lyfjameðferð

Lyfjameðferð hefur hlutverk í meðferð útbreidds sjúkdóms og má búast við svörun í 20-40% sjúklinga en svörunin varir yfirleitt ekki lengur en 2-4 mánuði.⁴² Þau lyf sem einkum eru notuð eru cisplatín, karbóplatín, 5-flúorouracíl (5-FU), capecitabín, metótrexat, paclítaxel og dócetaxel. Þessi lyf má ýmist gefa ein eða í samsetningum. Þótt samsetningar lyfja, svo sem cisplatíns og 5-FU, séu áhrifaríkar er óljóst hvort þær bæta marktækt lífun sjúklinga.⁴³ Allt að 13% sjúklinga með langt gengið krabbamein svara cetuximab og í allt að 56% sjúklinga tekst að halda aftur af sjúkdómnum um nokkurra mánaða skeið.⁴⁴ Einn kostur við cetuximab er að lyfið þolist mun betur en hefðbundin frumudrepandi krabbameinslyf og er því sérlega hentugt í öldruðum sjúklingum og sjúklingum sem hafa önnur vandamál sem hamla notkun frumudrepandi lyfja. Tvö önnur lyf sem hamla starfsemi EGFR, erlotinib og gefitinib, hafa einnig sýnt nokkra virkni í meðferð útbreidds sjúkdóms. Nýlega var birt rannsókn sem styður notkun cetuximab sé það gefið ásamt og samhliða frumudrepandi lyfjameðferð með platínulyfjum og 5-FU og virtist cetuximab bæta lífun sjúklinga miðað við frumudrepandi lyfjameðferð eingöngu.⁴⁵ Lyfið er þó enn sem komið er afar dýrt en mögulega má finna ákveðna undirhópa sjúklinga þar sem meðferð þessi er líkleg til árangurs.

Meðferð ákveðinna gerða flöguþekju-krabbameina á höfuð- og hálssvæði

Krabbamein í munnholi (oral cavity):

Í flestum tilvikum er skurðaðgerð kjörmeðferð við krabbameini í munnholi. Geislameðferð hefur líklega svipuð áhrif með tilliti til lækningar á krabbameininu en hefur hærrí tölvi fylgikvilla, sérstaklega geislunarbeindrep (osteoradionecrosis).⁴⁶ Horfur þessara sjúklinga fara mikið eftir stigi sjúkdómsins (tafla II). Enduruppbygging eftir krabbameinsaðgerðir á þessu svæði hefur gert stærri aðgerðir mögulegar með góðri endurhæfingu raddar og kyngingar.

Krabbamein í munnkoki (oropharynx):

Meðferð þessara æxla á öllum stigum hefur færst að verulegu leyti yfir í geislameðferð með eða án lyfjameðferðar. Skurðaðgerðir eru geymdar fyrir endurkomu æxla þó enn séu læknað sem beita skurðaðgerðum við þessum æxlum með jafngóðum árangri og geislun. Æxli á lágu stigi (T1-T2, N0-N1) hafa tiltölulega góðar horfur þar sem 5 ára lífun er 70-80%.⁴⁷ Ef æxlin eru langt gengin en samt staðbundin (T3-T4, N2-N3) er

geislalyfjameðferð talin kjörmeðferð. Fimm ára lifun fyrir stig III er 50% og stig IV er 30%.²³ Í völdum tilfellum má beita skurðaðgerð að geislalyfjameðferð lokinni hafi svörun við meðferð verið ófullkomin og æxlið enn talið skurðtækt.⁴²

Krabbamein í barkakýliskoki (*hypopharynx*):

Þessi æxli eru yfirleitt langt gengin við greiningu með ífarandi æxlisvexti og hálseitlameinvörpum.⁴² Ástæðan er að einkenni smárra æxla á þessum stað eru lítil sem engin. Horfur eru slæmar þar sem 5 ára lifun allra æxla er um 30%.⁴⁸ Tafla II sýnir fimm ára lifun þessara æxla á Íslandi. Hefðbundin meðferð er annaðhvort skurðaðgerð með geislameðferð eða geislalyfjameðferð að aðgerð lokinni eða geislalyfjameðferð eingöngu.⁴⁹

Krabbamein í barkakýli (*larynx*):

Meðferð æxla í barkakýli hefur breyst talsvert á síðastliðnum áratugum en nú gangast flestir sjúklinganna undir geislameðferð. Markmið meðferðar á þessum æxlum er að viðhalda starfandi barkakýli og raddböndum og þar með eðlilegri rödd ásamt því að veita lækningu meðferð.⁵⁰ Starfhæfni barkakýlisins með tilliti til raddar, öndunar og kyngingar verður að meta til að geta ráðlagt viðeigandi meðferð. Geislun er ólíkleg til að bæta kyngingu sé hún á annað borð orðin slæm og er frekar líkleg til að gera hana verri, sérstaklega ef lyfjameðferð er beitt líka. Ef sjúklingur með langt gengið krabbamein kys geislameðferð þarf að huga að loftvegi áður en meðferð hefst og þurfa sumir sjúklinganna barkaskurð. Æxli á lágu stigi má meðhöndla með geislameðferð eingöngu eða takmarkaðri skurðaðgerð. Skurðaðgerðir eru mismunandi eftir því hvar í barkakýlinu meinið er og hversu útbreitt það er, brottnám barkakýlis er oft beitt en leysigeislaskurðaðgerð í barkakýlisspeglun er æ algengari. Meðhöndla þarf eitla í ofanraddglufuæxlum í öllum tilvikum með eitlaúrnámi eða geislun og fer það að mestu eftir frummeðferð hvor meðferðin er notuð. Lengra gengin æxli (T stig IIB til IV) geta verið meðhöndluð með skurðaðgerð eða geislalyfjameðferð. Oftar er þó meðhöndlað með geislalyfjameðferð.⁵⁰ Sýnt hefur verið fram á að geislalyfjameðferð er jafnlíkleg til lækningar og skurðaðgerð en þess utan er slík meðferð líklegri til að viðhalda starfhæfu barkakýli.^{51, 52} Í sumum tilvikum svara sjúklingar ekki geislalyfjameðferð en þá er jafnan beitt barkakýlisbrottnámi. Slík aðgerð er einnig nauðsynleg ef krabbamein í barkakýli kemur aftur eftir að sjúklingur hefur gengist undir geislameðferð. Þær hafa þó gjarnan hærra fylgikvilla í för með sér, svo sem kokhúðarsamgang (pharyngocutaneous fistula),

Tafla II. Nýgengi, meðalaldur við greiningu og fimm ára hlutfallsleg lifun íslenskra karla og kvenna með flöguþekjukrabbamein á höfuð- og hálssvæði.

	Nýgengi 2002 til 2006	Meðalaldur 2002 til 2006	Fimm ára lifun á tímabilinu 1993 til 2002
Karlar			
Munnhol og varir	5,3	71	62%
Nefkok	0,4	47	
Barkakýliskok	0,2	72	
Varir, munnhol, gómbogar, nefkok, barkakýliskok	6,4	68	54%
Nefhol, miðeyra og skútar	0,9	66	
Barkakýli	2,2	71	72%
Konur			
Munnhol og varir	2,1	67	60%
Nefkok	0,3	70	
Barkakýliskok	0,2	43	
Varir, munnhol, gómbogar, nefkok, barkakýliskok	2,7	67	65%
Nefhol, miðeyra og skútar	0,6	62	
Barkakýli	0,6	58	73%

Upplýsingar fengnar frá Krabbameinsskránni.

þá sérstaklega ef lyfjameðferð hefur verið beitt aukalega.⁵³

Krabbamein í nefkoki (*nasopharynx*):

Þessi krabbamein eru um margt ólík hinum algengari FPKHH en gjarnan er sjúkdómurinn langt gengin með útbreiddum eitlameinvörpum við greiningu.⁵⁴ Nefkokskrabbamein eru frekar sjaldgæf á Vesturlöndum en mun algengari í Austurlöndum fjær, sérstaklega í Kína og tengist tilurð þeirra þar sterklega sýkingum af völdum Epstein-Barr veirunnar. Hornsteinn meðferðar nefkokskrabbameina er geislameðferð en á síðasta áratug hefur verið sýnt fram á að geislalyfjameðferð bætir horfur umtalsvert.⁵⁵

Hálseitlameinvörp af óþekktum uppruna:

Í 2-5% af öllum tilfellum af FPKHH er engan upphafsstað að finna þrátt fyrir ítarlega skoðun.⁵⁶ Jáeindasneiðmyndarannsóknir geta verið gagnlegar í þessum hópi sjúklinga.⁵⁷ Uppvinnslan miðar að því að finna frumæxlið með ítarlegri skoðun í svæfingu með barkakýlisspeglun og sýnatöku frá tungurót og hálskirtlatöku en í um 80% tilfella er frummeinið þar ef það finnst.¹⁷ Hefðbundin meðferð þessara sjúklinga var fyrst og fremst skurðaðgerð með eitlabrottnámi en nú er geislameðferð eða geislalyfjameðferð einnig beitt og er þá geislað á nefkok, munnkok og eitla í afturkoki (retropharynx)⁵⁸ og á eitlastöðvar á hálsi.

Enduruppbygging eftir krabbameinsaðgerðir

Vefjaenduruppbygging eftir skurðaðgerðir á höfuð- og hálssvæði hefur þróast mikið undanfarin ár og áratugi.⁵⁹⁻⁶³

Starfhæfni og áferð þess vefjar sem settur er í staðinn þarf að parast við þann sem tekinn var í burtu, sem dæmi ef bein er tekið er settur beinflipi í staðinn. Ávallt skyldi hafa í huga að það eru til margar leiðir að sama marki en góð regla er að velja þá leið sem er einföldust og öruggust fyrir sjúklinginn.

Eftirfylgd að meðferð lokinni

Sjúklingar sem gengist hafa undir meðferð við FÞKHH þurfa nána eftirfylgd. Markmið hennar er annars vegar að fylgjast með mögulegri endurkomu sjúkdómsins og annarra æxla í efri loftvegi og hins vegar að líta eftir fylgikvillum meðferðarinnar. Mælt er með sameiginlegu eftirliti háls-, nef- og eyrnaskurðlæknis og krabbameinslæknis á 2-4 mánaða fresti fyrstu tvö árin og síðan 4-6 mánaða fresti næstu þrjú ár. Þegar liðin eru fimm ár frá greiningu er sennilega nægilegt að fylgjast með þessum sjúklingum á árs fresti. Ekki er ljóst hvert er ákjósanlegt hlutverk myndgreiningarrannsókna að meðferð lokinni en rannsóknir benda til að JS-rannsókn þremur mánuðum eftir lok meðferðar og síðan ári eftir meðferð geti hjálpað til við að útiloka að æxlið hafi tekið sig upp á ný (neikvætt forspárgildi nálægt 100%).²¹ Á þeim stöðum þar sem ekki er möguleiki á að gera JS-rannsókn ætti að minnsta kosti framkvæma TS-rannsókn 4-6 mánuðum eftir að meðferð lýkur og síðan þegar einkenni og skoðun gefa tilefni til. Geislameðferð á höfuð- og hálssvæði getur valdið margvíslegum síðkomnum fylgikvillum og skerðingu lífsgæða.⁶⁴ Þar má nefna skerta munnvatnsframleiðslu sem getur leitt til verulegra tannskemmda, vanstarfsemi á skjaldkirtli ef geislameðferð var beitt á hálsinn, drep í kjálkabeini og bandvefsmyndun á hálssvæði. Margir þessara sjúklinga líða fyrir næringarskort að meðferð lokinni og oft eru verulegar kyngingartruflanir sem geta leitt til ásvelginga. Í sumum tilfellum er þörf á langtímanotkun magaraufunar til næringar. Mikil hjálp fylgir aðstoð næringarfræðinga og talmeinafræðinga meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Niðurlag

Flöguþekjukrabbamein á höfuð- og hálssvæði (FÞKHH) eru krabbamein sem sterklega tengjast reykingum og neyslu áfengis. Einnig virðist sem

nokkur hluti þessara krabbameina tengist sýkingu af völdum human papillomavirus (HPV), sérstaklega í þeim sem aldrei hafa reykt. Greining þessara meina er venjulega fengin með ítarlegri skoðun sérfræðings í háls-, nef- og eyrnasjúkdómum. Myndgreiningarrannsóknir skipa meginhlutverk í greiningu og stigun sjúkdóms en á síðari árum hafa jáeindasneiðmyndir rutt sér til rúms í auknum mæli sem ein meginstoð greiningar og uppvinnslu. Meðferð FÞKHH er flókin og mikilvægt er að meðferðarsérfræðingar vinni náið saman að meðferð hvers og eins sjúklings. Hefðbundið teymi sérfræðinga samanstendur af háls-, nef- og eyrnalæknum með reynslu í krabbameinsaðgerðum, krabbameinslæknum og myndgreiningarsérfræðingum. Einnig skipa talmeinafræðingar verulega stóran sess í meðferð á FÞKHH. Skurðaðgerð er enn kjörmeðferð við mörgum krabbameinum af lágu stigi en samtvinnuð meðferð með geislum og krabbameinslyfjum er notuð gegn flestum lengra gengnum meinum. Í mörgum tilfellum má komast af án skurðaðgerðar en slíkt er einkar heppilegt við æxli á raddböndum eða í barkakýli þar sem oft reynist mögulegt að lækna sjúklinginn án þess að þurfi að fjarlægja barkakýlið. Að meðferð lokinni þurfa þessir sjúklingar á náinni eftirfylgd að halda til stuðnings vegna bráðra og síðkominna aukaverkana meðferðarinnar og mögulegri endurkomu meinsins.

Þakkir

Íslensku krabbameinsskránni eru færðar þakkir fyrir að láta í té íslenskar tölur um nýgengi og lifun sjúklinga með flöguþekjukrabbamein á höfuð- og hálssvæði.

Heimildir

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. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18: 581-92.
4. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006; 24: 2137-50.
5. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, et al. Habitual risk factors for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131: 986-93.
6. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. Eur J Cancer Prev 2008; 17: 340-44.
7. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol 2008; 9: 667-75.

8. Brown LM, McCarron P, Freedman DM. New Malignancies Following Cancer of the Buccal Cavity and Pharynx. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al., eds. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302.; 2006: 15-57.
9. Caporaso NE, Dodd KW, Tucker MA. New Malignancies Following Cancer of the Respiratory Tract. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al., eds. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302.; 2006: 145-79.
10. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
11. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
12. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 612-9.
13. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 261-9.
14. Hujala K, Sipila J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 17-20.
15. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 105-12.
16. Roh JL, Kim JS, Lee JH, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol* 2008.
17. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 261-7.
18. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 990-4.
19. Garcia C, Flamen P. Role of positron emission tomography in the management of head and neck cancer in the molecular therapy era. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 275-9.
20. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49: 1593-600.
21. Yao M, Smith RB, Graham MM, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 991-9.
22. Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97: 649-52.
23. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York 2002.
24. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, et al. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985; 8: 67-73.
25. Westin T, Stalfors J. Tumour boards/multidisciplinary head and neck cancer meetings: are they of value to patients, treating staff or a political additional drain on healthcare resources? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 103-7.
26. Pivot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii79-80.
27. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf).
28. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh (www.sign.ac.uk/pdf/sign90.pdf); 2006.
29. ESMO Clinical Recommendations. Squamous cell carcinoma of the head and neck. http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/20/suppl_4/iv121.2009.
30. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, et al. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 365-74.
31. Martin A, Jackel MC, Christiansen H, Mahmoodzadeh M, Kron M, Steiner W. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118: 398-402.
32. Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, et al. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1198-204.
33. Steiner W, Vogt P, Ambrosch P, Kron M. Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2004; 26: 477-84.
34. Jacobson AS, Woo P, Shapshay SM. Emerging technology: flexible CO2 laser WaveGuide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 469-70.
35. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371: 1695-709.
36. Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 362-70.
37. Pignon JP, le Maitre A, Bourhis J. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: S112-114.
38. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
39. Winkquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* 2007; 29: 38-46.
40. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
41. Cruz JJ, Ocana A, Navarro M, Barco ED, Fonseca E. New options in the treatment of locally advanced head and neck cancer: role for induction chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 268-74.
42. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 489-501.
43. Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 32-53.
44. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008; 112: 2710-9.
45. 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.
46. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 65-74.
47. Makitie AA, Pukkila M, Laranne J, et al. Oropharyngeal carcinoma and its treatment in Finland between 1995-1999: a nationwide study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 139-43.
48. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope* 1997; 107: 1005-17.
49. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-9.
50. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3693-704.
51. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
52. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
53. Ganly I, Patel S, Matsuo J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer* 2005; 103: 2073-81.

54. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-54.
55. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 47-56.
56. Mahoney EJ, Spiegel JH. Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38: 87-97, viii-ix.
57. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101: 2641-9.
58. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1051-8.
59. Dalgorf D, Higgins K. Reconstruction of the midface and maxilla. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 303-11.
60. Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, Urken M. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent* 2001; 86: 352-63.
61. Bokhari WA, Wang SJ. Tongue reconstruction: recent advances. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 202-7.
62. Hurvitz KA, Kobayashi M, Evans GR. Current options in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:122e-133e.
63. Gilbert RW, Neligan PC. Microsurgical laryngotracheal reconstruction. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 293-301, v.
64. Martino R, Ringash J. Evaluation of Quality of Life and Organ Function in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 1239-56.

Head and neck squamous cell cancer

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is relatively common and is strongly related to smoking and alcohol consumption but infection by human papillomavirus has also emerged as a risk factor for HNSCC. The treatment of these tumors is complicated and patients are best served by a multidisciplinary team.

Tryggvason G, Sveinsson TE, Hjartarson H, Halfdanarson TR.

Head and neck squamous cell cancer. *Icel Med J* 2009; 95: 671-80.

Key words: *Head and neck cancer, squamous cell cancer, treatment, prognosis.*

Correspondence: *Porvarður R. Hálfánarson, thorvardur-halfdanarson@uiowa.edu*

The therapy now commonly involves a multidisciplinary approach including surgery, radiation treatment and chemotherapy. Lower stage disease carries a relatively good prognosis. The treatment of metastatic HNSCC remains unsatisfactory and the prognosis of these patients is poor.

Barst: 16. júní 2009, - samþykkt til birtingar: 2. september 2009

Galvus® 50mg Stytt samantekt á eiginleikum lyfs

HEITI LYFS Galvus 50 mg töflur. **VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR** Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptín. **Ábendingar** Vildagliptín er ætlað til meðferðar á sykursýki af tegund 2. Sem tveggja lyfja meðferð ásamt metformíni, sulfonýlurealyfi og thiazolidindíoni hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykurstjórnunun þrátt fyrir meðferð. **Skammtar og lyfjagjöf** Þegar Galvus er notað í tveggja lyfja meðferð með metformíni eða thiazolidindíoni, er ráðlagður skammtur af vildagliptíni 100 mg, gefið sem einn 50 mg skammtur að morgni og einn 50 mg skammtur að kvöldi. Við notkun í tveggja lyfja meðferð með sulfonýlurealyfi er ráðlagður skammtur af vildagliptíni 50 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Hjá þessum sjúklingahópi hafði vildagliptín, 100 mg á sólarhring, ekki meiri verkun en 50 mg af vildagliptíni einu sinni á sólarhring. Ekki er mælt með stærri skömmtum en 100 mg. **Skert nýrnastarfsemi** Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun \geq 50 ml/mín.). Ekki er mælt með notkun Galvus hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum á blóðskilun með nýrnasjúkdóm á lokastigi. **Skert lifrarstarfsemi** Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þétni alanín aminotransferasa (ALT) eða aspartat aminotransferasa (AST) $>$ 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. **Aldraðir** (\geq 65 ára) Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum. **Reynsla hjá sjúklingum 75 ára og eldri** er takmörkuð og gæta skal varúðar við meðferð hjá þessum hópi. **Börn** (< 18 ára) Ekki er mælt með notkun Galvus fyrir börn og unglinga þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun. **Frábendingar** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnum. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun Galvus kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín. Galvus á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1, eða til meðferðar á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. **Skert nýrnastarfsemi:** Takmörkuð reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með í meðallagi skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Notkun Galvus er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum. **Skert lifrarstarfsemi:** Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þétni ALT eða AST $>$ 3x eðlileg efri mörk fyrir meðferð. **Eftirlit með lifrarsímum:** Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Galvus er hafin til þess að finna grunnildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Galvus stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkuð transaminasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á AST eða ALT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Galvus. **Hjartabilun** Reynsla af vildagliptín meðferð hjá sjúklingum með hjartabilun í New York Heart Association (NYHA) flokki I-II er takmörkuð og því ætti að nota vildagliptín með varúð hjá þessum sjúklingum. Engin reynsla er af notkun vildagliptíns í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í NYHA flokki III-IV og því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim sjúklingum. **Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir** Vildagliptín hefur litla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptín er ekki hvarfefni fyrir cytókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvaratar sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Mjög sjaldgæf tilfelli ofsabjúgs af vildagliptíni hafa verið skráð af svipaðri tíðni og hjá samanburðarhópi. Handhafi markaðsleyfis: Novartis Europharm Limited, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Bretland. Umboðsaðili á Íslandi: Vistor h.f. Hörgatúni 2, 210 Garðabær. Pakkningar og verð 1. ágúst 2008: Galvus töflur 50mg 30stk: 3.424kr. Galvus töflur 50mg 90 stk: 9.340kr. Afgreiðslumáti: R Greiðsluþáttaka *Ath Textinn er stytur. **Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá Novartis, Vistor í síma 535-7000.**