

## **SMERNICE ZA OBRAVNAVO RAKOV GLAVE IN VRATU V SLOVENIJI**

Uredil Strojjan P<sup>1</sup>

Aničin A,<sup>2</sup> Azarija J,<sup>1</sup> Battelino S,<sup>2</sup> Čizmarevič B,<sup>3</sup> Didanovič V,<sup>4</sup> Dovšak T,<sup>4</sup> Dremelj M,<sup>1</sup> Fidler A,<sup>5</sup> Glavan M,<sup>3</sup> Grašič-Kuhar C,<sup>1</sup> Grošelj A,<sup>2</sup> Kansky A,<sup>4</sup> Karner K,<sup>1</sup> Kokalj M,<sup>1</sup> Koren M,<sup>4</sup> Krapež J,<sup>5</sup> Kuralt H,<sup>5</sup> Lanišnik B,<sup>3</sup> Levart P,<sup>3</sup> Orel J,<sup>3</sup> Pavčič J,<sup>2</sup> Plavc G,<sup>1</sup> Prodnik L,<sup>4</sup> Pukl P,<sup>2</sup> Šifrer R,<sup>2</sup> Švagan M,<sup>3</sup> Urbančič J,<sup>2</sup> Zakotnik B,<sup>1</sup> Zidar, B,<sup>6</sup> Žumer B<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

<sup>3</sup>Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor

<sup>4</sup>Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana

<sup>5</sup>Stomatološka klinika, UKC Ljubljana

<sup>6</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Priporočila za obravnavo rakov glave in vratu (RGV) v Sloveniji sledijo priporočilom in usmeritvam, povzetim v publikaciji neprofitne mreže 30 vodilnih severnoameriških inštitucij za obravnavo raka, National Comprehensive Cancer Network,<sup>1</sup> in hkrati upoštevajo obstoječe zmožnosti slovenskega zdravstvenega sistema. Smernice predstavljajo poenoteno mnenje vseh štirih najpomembnejših deležnikov na področju obravnave rakov glave in vratu v državi: Klinike za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Kliničnega oddelka za maksilofacialno in oralno kirurgijo ter Stomatološke klinike UKC Ljubljana, Klinike za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor ter Onkološkega inštituta Ljubljana.

### **UVOD**

Med RGV štejemo: rak ustnic, ustne votline, žrela, grla, nosne votline, obnosnih votlin, žlez slinavk, kože tega področja in rak neznanega izvora z zasevki v bezgavkah na vratu. Te smernice se nanašajo na vse histološke tipe, z izjemo limfomov in sarkomov, ki so obravnavani v okviru drugih multidisciplinarnih timov.

Obravnava bolnikov z RGV je kompleksna in zahteva usklajeno delovanje strokovnjakov oz. timov različnih strok, usmerjenih v obravnavo tega raka. Rezultati zdravljenja so dokazljivo boljši, kadar je obravnava teh bolnikov centralizirana oz. omejena na specializirane multidisciplinarne time z več izkušnjami.<sup>2-4</sup>

Obravnava bolnikov se vrši na treh ravneh:

- diagnostika
- zdravljenje
- sledenje

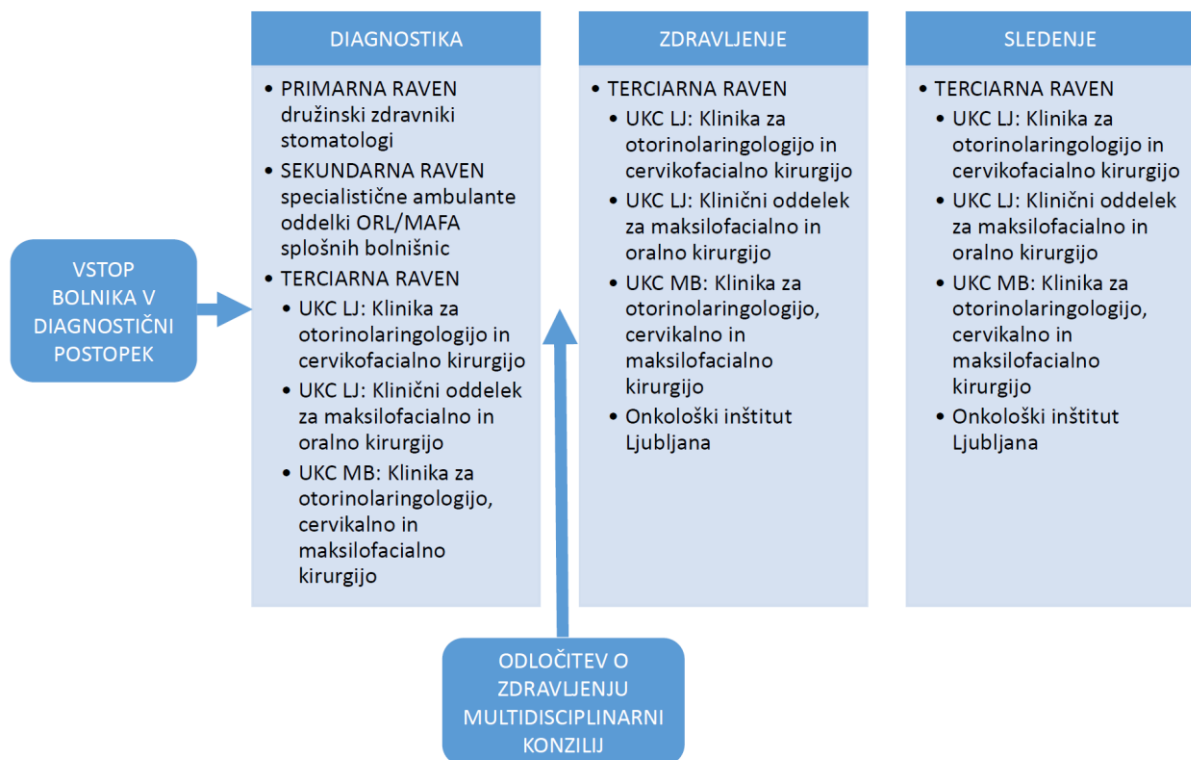
Nosilci dejavnosti na posamezni ravni so navedeni v nadaljevanju. Vsem trem ravnam nudijo pomoč različne podporne službe, organizirane znotraj, večinoma pa izven oddelkov/klinik, kjer poteka diagnostika, zdravljenje in sledenje:

- za paliativno in podporno terapijo
- za terapijo bolečine
- zobozdravstvena oskrba in rehabilitacija
- za nego stom
- za rehabilitacijo glasu, govora in požiranja
- fizikalna medicina in rehabilitacija
- služba za socialno delo
- klinična prehrana
- avdiolog
- oftalmolog
- ostale stroke po presoji konzilija

Aktivnosti na posamezni ravni potekajo na različnih ravneh zdravstvenega sistema. Ključni **vstopni točki** za bolnike sta:

- ambulanta, kjer se ob sumu na RGV začne diagnostični postopek
- multidisciplinarni konzilij, kamor so usmerjeni bolniki z ustrežno izpeljanim diagnostičnim postopkom ter histološko/citološko potrjenim RGV, za odločitev o zdravljenju (slika 1).

Slika 1. Akterji na posameznih ravneh obravnave bolnikov z RGV



## DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V Sloveniji se diagnostična obravnava vrši na primarni ravni, sekundarni ravni in na terciarni ravni. Obravnava malignih tumorjev sprednje in stranske lobanjske baze se izvaja v terciarnem centru.

Osnovni nabor diagnostičnih preiskav in postopkov je naslednji:

1. anamneza (splošna in usmerjena)
  - vključno s podatkom o uživanju alkohola in kajenju (koliko let in koliko cigaret/dan)
2. status (splošni in usmerjeni)
  - vključno pregled z zrcalcem in/ali endoskopom in/ali rigidnim endoskopom, eventuelno NBI (angl. narrow band imaging)
  - palpacija vratu pri vseh lokalizacijah
3. odvzem tkiva sumljive lezije za histopatološki pregled (biopsija)
  - biopsijo primarnega tumorja se izvaja v sekundarnih (v kolikor ni pričakovati, da bi s posegom zabrisali meje bolezni ali poslabšali njeno prognozo) in terciarnih ustanovah, kjer bo narejena endoskopska diagnostika
  - vključuje:
    - i. tumorji orofarinksa: imunohistokemično barvanje na p16 in/ali določitev transkripcijsko aktivnega človeškega virusa papiloma (HPV)<sup>5</sup>
    - ii. tumorji nazofarinksa: imunohistokemično barvanje in določitev prisotnosti DNK virusa Epstein-Barr (EBV)<sup>6</sup>
  - biopsija onkološko sumljive bezgavke s tanko iglo:
    - i. vedno: bolniki s povečano(imi) bezgavko(ami) na vratu in brez jasnega primarnega tumorja
    - ii. če se primarnega tumorja ne najde, se *ponovi* biopsija bezgavke s tanko iglo z namenom določitve prisotnosti HPV in EBV
    - iii. v primeru dvakrat negativne citološke punkcije in onkološko močno sumljive bezgavke, se naredi debeloigelnna biopsija ali odprta biopsija (ki ji sledi kirurško zdravljenje)
4. endoskopske preiskave za lokalno zamejitev bolezni in izključitev sinhronih RGV v topični ali splošni anesteziji
  - v primeru močno napredovale bolezni in/ali paliativnega namena zdravljenja se lahko naredijo samo slikovne preiskave za zamejitev bolezni
  - metastaza na vratu neznanega izvora: panendoskopija (endoskopija nosu in epifarinksa, pregled z ustnimi razpirači, direktna laringofaringoskopija, ezofagoskopija, traheobronhoskopija)

### 5. slikovne preiskave

#### 5.1 lokalna zamejitev bolezni

CT glave in vratu s KS: vsi tumorji

*možne* izjeme: cT1 tumorji ustne votline, glotisa in velikih žlez slinavk; cT1-2 tumorji kože; cT1 orofarinksa (zamejen na nebenco)

CT in MR glave in vratu s KS: vsi tumorji nazofarinksa, nosne votline in obnosnih votlin, tumorji sluhovoda in srednjega ušesa

CT in/ali MRI glave in vratu s KS: cT4a tumorji ustne votline, orofarinksa, hipofarinksa in grla, tumorji z znaki prizadetosti kranialnih živcev, napredovali ali

recidivni tumorji žlez slinavk

PET-CT: priporočen pri raku neznanega izvora z zasevki v bezgavkah na vratu (*pred* izvedbo ev. slepe biopsije ali tonzilektomije)

Če je bila biopsija ali tonzilektomija že narejena, se PET-CT vseeno naredi pred zdravljenjem.

## 5.2 regionalna zamejitev bolezn

cN0-cN1: UZ vratu (ali CT s KS ali MR ali PET/CT, če je indiciran za opredelitev primarnega tumorja)

cN2-3: CT s KS in/ali MR in/ali PET/CT

## 5.3 sistemska zamejitev bolezn

Prsni koš: vsi bolniki

RTG pc v dveh projekcijah: brez zasevkov na vratu (cN0)

z majhnim bremenom bolezn na vratu (cN1, cN2a, cN2b)

CT ali PET/CT: bolniki z enim velikim ali večjimi multiplimi zasevki (cN2b, cN3)

bolniki z bilateralnimi (cN2c) ali nizko ležečimi zasevki (spodnja tretjina vratu/supraklavikularna loža)

Jetra: vsi bolniki – UZ ali CT ali PET/CT

izjeme: cT1 tumorji ustnic, cT1 tumorji glotisa, cT1-3 tumorji kože

Skelet: izbrani bolniki – vsi tumorji nazofarinksa

scintigrafija skeleta s ciljanim RTG ali CT slikanje sumljivih mest ali PET/CT

Možgani: izbrani bolniki: mukozni melanom, neuroendokrini tumorji in adenokarcinomi visokega gradusa

CT ali MR

## 6. pregled zobovja

- ortopanogram (vsi bolniki z diagnosticiranim RGV!)
- stomatološki pregled z izdelavo načrta obravnave zob
- sanacija in/ali ekstrakcija okvarjenih zob, ki jo je potrebno opraviti v okviru kirurškega zdravljenja oz. znotraj treh tednov pred pričetkom RT

Zaželeno je, da bi od citološke/histološke potrditve malignoma do predstavitve na multidisciplinarnem konziliju ne preteklo več kot 14 dni: v tem času naj bi se izvedli vsi potrebni dodatni diagnostični postopki. Če le-ti niso izvedljivi ambulantno oz. bi se lahko iz logističnih, zdravstvenih, sistemskih, socialnih ali drugih razlogov obravnava podaljšala, priporočamo obravnavo v bolnišnici.

Vsem aktivnim kadilcem in/ali bolnikom s prepoznanim tveganim pitjem alkohola ali sindromom odvisnosti od alkohola se svetuje, da opustijo razvado(i) in se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.

## ZDRAVLJENJE

Odločitev o zdravljenju je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Trenutna organizacija konziliarne mreže v Sloveniji je naslednja:

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana
- konzilij 2: Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor
- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (samo kandidatov za sistemsko zdravljenje)

Namen prvih treh izmed navedenih konzilijev je opredelitev stadija bolezni in dogovor o namenu (kurativno, paliativno, podporno) ter načinu zdravljenja (primarno kirurško, primarno/adjuvantno radioterapevtsko). Konzilij, ki poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, presoja izključno indikacije za sistemsko zdravljenje.

Vsi navedeni konziliji potekajo tedensko. **Bolnike je potrebno na konzilij predhodno naročiti!**

- konzilij 1: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana – 01 522 2462
- konzilij 2: Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana – 01 522 4360
- konzilij 3: Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor – 02 321 1588
- konzilij 4: Onkološki inštitut Ljubljana (sistemsko zdravljenje) – 01 5879 338

Pogoj za napotitev in obravnavo bolnika na konziliju je pravilno izpeljan diagnostični postopek in popolna dokumentacija. To vključuje:

1. anamnestične podatke
2. izvid lokoregionalnega pregleda in sistemskega pregleda
3. izvid histološkega/citološkega pregleda vzorca tkiva tumorja
4. izvide vseh potrebnih slikovnih preiskav (za podrobnosti glej poglavje Diagnostični postopki)
5. predstavitev na Konziliju za sistemsko zdravljenje (Onkološki inštitut v Ljubljani): največ en teden star izvid krvnih preiskav (KKS, DKS, retenti, elektroliti – vključno kalcij, jetrni testi, albumini, ECC, CRP)

Konzilij določi stadij bolezni v skladu z zadnjo verzijo TNM razvrstitve malignih tumorjev Mednarodne zveze proti raku (UICC)<sup>5,7</sup> ali druge ustrezne lokalizacije (tumorji sluhovoda, srednjega ušesa).

Odločitev o vrsti zdravljenja podajo člani multidisciplinarnega konzilija po pregledu bolnika in dokumentacije ter ob upoštevanju splošnega stanja bolnika, funkcionalnega stanja, predhodnega zdravljenja in bolnikovih pričakovanj. Ravnajo se po priporočilih zadnje dostopne verzije National Comprehensive Cancer Network, ki so dostopna na spletni povezavi:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).<sup>1</sup> Bolniku predlagajo terapevtsko možnost z najvišjim preživetjem, ob upoštevanju kakovosti življenja po zdravljenju.

## SLEDENJE

Večina ponovitev RGV (70%) se zgodi prvi dve leti po koncu zdravljenja in večina (80%) bolnikov z lokalno/regionalno ponovitvijo bolezni ima klinične znake; sistemska ponovitev bolezni je v več kot polovici primerov (60%) ugotovljena pri asimptomatskih bolnikih s slikovnimi preiskavami.<sup>8</sup>

Med možnimi slikovnimi metodami (UZ, CT, MR, PET/CT) ima največjo občutljivost FDG-PET/CT: 12 mesecev po zdravljenju odkrije recidiv ali nov primarni tumor pri 10% asimptomatskih bolnikov, 24 mesecev po zdravljenju pa pri 5%.<sup>9</sup> Večina asimptomatskih lezij, ki jih prikaže PET/CT, je sistemskih.<sup>10</sup> Če je prvo slikanje PET/CT 3-6 mesecev po zdravljenju negativno, je dobrobit nadaljnjih slikanj pri asimptomatskih bolnikih vprašljiva.<sup>11</sup> Izjema so bolniki z visokim tveganjem za sistemski razsoj (obsežna ali bilateralna ali nizka bolezen na vratu; primarni tumor v hipofarinksu ali nazofarinksu).

UZ vratu je pri oceni stanja na vratu enako učinkovit kot druge slikovne metode, vendar hitreje izvedljiv, lažje dosegljiv in cenejši.<sup>12</sup>

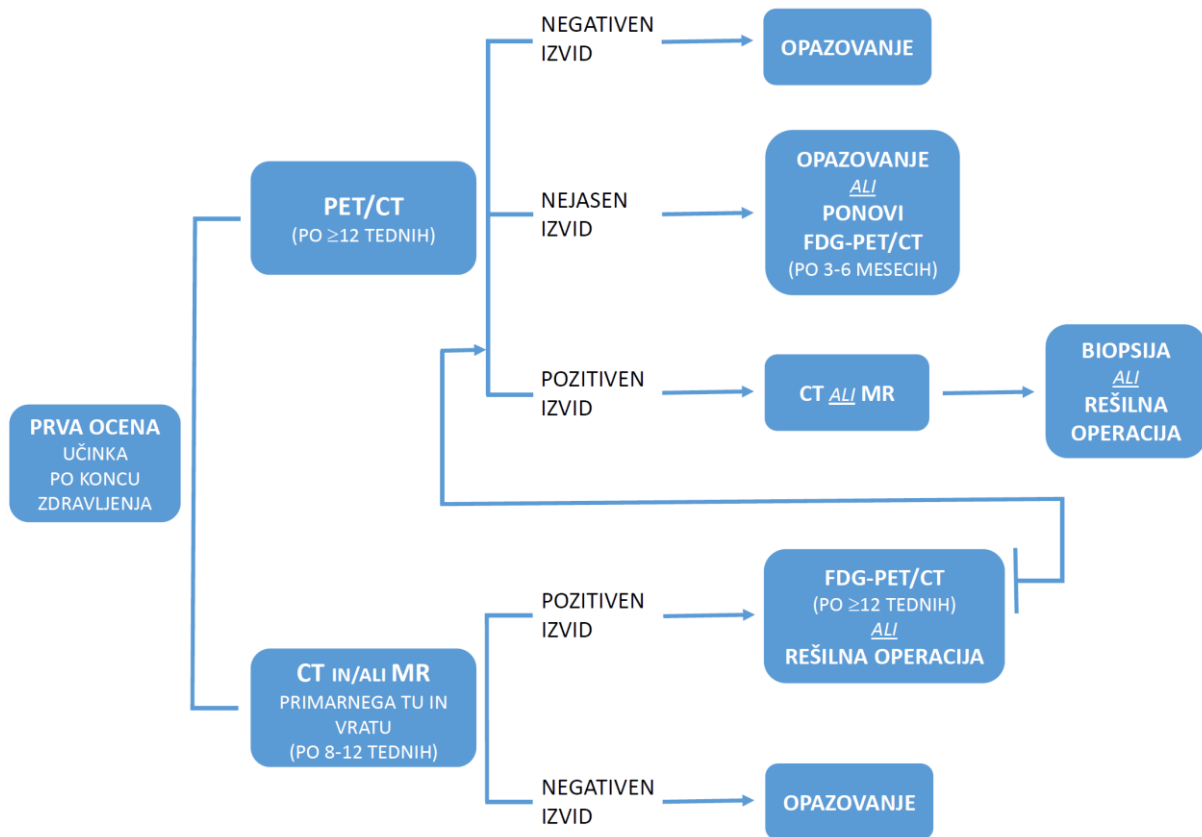
**Prvi klinični pregled po zdravljenju** se opravi 4-8 tednov po koncu zdravljenja:

- ni znakov bolezni – popoln odgovor na zdravljenje (glej spodaj)
- rezidualna bolezen ali progres bolezni:
  - o klinična in slikovna ocena obsega bolezni in histološka potrditev → ocena resektabilnosti → odločitev glede zdravljenja (multidisciplinarni konzilij)

Priporočena **izhodiščna slikovna diagnostika** po zaključenem zdravljenju:

- po kirurškem zdravljenju
  - o samo v primeru kliničnih znakov recidiva
  - o pri visoko rizičnih tumorjih nosu in obnosnih votlin, še posebej tumorjih baze lobanje je priporočljivo opraviti MR v prvem letu po kirurškem posegu
- po primarnem nekirurškem zdravljenju z namenom ozdravitve
  - o CT in/ali MR 8-12 tednov po zaključku zdravljenja
    - izjema: karcinom glasilke cT1N0M0
  - o PET/CT 3-6 mesecev po zaključku zdravljenja:
    - vsi p16/HPV-pozitivni karcinomi orofarinksa<sup>9,13</sup>
    - sinonazalni karcinom<sup>14</sup>
    - priporočena preiskava tudi za ostale tumorje z znanim/neznanim origom in zasevki na vratu stadija cN2-3<sup>15</sup>
- indukcijska sistemska terapija
  - o CT ali MR po drugem ali tretjem krogu terapije<sup>16</sup>

Slika 2. Algoritem izhodiščne slikovne preiskave po zaključenem nekirurškem zdravljenju RGV.



Priporočena **nadaljnja slikovna diagnostika** v času spremljanja po zdravljenju:

- rutinsko letno slikanje (uporaba iste slikovne metode, kot pred zdravljenjem) je smiselno:
  - o za prikaz področij, ki niso dostopna klinični preiskavi
  - o pri bolezni z visokim tveganjem za ponovitev/sistemski razsoj
    - i. lokoregionalno slikanje:
      - cT3-4
      - veliko breme bolezni na vratu (c/pN2-3, prizadetost več bezgavčnih lož), bilateralni ali nizko ležeči zasevki (spodnja tretjina vratu/supraklavikularna loža)
    - ii. sistemsko slikanje (prsni koš):
      - karcinom nazofarinksa
      - karcinom hipofarinksa, c/pT3-4
      - veliko breme bolezni na vratu (c/pN2-3, prizadetost večih bezgavčnih lož), bilateralni ali nizko ležeči zasevki (spodnja tretjina vratu/supraklavikularna loža).

Priporočeni **intervali** za spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju so naslednji:<sup>17</sup>

- leto 1: na 1-3 mesece
- leto 2: na 2-6 mesecev
- leto 3-5: na 4-6 mesecev

- po letu 5: na 12 mesecev, za izbrane bolnike (povečano tveganje za nov primarni tumor, olfaktorni neuroblastom, ostali neuroendokrini tumorji, adenoidnocistični karcinom, sluznični melanom)<sup>18,19</sup>

Specifična priporočila:

- bolniki s tumorji nazofarinksa: monitoring EBV DNA (ob vsaki kontroli)<sup>20,21</sup>
- bolniki po obsevanju vratu: določanje TSH, T3, T4 ( na 6-12 mesecev)<sup>22</sup>

Glede na klinično indikacijo se bolnika napoti na obravnavo v naslednje specializirane programe:

- govorna rehabilitacija
- slušna rehabilitacija in rehabilitacija ravnotežja
- vaje požiranja
- ocena prehranjenosti in podpora (do stabilizacije prehranskega stanja)
- zobna rehabilitacija in fluoriranje zob, z rednimi kontrolami pri pristojnem stomatologu 2-4-krat letno oz. po navodilu stomatologa na konziliju
- psihološka podpora.

Vsem aktivnim kadilcem in/ali uživalcem alkoholnih pijač se svetuje, da opustijo razvado(i) in se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.

Vse, ki so opustili kajenje in/ali uživanje alkoholnih pijač se spodbuja, da vztrajajo pri abstinenci oz. se jih usmeri v ustrezne centre za strokovno pomoč in svetovanje.



## PRINCIPI KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Kirurško zdravljenje RGV se v Sloveniji izvaja v treh centrih:

- Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, UKC Ljubljana
- Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, UKC Maribor.

Kirurško zdravljenje RGV izvajajo specialisti otorinolaringologi in maksilofacialni kirurgi, ki so poglobljeno usmerjeni v onkološko kirurgijo glave in vratu.

Operacija ni smiselna pri:

- makroskopska odstranitev ni možna
- lokoregionalna kontrola kljub adjuvantnemu zdravljenju ni možna
- nesprejemljiva morbiditeta po morebitni odstranitvi
- sistemski zasevki (v primeru lokoregionalno resektabilne bolezni je vodilo breme metastatske bolezni in vodilna simptomatika)
- bolnikovo splošno stanje ne dovoljuje operacije (kljub temu, da je tumor tehnično resektabilen)
- bolnik zavrne ponujeno operacijo (kljub temu, da je tumor tehnično resektabilen).

Pri vseh teh bolnikih je indicirano bodisi nekirurško zdravljenje ali paliativni pristop, kar se določi individualno na multidisciplinarnem konziliju v sodelovanju z bolnikom in svojci. V kolikor je namen paliativen, je cilj doseči najboljšo možno kakovost življenja s posegi, ki imajo minimalno morbiditeto. Izgibati se je potrebno ukrepom, ki ne dosegajo zgornjih ciljev in močneje obremenijo bolnika brez možnosti izboljšanja prognoze.<sup>23</sup>

Kirurško zdravljenje RGV zajema odstranitev primarnega tumorja in glede na indikacije disekcijo vratu.

### Operacija primarnega tumorja

#### Zagotovitev radikalnosti resekcije

Najpomembnejši vidik kirurškega zdravljenja RGV je popolna odstranitev tumorja, kar zagotovimo s histološko negativnimi robovi. V ta namen je treba tumor odstraniti skupaj z zadostnim varnostnim robom zdravega tkiva. To pomeni širino 1-1.5 cm normalne sluznice onkraj kliničnega (vidnega in tipnega) roba tumorja. V glotisu je širina robu 1-2 mm. Ob dosegljivosti naprave in izkušenj je svetovano dodatno načrtovanje resekcijskih ali kirurških robov (KR; reznih ploskev v tkivu, kjer skalpel pride »v stik« z bolnikom) na sluznici z NBI.<sup>24</sup>

Takoj po odstranitvi tumorja s klinično zadostnimi prostimi robovi se že med operacijo preveri radikalnost resekcije s tehniko zaledenelega reza (ZR). Pozitivni ZR so indikacija za ponovno resekcijo tkiva onkraj pozitivnega ZR in ponovno preverjanje novih KR z ZR.<sup>25</sup> Ne-radikalna odstranitev tumorja je indikacija za adjuvantno radio-kemoterapijo.

Priporoča se način pošiljanja vzorcev z robov defekta (*defect-driven approach*) in preverjanje radikalnosti resekcije intraoperativno po metodi ZR, v kolikor je to mogoče in smiselno.<sup>26,27</sup> V nasprotnem patolog KR oceni na podlagi pregleda celotnega odstranjenega preparata (*angleško specimen-driven approach*). Končni status ZR mora biti dokumentiran na kirurškem izvidu in določa radikalnost odstranitve tumorja.

## Odstranitev primarnega tumorja v enem kosu

Tumor je treba makroskopsko odstraniti v celoti in v enem kosu (*en-bloc*). Kjer to ni mogoče, se opravi nadzorovana odstranitev tumorja po kosih. Resekcije per partes (*angleško piecemeal*) in incizije preko tumorja so dovoljene pri endoskopskih operacijah raka nosne votline, obnosnih votlin, žrela in grla, kadar tumorja ni mogoče odstraniti en bloc.<sup>28</sup>

### **Disekcija vratu**

Disekcije vratu po namenu razdelimo na elektivne za stadij N0 in terapevtske za stadije N+. V okviru elektivnega namena vedno izvedemo selektivno disekcijo, v okviru terapevtskega izbiramo med selektivno ali popolno disekcijo (*angleško comprehensive neck dissection*). Slednja vključuje MRND (tipe I-III), RND in razširjeno RND.

### **Rekonstrukcija defektov**

Po kirurški odstranitvi RGV je potrebno uporabiti vse rekonstruktivne metode, s katerimi zagotovimo čim boljše kakovost življenja:

- dihanje,
- glas in govor,
- prehranjevanje,
- kozmetični videz.

Zato mora biti v terciarnih centrih na razpolago skupina, ki lahko zagotovi ustrezno rekonstrukcijo defektov z:

- lokalnimi in regionalnimi režnji
- mikrovaskularnim prenosom tkiva (kožni, mišični, kostni in kompozitni režnji)
- obvladovanje zapletov.

### **Kirurško zdravljenje recidivov/reševalna operacija**

Pri bolnikih z recidivom RGV po predhodnem kirurškem zdravljenju kot edini modaliteti se poslužujemo smernic kot ob prvem zdravljenju. Možni načini so, glede na velikost in mesto recidivnega tumorja, ponovna operacija ( $\pm$  adjuvantno zdravljenje, glede na indikacije), radioterapija ali radiokemoterapija.

Če je bil bolnik v okviru predhodnega specifičnega zdravljenja (tudi) obsevan, je najboljša kurativna možnost zdravljenja resektabilnega raka operacija. Pod določenimi pogoji je možno ponovno obsevanje (glej Principe radioterapije).

## PRINCIPI RADIOTERAPIJE

Radioterapevtsko zdravljenje RGV se v Sloveniji izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Področje visokega tveganja za ponovitev bolezni predstavlja makroskopsko vidna (klinično/radiološko) in/ali tipna bolezen (radioterapija kot prvo zdravljenje) oz. ležišče makroskopske bolezni (pooperativna radioterapija).

V primeru pooperativnega zdravljenja je dodatno zvišanje obsevalne doze potrebno pri nepopolni odstranitvi bolezni (pozitiven/tesen rob) in preraščanju bezgavčne kapsule ter v izbranih primerih po presoji multidisciplinarnega konzilija oz. radioterapevta (številni ali zelo veliki zasevki na vratu, obsežno perinevralno/limfatično/vaskularno širjenje tumorja). Področja, kjer je verjetnost prisotne subklinične bolezni  $\geq 5-10\%$ , so označena kot področja s srednjim/nizkim tveganjem in so obsevana z nižjo dozo.<sup>29</sup>

Pooperativna radioterapija naj bi se začela  $\leq 6$  tednov po operaciji.<sup>30</sup> Za bolnike, primarno zdravljene z radioterapijo, velja, da naj se njihovo zdravljenje začne čim prej (načelo ASARA, angl. As Soon As Reasonably Achievable).<sup>31</sup> Za doseg največjega možnega učinka mora obsevalno zdravljenje potekati brez prekinitev in bolniki naj med obsevanjem ne bi kadili.<sup>32-35</sup>

Priporočena je uporaba intenzitetno moduliranega (IMRT, VMAT) ali 3D-konformnega (3D-CRT) obsevanja, skupaj s slikovnim preverjanjem natančnosti obsevanja (IGRT).<sup>36</sup> Pred obsevanjem makroskopsko prisotne bolezni je priporočena uporaba fuzije MR in/ali FDG-PET/CT posnetkov s CT posnetki, narejenimi na CT-simulatorju, z namenom natančnejše opredelitve tarčnih volumnov. Pri vrisovanju tarčnih volumnov se radioterapevt drži mednarodne nomenklature in pravil.<sup>37-42</sup>

Bolnik je kandidat za protonsko terapijo, kadar je namen zdravljenja kurativen in:

- s konvencionalnim (fotonskim) obsevanjem ni mogoče zadostiti doznim omejitvam, ki veljajo za zdrava tkiva (predvsem tumorji, ki rastejo intrakranialno ali periokularno in/ali invadirajo v orbito, bazo lobanje, kavernozi sinus ali tumorji z obsežno perinevralno rastjo)
- v primeru tumorjev izbranih histoloških tipov (melanom, hordom, adenoidnocistični karcinom, adenokacinom).<sup>43-46</sup>

Indikacijo za protonsko obsevanje lahko postavi le multidisciplinarni konzilij v soglasju z internim konzilijem radioterapevtov.

Pooperativna radioterapija je indicirana v primerih:

- bolezni stadija pT3-4 in/ali pN2-3 (brez preraščanja kapsule bezgavk)
- nepopolne odstranitve tumorja ali tehnično neustrezno izvedene operacije (brez kontrole robov med operacijo, nizko število odstranjenih področnih bezgavk, neustrezno selektivno operiranje bezgavčnih lož) in ponovna operacija ni možna ali smiselna
- preraščanja bezgavčne kapsule
- perinevralne/limfatične/vaskularne invazije
- vedno kadar operater meni, da obstaja možnost nepopolne odstranitve in s tem povišanega tveganja za ponovitev bolezni v operativnem polju.

Pooperativna radioterapija je indicirana tudi v naslednjih specifičnih primerih:

- karcinomi žlez slinavk
  - o indikacije kot so naštetje zgoraj
  - o histološki gradus 2-3

- razpad tumorja (ob poskusu odstranitve, angl. tumour spillage)
- adenoidnocistični karcinom:
  - tumorji v maksilarnem sinusu (ne glede na pTNM stadij)
- karcinom maksilarnega sinusa
  - indikacije kot so naštete zgoraj
  - pT1-4 in/ali pN+
- karcinom etmoidalnega sinusa
  - pT2-4, ne glede na ostale dejavnike tveganja
- mukozni melanom
  - ne glede na pTNM stadij
- adenokarcinom neznanega izvora v bezgavkah na vratu
  - ne glede na ostale dejavnike tveganja

Sočasno obsevanje in sistemska terapija (kemoradioterapija) je indicirano v primerih:

- pooperativna kemoradioterapija
  - nepopolne kirurške odstranitve bolezni (R1/R2 ali tesen rob)
  - preraščanje bezgavčne kapsule
- kemoradioterapija kot prvo zdravljenje
  - lokalno (napredovali cT2, vsi T3-4) in/ali področno (N2-3) napredovali tumorji

#### Zdravljenje z namenom ozdravitve

- Radioterapija kot prvo zdravljenje
  - dozne ravni
    - PTV\_visoko tveganje: 66 Gy (2.2. Gy/frakcijo) – 70 Gy (2 Gy/frakcijo), 1 frakcija/dan, 5 frakcij/teden, v 6-7 tednih
    - PTV\_srednje/nizko tveganje (možnost subklinične bolezni): od 44-50 Gy (2 Gy/frakcijo) do 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/frakcijo)
- Pooperativna radioterapija
  - dozne ravni
    - PTV\_visoko tveganje: 60-70 Gy (2 Gy/frakcijo), 1 frakcija/dan, 5 frakcij/teden, v 6-7 tednih
    - PTV\_srednje/nizko tveganje (možnost subklinične bolezni): od 44-50 Gy (2 Gy/frakcijo) do 54-63 Gy (1.6-1.8 Gy/frakcijo)
- Izjeme
  - tumorji kože (glej smernice za obravnavo melanoma in nemelanomskih rakov kože)
  - začetni tumorji glotisa (c/pT1-2, cN0)
    - TIS, radioterapija kot prvo zdravljenje – 60.75 Gy (2.25 Gy/frakcijo) do 66 Gy (2 Gy/frakcijo)
    - cT1-2, radioterapija kot prvo zdravljenje – 63-65.25 Gy (2.25 Gy/frakcijo) do 66-70 Gy (2 Gy/frakcijo)
- *Sočasno sistemske zdravljenje (kemoradioterapija)*<sup>46-51</sup>
  - cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>/teden IV
  - cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>/3 tedne IV (karcinom nazofarinksa)
  - karboplatin 1.5 AUC/teden IV (ob prisotnih kontraindikacijah za cisplatin)
  - cetuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> IV (naložitveni odmerek, 1 teden pred pričetkom radioterapije) → 250 mg/m<sup>2</sup>/teden IV (med radioterapijo)
  - mitomicin C 15 mg/m<sup>2</sup> IV po prejetih 10 Gy obsevanja in bleomicin 5 IE/teden IM

### Paliativno zdravljenje

- namen paliativnega obsevanja je odprava ali preprečitev lokalnih/regionalnih simptomov
- dozni režim in tehnika obsevanja sta individualno prilagojena klinični situaciji in splošnemu stanju bolnika; radioterapevt mora pri načrtovanju paliativne radioterapije upoštevati potencialno toksičnost izbrane doze in režima obsevanja
- možni režimi paliativnega obsevanja:
  - o 50 Gy v 20 frakcijah
  - o 30 Gy v 10 frakcijah
  - o 30 Gy v 5 frakcijah (2-3 frakciji/teden)
  - o 20 Gy v 5 frakcijah

### Ponovno obsevanje (re-iradiacija)<sup>52</sup>

- interval od predhodnega obsevanja naj bo  $\geq 6$  mesecev
- pri odločanju o ponovnem obsevanju je potrebno upoštevati še:
  - o splošno stanje bolnika (0-1, po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije)
  - o brez hujših okvar organov in tkiv po predhodnem obsevanju
  - o dozo, ki jo je že prejela hrbtenjača
- tarčni volumen je omejen na področje makroskopske bolezni ali njeno ležišče (po operaciji); elektivno obsevanje področij mikroskopske bolezni običajno ni indicirano
- priporočena je uporaba modernih obsevalnih tehnik (IMRT, VMAT ali SBRT, skupaj z IGRT)
- priporočeni dozni režimi:
  - o pooperativno obsevanje: 56-60 Gy, 1.8-2 Gy/frakcijo
  - o obsevanje kot samostojno zdravljenje: 66-70 Gy, 1.8-2 Gy/frakcijo
    - hiperfrakcionacija: 1.2-1.5 Gy/frakcijo, 2 frakciji/dan (interval  $\geq 8$  ur), do 60-70 Gy
    - SBRT: 35-44 Gy v 5 frakcijah

## PRINCIPI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Sistemsko zdravljenje RGV se v Sloveniji izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Na izbiro vrste sistemskega zdravljenja vpliva več dejavnikov: bolnikovo stanje zmogljivosti (angl. performance status, PS; vse navedbe PS se nanašajo na lestvico Svetovne zdravstvene organizacije) in pridružene bolezni, simptomi zaradi bremena bolezni, vrsta začetnega onkološkega zdravljenja in čas do progressa bolezni po začetnem onkološkem zdravljenju, patohistološke značilnosti tumorja (PD-L1, CPS idr.) in bolnikove želje glede zdravljenja.

### Prva linija zdravljenja

- bolnikih s še nezdravljeno *primarno metastatsko boleznijo* in PS 0-1:
  - o kemoterapijo po shemi TCF (docetaksel + cisplatin/karboplatin + 5-fluorouracil); dajemo jo do največjega kliničnega oz. radiološkega odgovora, vendar največ 6 ciklusov.
- bolnikih, ki so *že bili zdravljeni lokoregionalno*:

Na odločitev glede vrste zdravljenja poleg bolnikove zmogljivosti vpliva morebitno prejetje kemoterapije s cisplatinom/karboplatinom med primarnim zdravljenjem in čas do progressa bolezni.

#### Bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije

- o bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0-1):
  - imunoterapija ± kemoterapija (zdravljenje v Sloveniji trenutno še ni na voljo)<sup>53</sup>  
Za uvedbo imunoterapije je potreben izvid ekspresije PD-L1 proteina, izražene s CPS (angl. Combined Positive Score, CPS). CPS je razmerje med številom PD-L1 pozitivnih celic (tumorske celice, limfociti, makrofagi) in številom živih tumorskih celic, pomnoženo s 100. Vzorec je PD-L1 pozitiven, če je  $CPS \geq 1$ .  
V primeru, da bolnik nima hitro napredujoče ali izrazito simptomatske bolezni, se glede izbora zdravljenja opiramo na izvid CPS. V nasprotnem primeru je priporočljiva kombinacija imunoterapije s kemoterapijo, s katero dosežemo hitrejši učinek zdravljenja. Bolnik prejme do 6 aplikacij kemoterapije in do 35 aplikacij imunoterapije.
    - CPS  $\geq 20$ : imunoterapija s pembrolizumabom
    - CPS  $\geq 1$  in  $< 20$ : imunoterapija s kemoterapijo (pembrolizumab+cisplatin/karboplatin + 5-fluorouracil)
    - CPS  $< 1$ : kemoterapija (glej točko 2).
  - kemoterapija (če imunoterapija ni indicirana ali ni na voljo ali obstajajo kontraindikacije za imunoterapijo):
    - 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin + cetuksimab (protokol EXTREME)<sup>54</sup>  
Bolnik prejme do 6 aplikacij terapije, sledi vzdrževalni odmerki cetuksimaba do progressa oz. nesprejemljive toksičnosti. (V primeru alergije na cetuximab: 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin.)
    - docetaksel + cisplatin/karboplatin + cetuksimab (protokol TPEX)<sup>55,56</sup>  
Bolnik prejme do 4 aplikacije terapije, sledi vzdrževalni odmerki cetuksimaba do progressa oz. nesprejemljive toksičnosti.

- monoterapija – v primeru kontraindikacije za kemoterapijo na osnovi platine (paklitaksel/docetaksel, gemcitabin, metotreksat, 5-fluorouracil/kapecitabin, vinorelbin, cetuksimab)<sup>57-69</sup>
- bolniki v slabšem stanju zmogljivosti (PS  $\geq$  2) in/ali pridružene omejujoče bolezni:
  - monokemoterapija (metotreksat, gemcitabin, paklitaksel ali vinorelbin) *ali*
  - paliativna podporna terapija

Bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo z derivati platine (med predhodnim zdravljenjem)

- progres bolezni po več kot 6 mesecih od primarnega zdravljenja:
  - terapija kot pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije (glej zgoraj)
- progres bolezni znotraj 6 mesecev od primarnega zdravljenja:
  - imunoterapija z nivolumabom *ali*
  - kemoterapija brez cisplatina/karboplatina *ali*
  - paliativna podporna terapija

### Kasnejše linije zdravljenja

Ni jasno določenega zaporedja terapij. Na izbor zdravljenja vplivajo predvsem vrste predhodnih terapij, bolnikovo stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in bolnikove želje glede zdravljenja.

- dobro stanje zmogljivosti (PS 0-1)
  - imunoterapija z nivolumabom ali pembrolizumab (če je izraženost PD-L1 kot TPS  $\geq$  50 % (angl. Tumor Proportion Score, TPS): to zdravljenje v Sloveniji trenutno ni na voljo)<sup>70-72</sup>
  - Po progresu med/po terapiji s platino, če niso prejeli imunoterapije v 1. liniji:*
    - paklitaksel/docetaksel<sup>57-60</sup>
    - gemcitabin<sup>61,62</sup>
    - metotreksat<sup>73</sup>
    - 5-fluorouracil/kapecitabin<sup>64-66</sup>
    - Vinorelbin<sup>67,68</sup>
    - Cetuksimab<sup>69</sup>
- slabša splošna kondicija (PS po WHO  $\geq$  2)
  - paliativna podporna terapija

### Karcinom nazofarinksa

- Nemetastatska bolezen (M0)
  - stadij T1N0M0
    - radioterapija
  - stadiji T1N1-3 in stadiji T2-4N0-3:
    - Sočasna kemoradioterapija s cisplatinom 100 mg/m<sup>2</sup> (1., 22. in 43 dan):
      - brez adjuvantne kemoradioterapije<sup>74</sup> *ali*
      - z adjuvantno kemoterapijo 5-fluorouracil + cisplatin/karboplatin (3 cikli)<sup>75</sup>  
Adjuvantno kemoterapijo prejmejo bolniki, ki imajo po kemoradioterapiji zadovoljivo ledvično funkcijo, sluh in stanje zmogljivosti.
    - Indukcijska/sekvenčna terapija → sočasna kemoradioterapija:
      - indukcijska kemoterapija (3 cikli)  
gemcitabin + cisplatin<sup>76</sup> *ali*  
5-fluorouracil + cisplatin + docetaksel (TCF)

- kemoradioterapija s tedenskim cisplatinom 40 mg/m<sup>2</sup>/teden ali karboplatinom AUC 1,5/teden  
Neoadjuvantno kemoterapijo prejmejo bolniki z velikimi primarnimi tumorji (T4), pri katerih je obsevanje do polne doze tvegano (možnost okvare vida) in bolniki z obsežno (N3) boleznijo na vratu.
- Metastatska bolezen ali ponovljena bolezen (brez možnosti operativnega ali radioterapevtskega zdravljenja):
  - prva linija zdravljenja
    - gemcitabin + cisplatin<sup>77</sup>
  - naslednje linije zdravljenja
    - polikemoterapija: 5-fluorouracil + cisplatin ali karboplatin, gemcitabin + karboplatin, paklitaksel + karboplatin<sup>78</sup>
    - monokemoterapija: cisplatin, karboplatin, paklitaksel, docetaksel, metotreksat, gemcitabin, 5-fluorouracil, kapecitabin
  - imunoterapija (v Sloveniji še ni odobrena)
    - nivolumab: pri predhodno že zdravljenem, neporoženevajočem raku<sup>79</sup>
    - pembrolizumab: pri predhodno že zdravljenem, PD-L1 pozitivnem ponovljenem ali metastatskem raku<sup>80</sup>

### **Maligni tumorji žlez slinavk**

- Ni priporočenega standardnega učinkovitega sistemskega zdravljenja.
- Druge možnosti:
  - kemoterapija
    - cisplatin + doxorubicin + ciklofosfamid
    - cisplatin + vinorelbin
  - redki primeri:
    - pozitivni androgenski receptorji na tumorskih celicah: bikalutamid<sup>81</sup> ali leuprolid<sup>81</sup>
    - HER2 pozitiven rak: kemoterapija v kombinaciji s trastuzumabom<sup>82</sup>
    - NTRK fuzijski protein: larotrektinib<sup>83</sup>, entrektinib<sup>84</sup>
    - adenoidnocistični karcinom: lenvatinib<sup>85</sup> (v Sloveniji še ni registriran)

### **Nevroendokrini karcinom**

Primeri: drobnocelični/velikocelični NEC, sinonazalni neuroendokrini (SNEC), sinonazalni nediferencirani karcinom z neuroendokrinimi karakteristikami (SNUC), olfaktorni neuroblastomi visokega gradusa.

- kemoterapija
  - cisplatin + etopozid ali karboplatin + etopozid<sup>86</sup>
  - ciklofosfamid + doksorubicin + vinkristin



## Literatura

1. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
2. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:156-64.
3. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol* 2016;34:684-90.
4. Sanabria A, Chaves ALF, Kowalski LP, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx* 2017;44:18-25.
5. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:122-37.
6. Lewis JS Jr, Chernock RD. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in head and neck carcinomas: suggestions for the new WHO classification. *Head Neck Pathol* 2014;8:50-8.
7. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Ed. New York: Wiley Blackwell. pp. 18-50.
8. Ng SP, Pollard C 3rd, Berends J, et al. Usefulness of surveillance imaging in patients with head and neck cancer who are treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 2019;125:1823-9.
9. Heineman TE, Kuan EC, St John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017;127:533-4.
10. Dunsky KA, Wehrmann DJ, Osman MM, et al. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient. *Laryngoscope* 2013;123:2161-4.
11. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* 2013;119:1349-56.
12. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S161-9.
13. Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. Detecting residual/recurrent head neck squamous cell carcinomas using PET or PET/CT: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:421-32.
14. Workman AD, Glicksman JT, Parasher AK, et al. 18FDG PET/CT in routine surveillance of asymptomatic patients following treatment of sinonasal neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157:1068-1074.
15. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-54.
16. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1143-69.
17. Dignonnet A, Hamoir M, Andry G, et al. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1569-80.
18. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010;22:1-143.
19. Wang, EW, Zanation, AM, Gardner, PA, et al. ICAR: endoscopic skull-base surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:S145– S365.

20. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2004;350:2461-70.
21. Zhang W, Chen Y, Chen L, et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e845.
22. Tell R, Lundell G, Nilsson B, et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:395-400.
23. Nilsen ML, Johnson JT. Potential for low-value palliative care of patients with recurrent head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18:e284-9.
24. Šifrer R, Urbančič J, Strojan P, et al. The assessment of mucosal surgical margins in head and neck cancer surgery with narrow band imaging. *Laryngoscope* 2017;127:1577-82.
25. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck* 2013;35:1362-70.
26. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck* 2005;27: 952-8.
27. Black C, Marotti J, Zarovnaya E, et al. Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. *Cancer* 2006;107:2792-800.
28. Rawal RB, Farzal Z, Federspiel JJ, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155:376-86.
29. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:699-702.
30. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571-8.
31. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008;87:3-16.
32. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e813-8.
33. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, et al. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:399-412.
34. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2102-11.
35. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103:38-44.
36. Grégoire V, Jeraj R, Lee JA, et al. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012;13:e292-300.
37. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU REPORT 83. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10:1-106.
38. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172-81.

39. Grégoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24.
40. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126:25-36.
41. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol* 2019;134:1-9.
42. Brouwer CL, Steenbakkens RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015;117:83-90.
43. Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1027-38.
44. Shih HA, Rengan R, Apisarnthanarax S, et al. ACR-ASTRO practice parameter for the performance of proton beam radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 2020;43:149-59.
45. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, et al. Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol* 2019. (v tisku)
46. Verma V, Simone CB 2nd, Mishra MV. Quality of life and patient-reported outcomes following proton radiation therapy: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2018;110.
47. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011;100:33-40.
48. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Low-dose vs. high-dose cisplatin: lessons learned from 59 chemoradiotherapy trials in head and neck cancer. *Front Oncol* 2019;9:86.
49. Guan J, Li Q, Zhang Y, Xiao N, et al. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oncotarget* 2016;7:7110-9.
50. 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.
51. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1121-7.
52. Strojan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37:134-50.
53. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915-28.
54. 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.
55. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel and cisplatin as first line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *J Clin Oncol* 2015;26:1941-7.
56. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPEXtreme randomized trial: TPEX versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37S.

57. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 1998;82:2270-4.
58. Grau JJ, Caballero M, Veger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1294-9.
59. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-6.
60. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:533-7.
61. Raguse JD, Gath HJ, Bier J, et al. Gemcitabine in the treatment of advanced head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:425-9.
62. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:543-7.
63. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Incol* 2009;27:1864-71.
64. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin and carboplatina and fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
65. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102:1687-91.
66. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-63.
67. Degardin M, Oliveira J, Geoffrois L, et al. An EORTC-ECSG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998;9:1103-7.
68. Saxman S, Mann B, Canfield V, et al. A phase II trial of vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1998;21:398-400.
69. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
70. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
71. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-15.
72. Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. CheckMate 141: 1-year update and subgroup analysis of nivolumab as first-line therapy in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oncologist* 2018;23:1079-82.

73. Shah JP, Patel SG. Head and Neck Surgery and Oncology. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Mosby; 2013.
74. Chen L, Hu SC, Chen XZ, et al. Concurrent chemotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:163-71.
75. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomised Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
76. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:1124-35.
77. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1509-20.
78. Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1717-25.
79. Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. An international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 2018;36:1412-8.
80. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35:4050-6.
81. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgene blockade in patients with androgene receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29:979-84.
82. Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck* 2017;39:E40-4.
83. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.
84. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-82.
85. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn I, et al. Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1529-37.
86. Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, et al. Esthesioneuroblastoma: The Johns Hopkins experience. *Head Neck* 2000;22:550-8.