



# Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju

## Head and Neck Carcinoma – Current Possibilities and Perspectives in Treatment

Drago Prgomet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Deskriptori

KARCINOM PLOČASTIH STANICA GLAVE I VRATA – etiologija, liječenje, virologija;  
TUMORI OROFARINKSA – etiologija, liječenje, virologija;  
INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM – komplikacije; KONZUMACIJA ALKOHOLA – neželjeni učinci; PUŠENJE – neželjeni učinci;  
PROTUTUMORSKI LIJEKOVI – terapijska uporaba;  
KEMORADIOTERAPIJA; IMUNOTERAPIJA;  
RADIOKIRURGIJA; ROBOTSKI KIRURŠKI ZAHVATI

### Descriptors

SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK – etiology, therapy, virology;  
OROPHARYNGEAL NEOPLASMS – etiology, therapy, virology; PAPILOMAVIRUS INFECTIONS – komplikacije;  
ALCOHOL DRINKING – adverse effects;  
SMOKING – adverse effects; ANTINEOPLASTIC AGENTS – therapeutic use; CHEMORADIOTHERAPY;  
IMMUNOTHERAPY; RADIOSURGERY;  
ROBOTIC SURGICAL PROCEDURES

Maligni tumori glave i vrata su povezani sa značajnim morbiditetom i smrtnošću unatoč napretku liječenja zadnjih desetljeća. Njihova pojava izaziva smanjenje kvalitete života s obzirom na to da se ovi tumori razvijaju u dijelu tijela odgovornom za disanje, govor i hranjenje.<sup>1</sup> U maligne tumore glave i vrata ubrajamo tumore gornjega aerodigestivnog trakta: usnice i usne šupljine, orofarinksa, nazofarinksa i hipofarinksa, grkljana, žlijezda slinovnica, nosne šupljine i sinusa.<sup>3</sup> U većini slučajeva u ovim se sijelima pojavljuje karcinom pločastih epitelnih stanica. Takvih je više od 90%, 2% su sarkomi, a preostalih 7% su adenomi, limfomi i drugi tumori.<sup>2</sup> U nastavku će biti rasprava isključivo o karcinomima koji su opet po svojoj prirodi vrlo heterogeni i mogu se histološki razlikovati od dobro diferenciranih, keratiniziranih do nediferenciranih, nekeratinizirajućih vrsta karcinoma. Unatoč razvoju kirurgije, radioterapije i različitih oblika antitumorskih lijekova, petogodišnje preživljenje je između 40% i 50%, a

**SAŽETAK.** Maligni tumori glave i vrata su vrlo heterogena skupina u koje ubrajamo tumore gornjega aerodigestivnog trakta – usnice i usne šupljine, orofarinksa, nazofarinksa, hipofarinksa, grkljana, žlijezda slinovnica, nosne šupljine i sinusa. Najčešći maligni tumor ovih sijela jest karcinom pločastih stanica. Njegova pojava je povezana uz pušenje duhana i konzumiranje alkohola, no u zadnje vrijeme primjetan je porast karcinoma povezanih s HPV-infekcijom. Liječenje karcinoma glave i vrata temelji se na lokalizaciji tumora, stupnju invazije i proširenosti bolesti. Unatoč napretku u liječenju zadnjih desetljeća, karcinomi ove regije tijela i dalje su povezani s visokom smrtnošću i značajnim padom kvalitete života. Liječenje karcinoma glave i vrata sastoji se od kirurgije, kemoterapije, radioterapije, ciljane terapije, imunoterapije te kombiniranja ovih postupaka. U kirurškom dijelu svjedočimo razvoju novih postupaka temeljenih na endoskopskim pristupima, uključujući transoralnu robotsku kirurgiju. Uz citostatike na bazi platine i taksana, inhibitora receptora epidermalnog faktora rasta – tirozin kinaze, zadnjih su godina intenzivna istraživanja u primjeni imunološke terapije. U ovom radu obrađena su recentna istraživanja o terapiji i smjernicama primjenjivim u budućnosti u liječenju karcinoma glave i vrata.

**SUMMARY.** Head and neck cancers typically include cancers of the lips and oral cavity, oropharynx, nasopharynx and hypopharynx, larynx, salivary glands, nasal cavity and sinuses. Their occurrence is associated with tobacco and alcohol consumption, but recently a significant increase in cancers associated with HPV infection has been observed. Treatment of head and neck cancer is based on the location of the tumor, the degree of invasion, and the presence of metastases. Despite advances in treatment in recent decades, these diseases have been associated with high mortality and a significant decline in quality of life. Multidisciplinary approach to head and neck cancer consists of surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies, immunotherapies and a combination of these procedures. In the surgical section, we are witnessing the development of new procedures based on endoscopic approaches including transoral robotic surgery (TORS). In addition to platinum-based chemotherapy and taxanes, epidermal growth factor receptor inhibitors – tyrosine kinase, intensive research into the use of immune therapy has been conducted in recent years. This paper deals with recent research on the therapy and future guidelines in the treatment of head and neck cancer.

prosječno doživljenje bolesnika s recidivirajućim/metastatskim karcinomom jest 10–13 mjeseci. Lokoregionalni recidiv je značajan problem kod ovih karcinoma i prisutan je u 35–55% slučajeva unutar dvije godine nakon primarnog liječenja.<sup>3</sup>

### Epidemiologija i etiologija

Karcinom glave i vrata šesti je najčešći maligni tumor u svijetu i godišnje se dijagnosticira više od 830.000, a više od 400.000 oboljelih umre. Godišnja incidencija u SAD-u je oko 65.000.<sup>4</sup> U Europi su stope

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med., FACS, <https://orcid.org/0000-0002-7393-5224>  
Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: [predstojnik.oral@kbc-zagreb.hr](mailto:predstojnik.oral@kbc-zagreb.hr)

Primljeno 29. travnja 2021., prihvaćeno 8. lipnja 2021.

incidencije i smrtnosti karcinoma glave i vrata veće, sa 158.581 novih slučajeva dijagnosticiranih u 2020. godini.<sup>5</sup> U Hrvatskoj su 2020. godine dijagnosticirana 1.003 karcinoma glave i vrata, a broj smrtnih ishoda je bio 476 te nije primjetna značajnija promjena incidencije zadnjih deset godina.<sup>5</sup> Rizici razvoja karcinoma glave i vrata jesu izloženost karcinogenima, osobito pušenje duhana i konzumacija alkohola, infekcija visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV) te genetska predispozicija. Oko 75% karcinoma glave i vrata može se povezati s upotrebom alkohola i duhana.<sup>6</sup> Alkohol i pušenje imaju značajan utjecaj i na učestalost obolijevanja i na doživljenje. Tako je istraživanje na 4.759 bolesnika iz pet studija u okviru projekta *International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium* (INHANCE) pokazalo da je pušenje cigareta značajan prognostički čimbenik ukupnog doživljenja za bolesnike s karcinomom glave i vrata.<sup>7</sup>

### Humani papiloma virus (HPV) i karcinom glave i vrata

Vežano uz pojavnost HPV-a, karcinomi glave i vrata dijele se u dvije genetske skupine: HPV-pozitivne i HPV-negativne tumore, a novija istraživanja ukazuju na dodatnu genetsku supklasifikaciju u HPV-negativne tumore s boljom prognozom.<sup>8,9</sup> Za dijagnozu se u praksi najčešće koristi surogat biljeg p16 koji se određuje imunohistokemijski i pokazuje pozitivnu prediktivnu vrijednost HPV-statusa od 92,7 % kod karcinoma orofarinksa, no samo 41% kod drugih planocelularnih karcinoma glave i vrata.<sup>10</sup> Bolesnici mogu biti p16 pozitivni, ali HPV DNA-negativni (PCR i/ili IHC), što bi moglo rezultirati lažno negativnim povećanjem broja HPV-pozitivnog karcinoma. Zbog toga se kao primjerena dijagnostička metoda predlaže detekcija DNA iz uzoraka fiksiranih u formalinu te kao potvrda IHC dokaz p16.<sup>11</sup> Za sada sigurnu potvrdu povezanosti pojave HPV-a kao uzročnika nalazimo kod karcinoma orofarinksa.<sup>8,9,12</sup> Uobičajeno, HPV-pozitivni karcinom orofarinksa zahvaća muškarce mlađe od 65 godina, boljeg socijalnog statusa i usko je povezan uz oralnu infekciju HPV-om. Nedavne studije su pokazale da se stopa HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa povećava kod žena, starijih osoba te u zemljama u razvoju.<sup>13</sup> No, prevalencija HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa još uvijek ovisi o zemljopisnom području s više od 60% u SAD-u i EU do oko 10% u zemljama u razvoju.<sup>14</sup> Metaanaliza koja je obuhvatila 269 istraživanja od 1970. do 2008. godine iz 43 zemlje svijeta otkrila je da se ukupna prevalencija HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa značajno povećala u tom periodu: od 40,5% prije 2000. na 64,3% između 2000. i 2004. te na 72,2% između 2005. i 2009. godine.<sup>15</sup> Profilaktično cijepljenje je smanjilo učestalost oralne infekcije HPV-om od 88–93% i očekuje se kako bi se cijeplje-

njem smanjila incidencija karcinoma orofarinksa.<sup>16</sup> Kako je latencija između HPV-infekcije i kliničke prezentacije HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa između 10 i 30 godina, očekuje se da bi se uz dobru procijepljenost tek oko 2060. godine u značajnoj mjeri smanjila učestalost ovog karcinoma.<sup>16,17</sup> HPV-pozitivni karcinom ima bolji rezultat liječenja u usporedbi s HPV-negativnim karcinomom. Petogodišnje ukupno doživljenje jest od 80–87% za pacijente s N1 – N2c HPV-pozitivnim karcinomom nasuprot 37–58% za one s N1 – N2c HPV-negativnim karcinomom.<sup>18</sup> Ang i suradnici su u studiji RTOG 0129 kod 720 bolesnika istražili povezanost između HPV-statusa i doživljenja među bolesnicima s karcinomom orofarinksa III. ili IV. stadija bolesti uz usporedbu dvaju oblika liječenja: hiperfrakcionirana radioterapija u odnosu na standardnu frakcioniranu radioterapiju, obje u kombinaciji s cisplatinom.<sup>19</sup> Ukupno je 63,8% bolesnika s karcinomom orofarinksa bilo HPV-pozitivno; ti su bolesnici imali bolje trogodišnje stope ukupnog doživljenja (82,4%, naspram 57,1%,  $p < 0,001$ ). Istodobno, rizik od smrti značajno se povećavao sa svakom sljedećom kutijom cigareta. Stoga je predloženo razdvajanje bolesnika s karcinomom orofarinksa u niski, srednji i visoki rizik na temelju HPV-statusa, klasifikacije T i N te povijesti pušenja.<sup>20</sup> HPV-pozitivni karcinom orofarinksa IV. stadija (7. izdanje AJCC-a) imao je petogodišnje preživljenje oko 70%, za razliku od HPV-negativnog koji je iznosio 30%.<sup>21</sup> Mogući razlozi zašto oboljeli od HPV-pozitivnih karcinoma orofarinksa imaju bolje prognostičke izgleda nisu još razjašnjeni, iako se smatra da na to utječu mlađa dob bolesnika, izostanak pušenja, nekonzumiranje alkohola, minimalni ili nepostojani učinci polja kancerizacije te izraženiji imunološki odgovor uz povećanu radiosenzitivnost.<sup>9,17–20</sup>

Bolesnicima s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa često se dijagnosticira mali primarni tumor s opsežno zahvaćenim limfnim čvorovima vrata. Stoga se smatra da je više od 90% nepoznatih primarnih karcinoma glave i vrata zapravo HPV-pozitivni karcinom orofarinksa.<sup>22</sup> Dokazana povezanost HPV-a i pojave karcinoma orofarinksa s boljim preživljenjem kod HPV-pozitivnih tumora u značajnoj je mjeri utjecala na promjenu klasifikacije ovih tumora. Zadnja izmjenjena TNM-klasifikacije, u 8. izdanju AJCC-a iz 2017. godine, donijela je novu, razdvojenu klasifikaciju karcinoma orofarinksa u HPV-pozitivne i HPV-negativne.<sup>23</sup> Uz promjene u klasifikaciji karcinoma orofarinksa u 8. izdanju AJCC-a nisu navedene nove preporuke za liječenje, koje se i dalje temelje na 7. izdanju AJCC-a.<sup>23</sup>

Studija koja je istraživala povezanost HPV-a i karcinoma orofarinksa u Hrvatskoj, a provedena je na 104 bolesnika, nije našla utjecaj HPV-a ili p16 na preživljenje.<sup>24</sup> Glavni razlog koji bi mogao prikriti bilo kakav pozitivan učinak HPV/p16 na preživljenje jest povijest

pušenja i konzumacije alkohola. Samo 14% bolesnika uključenih u studiju nikada nije pušilo, a 13% nikada nije konzumiralo alkohol. Pušenje je očigledno i dalje značajan problem u Hrvatskoj, s minimalnim promjenama u zastupljenosti pušenja kod muškaraca u razdoblju od 1994. do 2005. godine, s blagim smanjenjem s 34,1% na 33,8%, a štetnost kod pušenja najbolje se vidi u visokom broju raka pluća.<sup>25</sup>

Recentna istraživanja pokazuju kako se recidiv HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa može dogoditi kasno i u netipičnijim obrascima u odnosu na HPV-negativni karcinom orofarinksa.<sup>26,27</sup> Stoga je bitno nastaviti ne samo standardni način kontrole bolesnika, nego utvrditi i trajnu prisutnost HPV-a u usnoj šupljini jer je prisutnost virusa povezana s povećanim rizikom od smrti i recidiva.<sup>28</sup> Sukladno tomu, Chera i sur. su utvrdili da je otkrivanje HPV DNA (engl. *Plasma circulating tumor human papillomavirus DNA* [ctHPVDNA]) u krvnoj plazmi imalo visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost u otkrivanju recidiva HPV-pozitivnog karcinoma.<sup>28</sup> Ovakav način praćenja bolesnika i utvrđivanja prisutnosti HPV-a u bolesnika liječenih zbog karcinoma orofarinksa može dovesti do otkrića ranog recidiva i pravovremenog početka liječenja.

### Liječenje karcinoma glave i vrata

Liječenje karcinoma glave i vrata temelji se na lokalizaciji bolesti, stupnju invazije i proširenosti bolesti. Kirurški pristup je prvi izbor u liječenju ranih stadija tumora s ishodom izlječenja od 70–90%.<sup>29</sup> No, operiraju se i uznapredovali stadiji karcinoma u slučaju njihove resektabilnosti, a potom se liječenje nastavlja adjuvantnom radioterapijom (RT) ili kemoradioterapijom (RKT). U novije vrijeme klasičnu kirurgiju nadopunjuju ili u potpunosti zamjenjuju novi pristupi i tehnologije poput endoskopske laserske resekcije, ultrazvučne kirurgije, 3D-neuronavigacije i transoralne robotske kirurgije. Ovi postupci imaju usporedive onkološke rezultate sa standardnom otvorenom kirurgijom uz značajno poboljšanje funkcionalnih rezultata i kvalitete života te niže troškove liječenja.

Uz kirurgiju, radioterapija je najčešće primjenjivana metoda liječenja tumora glave i vrata, a kao jedini način liječenja primjenjuje se u ranim stadijima bolesti (stadij I i II). Za rane stadije bolesti radioterapija ima sličan postotak izlječenja kao i kirurgija, oko 80%.<sup>29</sup> 3D-konformalna radioterapija (3D-CRT) minimalni je standard u zračenju tumora glave i vrata, a koristi trodimenzionalne snimke za precizno zračenje ciljnog volumena i posebno oblikovanje polja višelistnog kolimatora koji oblikuju fotonski snop sukladno obliku ciljnog volumena koji zračimo.<sup>29</sup> IMRT (engl. *Intensity Modulated Radiation Therapy*) je napredna forma 3D-konformalne radioterapije. Naziva se i inverznom ra-

dioterapijom jer se pri zračenju tumora mora prvo zadovoljiti uvjet zračenja zdravih struktura do doze tolerancije, čime se štede netumorske strukture i smanjuje posljedični morbiditet.<sup>30</sup> Nekoliko istraživanja, uključujući studiju PARSPORT, pokazalo je smanjenu incidenciju kserostomije nakon primjene IMRT-a u odnosu na 3D-CRT.<sup>31</sup> Zračenje protonima ima prednosti pred zračenjem fotonima u smislu bolje homogenosti doze i smanjenja „kupanja doze“, odnosno raspodjele manjih doza po većem volumenu zdravih tkiva.<sup>29</sup> Zračenjem moduliranim snopom protona (engl. *Intensity modulated proton therapy, IMPT*) postiže se optimizacija doze i povećanje terapijskog indeksa, tako da omogućuje zračenje tumora u neposrednoj blizini rizičnih organa. Na osnovi fizikalnih svojstava protona ovakva je terapija primjenjiva u liječenju recidivirajućih i sinonazalnih tumora, tumora orofarinksa u mlađih bolesnika i tumora baze lubanje i moždanog debla.<sup>29,32</sup> Konvencionalna (standardna) radioterapija sastoji se od zračenja energijom od 2 Gy po frakciji, 5 dana u tjednu tijekom 7 tjedana, do ukupno 70 Gy. Ova vrsta liječenja izaziva i niz nuspojava: odinofagiju, mukozitis, kserostomiju, nemogućnost gutanja koja nerijetko zahtijeva postavljanje nazogastrične sonde ili PEG-a. Postupci poput hiperfrakcioniranja razvijeni su u nastojanju da se poboljšaju ishodi liječenja uz smanjenje nuspojava. Hiperfrakcioniranje se provodi davanjem dviju frakcija dnevno, pri čemu je pojedinačna doza po frakciji manja od 2 Gy, dok je ukupna doza veća. U analizi rezultata RTOG III. faze ispitivanja, pacijenti liječeni hiperfrakcioniranjem imali su značajno više stope lokoregionalne kontrole bolesti ( $p = 0,045$ ) od onih liječenih standardnim frakcioniranjem.<sup>34</sup>

Kemoterapija se kod karcinoma glave i vrata koristi u kombinaciji sa zračenjem kao radiosenzitiver, indukcijska terapija ili palijativna terapija kod metastatske/neresektabilne bolesti. Citostatici koji se najčešće koriste su cisplatin, karboplatin i 5-fluorouracil (5-FU). Međutim, polikemoterapija u odnosu na monoterapiju nije pokazala utjecaj na doživljenje, a imala je povećanu toksičnost.<sup>35</sup> Prvo randomizirano istraživanje koje je pokazalo uspješnost kemoterapije bila je američka *Veteranska studija* provedena na 332 bolesnika s uznapredovalim stadijem karcinoma grkljana.<sup>36</sup> Kod 64% bolesnika koji su inicijalno liječeni indukcijskom kemoterapijom, a potom radioterapijom sačuvan je grkljan. Razlike u preživljenju ovako liječenih bolesnika nije bilo u odnosu na bolesnike koji su nakon indukcijske kemoterapije operirani.<sup>36</sup> Ovim istraživanjem postavljen je temelj za nekirurški pristup u očuvanju grkljana i njegovih funkcija kod uznapredovalih karcinoma (engl. *organ preservation*). Kemoradioterapija može biti jedini način liječenja u cilju očuvanja organa, a preporučuje se i kao adjuvantna terapija bolesnicima s visokim rizikom od recidiva (pozitivan rub

resekcije, ekstrakapsularno širenje).<sup>37</sup> Iako kemoterapija u kombinaciji sa zračenjem često poboljšava lokoregionalnu kontrolu i ukupno preživljenje, učestalost nuspojava, uključujući mukozitis i kserostomiju, mnogo je veća od bilo kojega pojedinačnog liječenja.<sup>38</sup>

Primjena adjuvantne kemoradioterapije postala je standard liječenja u visokorizičnih bolesnika nakon objavljivanja istraživanja EORTC 2004. godine koje je na 334 bolesnika usporedilo rezultate adjuvantne radioterapije (RT) (54 – 66 Gy) i adjuvantne kemoradioterapije (RT + 3 ciklusa trojtjednog cisplatina u dozi 100 mg/m<sup>2</sup>).<sup>39</sup> Period do progresije bolesti bio je znatno dulji u skupini bolesnika koja je primala adjuvantnu KRT u usporedbi s onima s adjuvantnom RT (47% : 36% nakon 5 godina). Ukupna stopa doživljenja također je bila značajno viša u skupini s kombiniranom terapijom u odnosu na skupinu koja je primala radioterapiju (P = 0,02). Kumulativna stopa lokalnih ili regionalnih recidiva bila je značajno niža u skupini s kombiniranom terapijom (P = 0,007).<sup>39</sup> Naknadno je i studija RTOG 9501 kod bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom i ekstrakapsularnim širenjem liječenih adjuvantnom kemoradioterapijom utvrdila bolju lokoregionalnu kontrolu i preživljenje u odnosu prema bolesnicima s istim nalazom i liječenima adjuvantnom radioterapijom.<sup>40</sup> Metaanaliza Pignona i suradnika (studija MACH-NC) provedena na 87 istraživanja i na više od 16.000 bolesnika, publicirana 2000. godine, a dopunjena 2007. i 2009. godine, dokazala je povećanje petogodišnjeg doživljenja od 6,5% dodatkom citostatika radioterapiji.<sup>41</sup>

Poznato je da je receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) pojačano izražen kod većine epitelnih tumora, osobito kod karcinoma glave i vrata. Pojačana izraženost EGFR-a povezana je s lošijim ishodom bolesti, odnosno negativan je prognostički čimbenik. Dokazano je da cetuksimab, IgG1 monoklonsko protutijelo za receptor epidermalnog čimbenika rasta inhibira rast staničnih linija karcinoma pločastih stanica te pojačava radiosenzitivnost.<sup>29</sup> Klinička studija EXTREME pokazala je značajno poboljšanje ukupnog preživljenja bez progresije bolesti bolesnika dobroga općeg stanja (ECOG 0–1) s metastatskim i/ili rekurentnim karcinomom pločastih stanica glave i vrata liječenih u prvoj liniji cetuksimabom u kombinaciji s preparatima platine (cisplatin, karboplatin) i 5-FU u odnosu na kemoterapiju bez cetuksimaba.<sup>42</sup> Medijan preživljenja u bolesnika koji su primali kemoterapiju u kombinaciji s cetuksimabom iznosio je je 10,1 mjeseci u odnosu na 7,4 mjeseca u onih koji su liječeni samo standardnom kemoterapijom. Preživljenje bez progresije bolesti iznosilo je 5,6 u odnosu na 3,3 mjeseca (p<0,001). Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnoj toksičnosti gradusa 3 i 4 između dviju skupina bolesnika. Bonner i suradnici proveli su istraživanje faze III na 424 bole-

snika i usporedili učinak cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom u odnosu na radioterapiju u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomima glave i vrata.<sup>43</sup> Lokoregionalna kontrola bila je 24,4 mjeseca među bolesnicima koji su liječeni cetuksimabom i radioterapijom i 14,9 mjeseci kod bolesnika koji su primali samo radioterapiju (P = 0,005). Radioterapija i cetuksimab značajno su produljili preživljavanje bez napredovanja bolesti. Ukupno petogodišnje preživljavanje bilo je 45,6% u skupini koja je primala cetuksimab uz radioterapiju i 36,4% u skupini koja je primala samo radioterapiju.<sup>44</sup> Studija ECOG pokazala je da cetuksimab dodan cisplatinu u recidivirajućoj ili metastatskoj bolesti ima porast preživljenja bez progresije bolesti (4,2 vs 2,7 mjeseca) i porast ukupnog preživljenja (8 vs 9,2 mjeseca).<sup>45</sup>

Ukoliko lokalni status tumora i opće stanje bolesnika dopušta, provodi se tzv. operacija spašavanja (engl. *salvage surgery*) u slučaju perzistentne ili recidivirajuće bolesti bilo primarnog sijela bilo u regionalnim limfnim čvorovima nakon neuspjeha kemoradioterapije. Kirurgija spašavanja ima veću stopu komplikacija u usporedbi s primarnim kirurškim liječenjem. Od ukupno 645 bolesnika koji su zbog karcinoma grkljana, orofarinksa i hipofarinksa inicijalno liječeni radio-kemoterapijom, kirurgija spašavanja izvedena je kod 78 od 225 bolesnika s rezidualnim ili recidivirajućim karcinomom.<sup>46</sup> Postoperativne komplikacije zabilježene su u 38,5% bolesnika. Kod operiranih, petogodišnje ukupno doživljenje te specifično doživljenje za ovu bolest bili su 61% odnosno 65,5%. Stadij IV, slabo diferencirani, sinkroni drugi karcinom i kirurške komplikacije bili su značajni prediktori nepovoljnoga ukupnog preživljenja.<sup>46</sup>

### Imunoterapija karcinoma glave i vrata

Smatra se da je karcinom glave i vrata slabo imunogen tumor. Neadekvatna aktivnost imunog sustava ima ulogu u karcinogenezi karcinoma vezanih za viruse (humani papiloma virus – HPV, virus Epstein-Barr – EBV, hepatitis C – HCV, hepatitis B – HBV), alkohol i pušenje.<sup>9</sup> Iako imunološki potencijal daje osnovu za upotrebu ovih lijekova u bolesnika s karcinomom glave i vrata, dostupni klinički dokazi ukazuju na to da većina bolesnika trenutno ne reagira na monoterapiju imunolijekovima.<sup>47</sup> U liječenju karcinoma glave i vrata ispituju se anti-PD-1 protutijela nivolumab i pembrolizumab, anti-PD-L1 protutijela durvalumab, atezolizumab i avelumab, kao i anti-CTLA-4 protutijela ipilimumab i tremelimumab.<sup>47</sup> Studije su pokazale izvrsnu toleranciju i nižu učestalost osipa i mukozitisa gradusa 3 u bolesnika koji nisu primali platinu, a primali su pembrolizumab uz radioterapiju.<sup>48</sup> Nivolumab je ušao u smjernice NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) kao preporuka za drugu lini-

ju liječenja recidivirajuće i/ili metastatske bolesti. Također je u smjernice u istoj indikaciji ušao i pembrolizumab za drugu, a zatim i za prvu liniju liječenja. Ovim su odobrenjima prethodile objave rezultata kliničkih istraživanja CheckMate-141, KEYNOTE-012, KEYNOTE-40 i KEYNOTE-048 koji su označili početak primjene imunoterapije u liječenju karcinoma glave i vrata.<sup>49–51</sup>

U istraživanju CheckMate-141 analizirana je učinkovitost i sigurnost primjene nivolumaba u odnosu na cetuksimab u bolesnika s karcinomom usne šupljine, larinksa i farinksa.<sup>50</sup> Liječenje je trajalo prosječno 1,9 mjeseci u objema skupinama. Prosječno doživljenje je bilo 7,5 mjeseci za skupinu liječenu nivolumabom u odnosu na 5,1 mjesec u kontrolnoj skupini, a jednogodišnje doživljenje 36% prema 17%. Autori zaključuju da je nivolumab pokazao učinkovitost neovisno o izraženosti PD-L1 i HPV-statusu. Također, nisu zabilježene nuspojave koje bi narušile opće stanje bolesnika tijekom dugotrajnog liječenja nivolumabom.<sup>50</sup> U istraživanju faze II i III studije KEYNOTE-040 bilo je uključeno 495 bolesnika koji su imali progresiju bolesti tijekom ili nakon primjene kemoterapije koja sadrži platinu. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije grupe: koji su primali pembrolizumab i koji su primali sustavnu kemoterapiju (metotreksat, docetaksel ili cetuksimab). Pembrolizumab je bio povezan s višim stopama doživljenja.<sup>51</sup> U randomiziranoj studiji KEYNOTE-048 faze III bilo je uključeno 882 bolesnika s lokalno recidivirajućim ili metastatskim karcinomom glave i vrata. Bolesnici su podijeljeni u grupu koja je primala samo pembrolizumab, potom pembrolizumab s kemoterapijom, a treća grupa je primala cetuksimab s kemoterapijom. U bolesnika čiji je PD-L1 kombinirani pozitivan rezultat (CSP) bio veći od 10, bez obzira na histologiju, liječenje pembrolizumabom dalo je ukupno jednogodišnje doživljenje od 43%, u odnosu na 20% za bolesnike liječene citostaticima. Zaključci studije su da je pembrolizumab uz kemoterapiju prikladan lijek prve linije za recidivirajući ili metastatski karcinom glave i vrata, a monoterapija pembrolizumabom je lijek prve linije za PD-L1-pozitivan recidivirajući ili metastatski karcinom.<sup>52</sup> Na temelju tih rezultata Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) i Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA) odobrile su 2019. godine pembrolizumab za ove oblike maligne bolesti glave i vrata. Rezultati ispitivanja faze III JAVELIN 100 koja je ispitivala dodatak avelumaba (inhibitor PD-L1) kemoradioterapiji u odnosu na kemoradioterapiju samostalno kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom nisu pokazali statistički značajnu razliku u doživljenju između ispitivanih skupina. U istraživanju je uključeno 697 bolesnika (skupina avelumab = 350; skupina placebo = 347). Omjer rizika za vrijeme do progresije bolesti te ukupno doživljenje iznosilo je

1,21 ( $p = 0,920$ ) i 1,31 ( $p = 0,937$ ), bez razlike u objema skupinama ispitanika.<sup>53</sup> Zanimljivo je da iako ekspresija PD-L1 može predvidjeti odgovor na imunoterapiju, Troiano i suradnici u svojoj metaanalizi 11 studija na 1060 bolesnika s karcinomom usne šupljine nisu našli da je visoka ekspresija PD-L1 u korelaciji s rezultatima doživljenja.<sup>54</sup>

### Transoralna robotska kirurgija

Očuvanje kvalitete života kod bolesnika s karcinomom glave i vrata u značajnoj mjeri potiče istraživanja i primjenu transoralne robotske kirurgije (engl. *Transoral Robotic Surgery* – TORS).<sup>55</sup> Indikacije za TORS uključuju karcinome orofarinksa, a u manjoj mjeri hipofarinksa, parafaringealnog prostora i supraglotičnog grkljana. Iako još nisu provedena randomizirana ispitivanja za usporedbu TORS-a s kemoradioterapijom ili otvorenim kirurškim pristupom, objavljene studije sugeriraju da su onkološki ishodi TORS-a za karcinom orofarinksa usporedivi s otvorenom kirurgijom i kemoradioterapijom. Do sada najveća studija TORS-a bila je međunarodna multiinstitucionalna analiza 410 pacijenata koju su proveli de Almeida i sur.<sup>56</sup> U ovoj je studiji dvogodišnje doživljenje bez pojave bolesti i ukupno doživljenje bilo 95% i 91%. Moore i sur. izvijestili su o rezultatima dobivenim na 314 bolesnika s karcinomom orofarinksa. Nakon tri godine stope lokalne i regionalne kontrole bile su 97% i 94%, a dvogodišnje doživljenje bez pojave bolesti iznosilo je 95%. Ukupno doživljenje je bilo 86%.<sup>57</sup> Nichols i suradnici su analizirali rezultate na 48 bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa operiranih robotskom kirurgijom.<sup>58</sup> 90% bolesnika bilo je u I. stadiju bolesti, 31 bolesnik (65%) je imao rubove > 1 mm, 38 bolesnika (79%) je imalo indikacije za terapiju zračenjem, a kemoterapija je preporučena u 36 (75%) bolesnika. Lokoregionalna kontrola nakon 5 godina bila je 98%, doživljenje bez metastaza 96%, a doživljenje specifično za bolest 100%. Ukupno preživljenje je bilo 95%. Autori zaključuju da s obzirom na visoku stopu preživljavanja zabilježenu nakon TORS-a postoji visoka vjerojatnost izostanka utjecaja rubova, ekstrakapsularnog širenja i adjuvantnog liječenja na ishod bolesti.<sup>58</sup> Razafindranaly i sur. izvijestili su o funkcionalnim rezultatima multicentrične studije u primjeni TORS-a kod supraglotične laringektomije.<sup>59</sup> PEG je trebalo 9,5% bolesnika, 24% zahtijevalo je privremenu traheostomiju, a 1% definitivnu traheostomiju. Aspiracijska upala pluća zabilježena je u 23% bolesnika (s jednom smrću), a postoperativno krvarenje u 18% bolesnika.<sup>59</sup> Park i sur. uspoređivali su onkološke i funkcionalne ishode u bolesnika s karcinomom hipofarinksa koji su podvrgnuti robotskoj kirurgiji. Kod TORS-a (30 bolesnika) i otvorene kirurgije (26 bolesnika) nisu nađene značajne razlike u ukupnom doživljenju specifičnom za bolest nakon 3 godine.<sup>60</sup>

Prednosti TORS-a u odnosu na otvorene kirurške tehnike jesu znatno manji estetski i funkcionalni morbiditet, manji rizik od infekcije i brži oporavak. Međutim, zabilježene su i vrlo ozbiljne komplikacije, među kojima je postoperativno krvarenje, potencijalno životno opasna komplikacija od 3 do 8%.<sup>61</sup> Hay i sur. su analizirali podatke 122 operacija TORS-a izvedenih u Centru za rak bolnice *Memorial Sloan Kettering* u petogodišnjem periodu, utvrdivši ukupno 107 komplikacija. Teške komplikacije su zabilježene u 19 pacijenata, uključujući aspiraciju s respiratornim poremećajem i krvarenja koja su zahtijevala intenzivno liječenje.<sup>62</sup> Važno je imati na umu da su trenutne indikacije za TORS u pravilu rani stadiji karcinoma i često je potrebno ovaj vid liječenja nastaviti adjuvantnom radioterapijom ili kemoradioterapijom.<sup>55</sup>

### Radiokirurgija – stereotaktična radioterapija tijela

Liječenje rezidualnog, recidiva i drugoga primarnog karcinoma na prethodno ozračenom području izniman je izazov. U pravilu se reiradijacija standardnim postupcima izbjegava zbog lošega terapijskog učinka i značajne toksičnosti.<sup>63</sup> Radiokirurgija je novi postupak liječenja koji se obično primjenjuje u pet ili manje tretmana u dozi od 6 ili više Gy. Može se podijeliti u dvije kategorije, ovisno o vrsti karcinoma koji se liječi: stereotaktična radiokirurgija (engl. *Stereotactic radiosurgery* – SRS) i odnosi se na liječenje tumora u mozgu ili kralježnici te stereotaktična radioterapija (engl. *Stereotactic body radiotherapy* – SBRT), slična stereotaktičnoj radiokirurgiji, ali se koristi za karcinome koji se nalaze izvan mozga i kralježnice. Jednu od prvih studija primjene radiokirurgije u liječenju karcinoma glave i vrata objavili su Siddiqui i sur. analizirajući ulogu primjene jednokratne radioterapije u rasponu od 13–18 Gy ili 5–8 frakcija do ukupne doze u rasponu od 36–48 Gy u heterogenoj populaciji od 44 bolesnika s 55 tumorskih lezija, uključujući primarni, recidivirajući ili metastatski karcinom glave i vrata. Stope kontrole bolesti tijekom jednogodišnjeg praćenja iznosile su 83,3% u primarnoj, 60,6% u recidivirajućoj i 75% u metastatskoj skupini oboljelih.<sup>64</sup> Ukupno doživljenje je bilo 28,7 mjeseci za primarni karcinom, 6,7 mjeseci za recidivirajući i 5,6 mjeseci za metastatski karcinom. Jednogodišnja lokalna kontrola bila je 83%, a ukupno doživljenje 70%. Kod 66 prethodno nezračenih bolesnika s karcinomom glave Goginen i suradnici su primijenili SBRT u dozi od 35–40 Gy u pet frakcija.<sup>65</sup> Gotovo polovica bolesnika (48%) je istovremeno primala cetuksimab ili kemoterapiju. S medijanom praćenja od 15 mjeseci (raspon 3–88 mjeseci), lokalna kontrola bolesti je bila 68% s prosječnim vremenom do javljanja recidiva od 28,3 mjeseca. Najmanje jednu godinu praćenja imalo je 26 bolesnika, a doživljenje bez bolesti bilo je u njih 88%. Autori zaključuju kako

SBRT pokazuje prihvatljiv rezultat liječenja s relativno niskom toksičnošću u prethodno nezračenih bolesnika s karcinomom glave i vrata, a koji su medicinski nesposobni za konvencionalno liječenje.<sup>65</sup> U metaanalizi Malik i suradnici su obradili podatke iz 9 studija s ukupno 157 pacijenata koji su ovisno o studiji primili doze od 25 do 59,5 Gy u 3–17 frakcija. Stope lokalne kontrole u 1, 2 i 3 godine praćenja bile su 90,7%, 81,8% i 73,5%. Ukupno doživljenje u 1., 2. i 3. godini iznosilo je 75,9%, 61,1% odnosno 50,0%. Autori zaključuju kako je SBRT u prethodno neliječenih karcinoma glave i vrata siguran i učinkovit postupak u osiguranju lokoregionalne kontrole bolesti, s prihvatljivim toksičnim nuspojavama.<sup>66</sup> Vargo i suradnici objavili su retrospektivnu multiinstitucionalnu analizu na 414 bolesnika iz 8 ustanova i usporedili učinkovitost SBRT-a (197 bolesnika) i IMRT-a (217 bolesnika) kod recidivirajućih ili metastatskih karcinoma.<sup>67</sup> Dvogodišnje ukupno preživljenje bilo je 35,4% za IMRT i 16,3% za SBRT ( $p < 0,01$ ). Međutim, uzimajući u obzir poznate prognostičke čimbenike rastućeg volumena tumora i doze SBRT-a, nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju između pacijenata s malim tumorima liječenih IMRT-om ili SBRT-om dozom  $\geq 35$  Gy. Zaključak je ove metaanalize da je ponovno zračenje i SBRT-om i IMRT-om relativno sigurno i s usporedivom toksičnošću.<sup>67</sup>

U tijeku je nekoliko prospektivnih istraživanja faze I i II, koje istražuju rezultate SBRT uz dodatak kemoterapije. U studiji koja je obuhvatila 50 bolesnika s neoperabilnim recidivirajućim karcinomom unutar prethodno zračenog područja (aplicirana doza  $\geq 60$  Gy) bolesnici su istodobno dobivali cetuksimab sa SBRT-om (40–44 Gy u 5 frakcija, naizmjenično tijekom 1–2 tjedna).<sup>68</sup> Jednogodišnje preživljenje bez progresije bolesti bilo je 60%, a preživljenje bez lokalnog recidiva bilo je 37%. Prosječno preživljenje je bilo 10 mjeseci, s jednogodišnjim ukupnim preživljavanjem od 40%. Prvi zaključci su da je SBRT s istodobnom primjenom cetuksimaba učinkovit izbor u liječenju bolesnika s recidivirajućim karcinomom glave i vrata.<sup>68</sup> U tijeku je i multicentrična prospektivna studija STEREO POSTOP II. faze postoperativne hipofrakcionirane SBRT u liječenju karcinoma orofarinksa i usne šupljine u ranoj fazi s pozitivnim rubom i prvo je takvo prospektivno ispitivanje.<sup>69</sup> Bolesnici će primiti ukupnu dozu od 36 Gy u 6 frakcija tijekom 2 tjedna. Objava rezultata se očekuje nakon završetka studije. U zaključku, dosadašnja klinička istraživanja sugeriraju primjenu SBRT-a kod recidiva (najmanje 6 mjeseci nakon primarnog tretmana, a idealno bi bilo više od 2 godine), potom kod malih tumora uz očuvanu kožu, resektabilnih tumora te kada tumor nije resektabilan, ali je sačuvan organ.<sup>66–69</sup> Na temelju tih istraživanja, primjena zračenja u dozi 35 i 40 Gy u 5 frakcija siguran je i učinkovit pristup.

## Deeskalacijski postupci u liječenju karcinoma glave i vrata

Nuspojave radioterapije i kemoradioterapije mogu značajno smanjiti kvalitetu života, a katkad i dovesti do prekida liječenja te se nameće pitanje je li moguće izbjeći ili smanjiti primjenu ili dozu radioterapije i/ili kemoterapije, prije svega kod karcinoma s boljom prognozom, poput HPV-pozitivnih karcinoma. Strategija deeskalacijskog liječenja u istraživanjima kreće se u nekoliko smjerova. Jedan je smjer smanjiti dozu cisplatina, drugi je zamijeniti cisplatin cetuksimabom, treći je smanjiti dozu radioterapije nakon primjene indukcijske kemoterapije (ovisno o odgovoru na primijenjeno liječenje), četvrti je provesti samo zračenje umjesto kemoradioterapije i peti je deeskalacija kemoradioterapije nakon inicijalno provedene operacije, prije svega transoralne robotske kirurgije (TORS).<sup>70</sup> Chera i suradnici su istraživali utjecaj smanjenja doze radioterapije i cisplatina kod primjene adjuvantnog liječenja kod HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa.<sup>71</sup> U studiju je uključeno 114 bolesnika (medijan praćenja 31,8 mjeseci), a 81% njih je minimalno praćeno dvije godine. Liječenje je bilo ograničeno na 60 Gy IMRT s istodobnom intravenskom primjenom cisplatina u dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> jednom tjedno. Pacijenti s T0-T2 N0 nisu primali kemoterapiju. Dvogodišnje stope lokoregionalne kontrole bila je 95%, preživljavanje bez udaljenih metastaza 91%, preživljenje bez progresije bolesti 86%, a ukupno preživljenje 95%. U zaključku studije navodi se kako su ishodi s deeskalacijskim režimom kemoradioterapije od 60 Gy s niskom dozom cisplatina povoljni u bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa. Ispitujući optimalan sastav konkomitantne kemoradioterapije, studija RTOG 1016 na 987 bolesnika s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa analizirala je rezultate zamjene cisplatina s cetuksimabom u cilju smanjenja toksičnosti.<sup>72</sup> Za pacijente s HPV-pozitivnim karcinomom orofarinksa radioterapija i cetuksimab pokazali su niže stope preživljenja, kao i preživljenje bez recidiva u usporedbi s kombinacijom radioterapije i cisplatina. Rezultati dobiveni u De-ESCALaTE HPV-studiji na 334 bolesnika potvrđuju terapijsku korist cisplatina u odnosu na cetuksimab i sugeriraju da deeskalacija temeljena na cetuksimabu za HPV-pozitivan karcinom orofarinksa nije optimalan pristup.<sup>73</sup> Sutton i suradnici su u metaanalizi 8 studija i 1665 bolesnika usporedili učinkovitost cisplatina i cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom u liječenju HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa.<sup>74</sup> Dvogodišnje ukupno preživljavanje kod cisplatina u odnosu na cetuksimab bilo je 0,45 (P<0.0001). Ukupno preživljenje kod bolesnika koji su primali cisplatin u odnosu na cetuksimab bilo je 0,35 (P<0.0001). Zaključak je ove metaanalize kako u liječenju HPV-pozitivnog karcinoma orofarinksa radio-

terapija s cetuksimabom ima niže stope preživljenja i lokoregionalnu kontrolu u odnosu na radioterapiju kombiniranu s cisplatinom. Trenutno su u tijeku studije u nastojanju da se deintenzivira liječenje kako bi se smanjila dugoročna toksičnost i poboljšala kvaliteta života. Jedna od njih je studija ADEPT (engl. *Adjuvant De-escalation, Extracapsular spread, p16 Positive, Transoral*), faza III s ispitivanjem rezultata liječenja HPV-pozitivnih, visokorizičnih bolesnika liječenih transoralnom robotskom operacijom s postoperativnom radioterapijom, s cisplatinom ili bez cisplatina.<sup>75</sup> Prospektivna randomizirana studija PATHOS (engl. *Post-operative Adjuvant Treatment for HPV-positive Tumors*) analizira bolesnike s HPV-pozitivnim karcinomom (T1-3, N0-2b) liječene transoralnom operacijom i disekcijom vrata kako bi se utvrdilo koji su bolesnici kandidati za liječenje deeskalacijom. Rezultati ovih ispitivanja očekuju se između 2021. i 2023. godine.

### Zaključak

Iz prethodno navedenog vidljiva je složenost liječenja karcinoma glave i vrata. Raznolikost terapijskog napretka zadnjih godina dijelom su mjenjale smjernice liječenja, poboljšavajući kako onkološke tako i funkcionalne rezultate kod bolesnika s karcinomom glave i vrata. Tehnološki napredak u kirurgiji poput robotske kirurgije te napredak u radioterapiji pružio je pacijentima višestruke mogućnosti liječenja i smanjenje rizika od morbiditeta. Deeskalacijski postupci za pacijente s povoljnom prognozom također bi mogli imati izniman učinak na kvalitetu života nakon liječenja. Nadalje, pojava imunoterapije nudi mogućnosti adekvatnog liječenja i posljedično dugoročne remisije u uvjetima uznapredovale ili metastatske bolesti. Kako bi se u potpunosti ostvarile mogućnosti koje pružaju nove tehnologije i novi lijekovi, ovi postupci zahtjevaju daljnja klinička istraživanja kao i kontinuirane genomske i molekularne studije karcinoma glave i vrata koje će potaknuti razvoj novih i poboljšanih terapijskih pristupa.

### LITERATURA

1. Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen LM, Arens C, Cordier R, Cras P i sur. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278(2):577–616. doi: 10.1007/s00405-020-06507-5.
2. Cramer JD, Burtness B, Le QT, Ferris RL. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(11):669–83. doi: 10.1038/s41571-019-0227-z.
3. Wise-Draper TM, Draper DJ, Gutkind JS, Molinolo AA, Wikenheiser-Brokamp KA, Wells SI. Future directions and treatment strategies for head and neck squamous cell carcinomas. *Transl Res.* 2012;160(3):167–77. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021.* *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.

5. *Estimates of cancer incidence and mortality in 2020*. [Internet]. European Commission: ECIS-European Cancer Information System. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> [pristupljeno 18. ožujka 2021.].
6. *Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP i sur.* Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):679–90. doi: 10.1093/aje/kwt029.
7. *Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wunsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R i sur.* Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2843–51. doi: 10.1093/annonc/mdx486.
8. *Shenker RF, May NH, Waltonen JD, Yang JB, O'Neill SS, Frizzell BA i sur.* Comparing Outcomes for Patients with Human Papillomavirus (HPV) Type 16 versus Other High-Risk HPV Types in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2021 Feb 22. doi: 10.1007/s12105-021-01308-6.
9. *Bišof V.* Sustavno liječenje recidivirajućih i metastatskih tumora. U: Prgommet D, ur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 324–35.
10. *Bonner JA, Mesia R, Giralt J, Psyrri A, Keilholz U, Rosenthal DI i sur.* p16, HPV, and Cetuximab: What Is the Evidence? *Oncologist.* 2017;22(7):811–22. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0433.
11. *Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R, Peyrade F, Beier F, de Blas B i sur.* Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol.* 2014;25(4):801–7. doi: 10.1093/annonc/mdt574.
12. *Winton MJ, D'Souza G, Rettig EM, Westra WH, van Zante A, Wang SJ i sur.* Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer.* 2018;124(14):2993–9. doi: 10.1002/cncr.31385.
13. *Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK.* Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1538–46. doi: 10.1200/JCO.19.00370.
14. *D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Wentz A, Kluz N i sur.* Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):169–77. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3067.
15. *Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V i sur.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747–55. doi: 10.1002/hed.22015.
16. *Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W i sur.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):262–267. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
17. *D'Souza G, Kluz N, Wentz A, Youngfellow RM, Griffioen A, Stammer E i sur.* Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. *Cancers (Basel).* 2014;6(3):1691–704. doi: 10.3390/cancers6031691.
18. *O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K i sur.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440–51. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
19. *Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF i sur.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
20. *Ang KK, Sturgis EM.* Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(2):128–42. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.12.004.
21. *Yan F, Knochelmann HM, Morgan PF, Kaczmar JM, Neskey DM, Graboyes EM i sur.* The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1543. doi: 10.3390/cancers12061543.
22. *Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J i sur.* Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(22):2570–96. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
23. *Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S.* Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2018;40(3):457–66. doi: 10.1002/hed.24974.
24. *Božinović K, Sabol I, Rakušić Z, Jakovčević A, Šekerija M, Lukinović J i sur.* HPV-driven oropharyngeal squamous cell cancer in Croatia – Demography and survival. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211577. doi: 10.1371/journal.pone.0211577.
25. *Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J.* The analysis of tobacco consumption in Croatia – are we successfully facing the epidemic? *Cent Eur J Public Health.* 2012;20(1):5–10. doi: 10.21101/cejph.a3702.
26. *Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, Al-Khudari S, Nwizu T, Greskovich JF i sur.* Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(5):457–62. doi: 10.1001/jamaoto.2015.136.
27. *Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, Xiao W, Jiang B, Agrawal A i sur.* Association of Oral Human Papillomavirus DNA Persistence With Cancer Progression After Primary Treatment for Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Onco.* 2019;5(7):985–992. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0439.
28. *Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R i sur.* Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1050–8. doi: 10.1200/JCO.19.02444.
29. *Rakušić Z.* Liječenje lokalno uznapredovale bolesti tumora glave i vrata – nekirurško onkološko liječenje radioterapijom, kemoterapijom i biološkom terapijom. U: Prgommet D, ur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 311–23.
30. *Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M i sur.* Role of radiotherapy fractionation in head and



- neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221–37. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
31. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C *i sur.* Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127–36. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
  32. Nguyen ML, Cantrell JN, Ahmad S, Henson C. Intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of head and neck cancer: A dosimetric comparison. *Med Dosim.* 2021;S0958-3947(21)00013-3. doi: 10.1016/j.meddos.2021.02.001.
  33. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J *i sur.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12):CD002026. doi: 10.1002/14651858.CD002026.
  34. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL *i sur.* A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(1):7–16. doi: 10.1016/S0360-3016(00)00663-5.
  35. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS *i sur.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19805 patients, on behalf of MACH-NC group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281–93. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013.
  36. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M *i sur.* Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;13:324(24):1685–90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402.
  37. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH *i sur.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945–52. doi: 10.1056/NEJMoa032641.
  38. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P *i sur.* Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992; 10(8):1245–51. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.
  39. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A *i sur.* 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(10):843–50. doi: 10.1002/hed.20279.
  40. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB *i sur.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
  41. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4–14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
  42. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenan E, Kawecki A, Rottey S *i sur.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;11:359(11):1116–27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
  43. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB *i sur.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6): 567–78. doi: 10.1056/NEJMoa053422.
  44. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK *i sur.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
  45. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8646–54. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4646.
  46. Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, Shiono O, Komatsu M, Sano D *i sur.* Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with salvage surgery after concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(5):869–74. doi: 10.1007/s10147-016-0964-2.
  47. Qian JM, Schoenfeld JD. Radiotherapy and Immunotherapy for Head and Neck Cancer: Current Evidence and Challenges. *Front Oncol.* 2021;10:608772. doi: 10.3389/fonc.2020.608772.
  48. Sun XS, Sire C, Tao JG *i sur.* A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of the GORTEC 2015-01 “PembroRad” trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36,15\_suppl 6018-6018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.6018
  49. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP *i sur.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956–65.
  50. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ *i sur.* Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018;81:45–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.
  51. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ *i sur.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10167):156–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
  52. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr *i sur.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.

- Lancet. 2019;394(10212):1915–28. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
53. Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A, Haddad R, Tahara M, Bourhis J *i sur.* Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). *Annals of Oncology.* (2020);31 (suppl\_4):S599-S628. 10.1016/annonc/annonc277 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1025>.
  54. Troiano G, Caponio VCA, Zhurakivska K, Arena C, Pannone G, Mascitti M *i sur.* High PD-L1 expression in the tumour cells did not correlate with poor prognosis of patients suffering for oral squamous cells carcinoma: A meta-analysis of the literature. *Cell Prolif.* 2019 Mar;52(2):e12537. doi: 10.1111/cpr.12537.
  55. Golusiński W. Functional Organ Preservation Surgery in Head and Neck Cancer: Transoral Robotic Surgery and Beyond. *Front Oncol.* 2019;9:293. doi: 10.3389/fonc.2019.00293.
  56. de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, Smith RV, Moore E, Lawson G *i sur.* Oncologic Outcomes After Transoral Robotic Surgery: A Multi-institutional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(12):1043–51. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1508.
  57. Moore EJ, Van Abel KM, Price DL, Lohse CM, Olsen KD, Jackson RS *i sur.* Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes. *Head Neck.* 2018;40(4):747–55. doi: 10.1002/hed.25055.
  58. Nichols DS, Zhao J, Boyce BJ, Amdur R, Mendenhall WM, Danan D *i sur.* HPV/p16-positive oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery: The roles of margins, extra-nodal extension and adjuvant treatment. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(1):102793. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102793.
  59. Razafindranaly V, Lallemand B, Aubry K, Moriniere S, Vergez S, De Mones E *i sur.* Clinical outcomes of transoral robotic surgery for supraglottic squamous cell carcinoma: experience of a french evaluation cooperative subgroup of gettec. *B-ENT.* 2015;Suppl 24:37–43.
  60. Park YM, Byeon HK, Chung HP, Choi EC, Kim SH. Comparison study of transoral robotic surgery and radical open surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(6):641–8. doi: 10.3109/00016489.2012.761350.
  61. Zenga J, Suko J, Kallogjeri D, Pipkorn P, Nussenbaum B, Jackson RS. Postoperative hemorrhage and hospital revisit after transoral robotic surgery. *Laryngoscope.* 2017;127(10):2287–92. doi: 10.1002/lary.26626.
  62. Hay A, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, Boyle JO, Singh B, Wong RJ *i sur.* Haemorrhage following transoral robotic surgery. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(2):638–644. doi: 10.1111/coa.13041.
  63. Iqbal MS, West N, Richmond N, Kovarik J, Gray I, Willis N *i sur.* A systematic review and practical considerations of stereotactic body radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2021;94(1117):20200332. doi: 10.1259/bjr.20200332.
  64. Siddiqui F, Patel M, Khan M, McLean S, Dragovic J, Jin JY *i sur.* Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1047–53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.022.
  65. Gogineni E, Rana Z, Vempati P, Karten J, Sharma A, Taylor P *i sur.* Stereotactic body radiotherapy as primary treatment for elderly and medically inoperable patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2020;42(10):2880–2886. doi: 10.1002/hed.26342.
  66. Malik NH, Kim MS, Chen H, Poon I, Husain Z, Eskander A *i sur.* Stereotactic Radiation Therapy for De Novo Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Radiat Oncol.* 2020;6(1):100628. doi: 10.1016/j.adro.2020.11.013.
  67. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D *i sur.* A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):595–605. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017.
  68. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, Clump DA, Davis KS, Duvvuri U *i sur.* A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):480–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.023.
  69. Biau J, Thivat E, Millardet C, Saroul N, Pham-Dang N, Molnar I *i sur.* A multicenter prospective phase II study of postoperative hypofractionated stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of early-stage oropharyngeal and oral cavity cancers with high risk margins: the STEREO POSTOP GORTEC 2017-03 trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):730. doi: 10.1186/s12885-020-07231-3.
  70. Carnevale C, Ortiz-González I, Ortiz-González A, Bodi-Blanes L, Til-Pérez G. Early T1-T2 stage p16+ oropharyngeal tumours. Role of upfront transoral robotic surgery in de-escalation treatment strategies. A review of the current literature. *Oral Oncol.* 2021;113:105111. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105111.
  71. Chera BS, Amdur RJ, Green R, Shen C, Gupta G, Tan X *i sur.* Phase II Trial of De-Intensified Chemoradiotherapy for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2661–2669. doi: 10.1200/JCO.19.01007.
  72. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ *i sur.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40–50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
  73. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T *i sur.* Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51–60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
  74. Suton P, Skelin M, Rakušić Z, Dokuzović S, Lukšić I. Cisplatin-based chemoradiotherapy vs. cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive oropharyngeal cancer: an updated meta-analysis including trials RTOG 1016 and De-ESCALaTE. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(5):1275–81. doi: 10.1007/s00405-019-05387-8.
  75. Haughey B. Adjuvant De-escalation, Extracapsular Spread, P16+, Transoral (ADEPT) trial for oropharynx malignancy. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413>. [Pristupljeno 30. ožujka 2021.] [NCT01687413]