

# Tumori orofarinksa, dijagnostika i liječenje

---

**Tomić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:978337>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine  
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ivana Tomić

# **TUMORI OROFARINKSA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren u: Katedra za otorinolaringologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Davor Vagić, Katedra za otorinolaringologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ivana Lukšić, prof.

Lektor engleskog jezika: Alenka Halić, prof.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 45 stranica

9 tablica

6 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Davoru Vagiću na povjerenju, savjetima i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj mami i braći na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja.

Zahvaljujem Leonardu i prijateljima na svim lijepim zajedničkim trenucima.

Hvala vam!

# TUMORI OROFARINKSA, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

## Sažetak

Tumori orofarinksa svrstavaju se u skupinu tumora glave i vrata koji se nalaze na šestom mjestu po učestalosti tumora u svijetu. Razlikujemo benigne i maligne tumore orofarinksa. U zadnjih nekoliko desetljeća bilježi se značajan porast broja oboljelih od karcinoma orofarinksa, dok broj ostalih tumora glave i vrata stagnira ili bilježi pad. Iako se većina karcinoma orofarinksa dijagnosticira kod muškaraca srednje i starije životne dobi, koji puše i konzumiraju alkohol, danas se bilježi porast incidencije kod mlađih od 45 godina. Pojava karcinoma kod mlađe populacije povezuje se s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). HPV pozitivni tumori orofarinksa pogodniji su za liječenje te imaju znatno veću stopu preživljenja u usporedbi s HPV negativnim tumorima. Svakog pacijenta sa simptomima koji upućuju na tumor orofarinksa treba uputiti otorinolaringologu na daljnju obradu koja uključuje fizikalni i endoskopski pregled, biopsiju i radiološke pretrage. Kada se dijagnosticira tumor orofarinksa liječenje se provodi ovisno o stadiju bolesti, a samo multidisciplinarni pristup omogućuje uspješan rezultat. Tim koji sudjeluje u liječenju sastoji se od otorinolaringologa, onkologa, radiologa, patologa, anesteziologa, logopeda, nutricionista, psihologa i stomatologa. U velikom broju slučajeva pacijenti se javljaju liječniku s uznapredovalim tumorom, a simptomi koji ih najčešće dovode su bolno grlo ili pojava kvržice na vratu. Liječenje uznapredovalih karcinoma vrlo često iziskuje opsežne kirurške zahvate koji rezultiraju većim defektima i smanjenom kvalitetom života. Stoga je rano prepoznavanje tumora preduvjet za uspješno liječenje i povoljnu prognozu.

**Ključne riječi:** tumor, duhan, HPV, dijagnoza, liječenje

## **OROPHARYNGEAL TUMORS, DIAGNOSTIC AND TREATMENT**

### **Summary**

Oropharyngeal tumors are classified into the group of head and neck tumors, which are the sixth most common tumors worldwide. There are two types of oropharyngeal tumors: benign and malignant tumors. In the last few decades an increase in the incidence of oropharyngeal cancer has been noted, while the number of other head and neck tumors stagnates or declines. Although most oropharyngeal cancers are diagnosed in middle and older- aged men who smoke and consume alcohol, there is an increase in the incidence of oropharyngeal cancer in people younger than 45. The occurrence of cancer among younger population is associated with human papilloma virus infection (HPV). HPV- positive oropharyngeal tumors are more suitable for treatment and have significantly higher survival rate than HPV- negative tumors. Any patient with symptoms suggesting oropharyngeal cancer should be referred to an otolaryngologist for further evaluation including physical and endoscopic examination, biopsy and radiological examination. When oropharyngeal tumor is diagnosed the treatment options depend on the stage of the disease, and the best results are achieved through a multidisciplinary approach. The team involved in the treatment consists of otolaryngologist, oncologist, radiologist, pathologist, anesthesiologist, speech therapist, nutritionist, psychologist and dentist. In many cases, patients come to a doctor with advanced tumors, and the most common symptoms are sore throat and a lump in the neck. The treatment of advanced cancers often requires extensive surgery which results in major defects and reduced quality of life. Therefore, an early recognition of tumor is a prerequisite for successful treatment and favourable prognosis.

**Key words:** tumor, tobacco, HPV, diagnosis, treatment

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija .....	2
1.2. Epidemiologija.....	4
1.3. Etiologija.....	5
1.3.1. HPV .....	6
2. TUMORI OROFARINKSA.....	7
2.1. Benigni tumori orofarinksa.....	8
2.1.1. Papilom .....	8
2.1.2. Fibrom.....	8
2.1.3. Lipom.....	9
2.1.4. Pleomorfni adenom.....	9
2.1.5. Hemangiom.....	9
2.1.6. Limfangiom .....	9
2.2. Maligni tumori orofarinksa.....	10
2.2.1. Lokalizacija.....	11
2.2.2. Simptomi.....	12
3. DIJAGNOSTIKA TUMORA OROFARINKSA .....	14
3.1. TNM klasifikacija.....	17
4. LIJEČENJE TUMORA OROFARINKSA .....	22
4.1. Kirurška terapija .....	25
4.2. Radijacijska terapija.....	29
4.3. Kemoterapija.....	31
4.4. Ciljana terapija.....	32
4.5. Imunoterapija .....	32
5. PROGNOZA .....	33

6. RASPRAVA.....	35
7. ZAKLJUČAK .....	38
8. LITERATURA.....	40
9. ŽIVOTOPIS .....	44



## **Popis skraćenica**

AJCC – *eng. American Joint Committee on Cancer*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

HPV – humani papiloma virus

IUCC – *eng. International Union for Cancer Control*

OPSCC – orofaringealni planocelularni karcinom (*eng. oropharyngeal squamous cell carcinoma*)

PCR – lančana reakcija polimeraze (*eng. polymerase chain reaction*)

RB – retinoblastom

TLM – transoralna laserska mikrokirurgija (*eng. transoral laser microsurgery*)

TORS – transoralna robotska kirurgija (*eng. transoral robotic surgery*)

## **1. UVOD**

Tumori orofarinksa su vrsta tumora glave i vrata, a u zadnjih nekoliko desetljeća bilježi se povećan broj oboljelih. Uglavnom je riječ o orofaringealnom planocelularnom karcinomu (OPSCC) koji se povezuje s brojnim rizičnim čimbenicima, ali danas se sve više naglašava utjecaj humanog papiloma virusa (HPV) kao uzročnika (1). Svrha je ovog rada prikazati vrste tumora orofarinksa, dijagnostičke metode te trenutne terapijske mogućnosti.

### 1.1. Anatomija

Ždrijelo je mišićnomembranozni cjevasti organ koji započinje iza nosa, a završava na mjestu gdje započinju dušnik i jednjak. Povezuje usnu i nosnu šupljinu s dušnikom i jednjakom, a u odraslih je prosječno dugačko oko 12 cm. Na lateralnim stijenkama ždrijela nalaze se parafaringealni prostori kroz koje prolaze v. jugularis interna, a. carotis interna i n. vagus, dok se straga nalazi retrofaringealni prostor u kojemu su prisutni retrofaringealni limfni čvorovi. Ždrijelo se smatra dijelom probavnog i dišnog sustava, a služi prolasku zraka u dušnik, odnosno hrane u jednjak. Osim toga ima i funkciju rezonatora govora (2, 3).

Ždrijelo se u ljudi dijeli u tri dijela:

- nosni dio ždrijela (*lat. nasopharynx, epiharynx*)
- usni dio ždrijela (*lat. oropharynx, mezopharynx*)
- grkljanski dio ždrijela (*lat. laryngopharynx, hypopharynx*)

Orofarinks ili mezofarinks je srednji dio ždrijela koji naprijed komunicira s usnom šupljinom, gore s nazofarinksom, a dolje s laringofarinksom. Proteže se od horizontalne plohe, koja prolazi kroz meko nepce, do zamišljene plohe koja prolazi kroz gornji rub epiglotisa. Orofarinks naprijed komunicira s usnom šupljinom kroz tzv. isthmus faucium, a lateralno se nalaze nepčani lukovi u kojima su smještene nepčane tonzile. Stražnju stijenku čine trupovi drugog i trećeg cervikalnog kralješka koje prekriva prevertebralna fascija. Orofarinks je prekriven nekeratiniziranim pločastim epitelom (2, 3).

Strukture koje čine orofarinks su:

- meko nepce
- lateralna i stražnja stijenka ždrijela
- nepčane tonzile
- stražnja trećina jezika

Meko nepce je mišićno meko tkivo koje je smješteno iza tvrdog nepca. Odvaja nos i nazofarinks od ostatka ždrijela i usne šupljine tijekom gutanja i govora. Pri gutanju se meko nepce podiže gotovo do vodoravne ravnine, odvaja nosnu šupljinu i nazofarinks od orofarinksa te na taj način sprječava prolaz hrane u nosno područje. Nemogućnost zatvaranja mekog nepca (velofaringealna insuficijencija) zbog tumora, resekcije ili ožiljaka može dovesti do refluksa tekućine u nos tijekom gutanja kao i hipernazalnog govora (3).

Nepčane tonzile su nakupine limfoidnog tkiva, smještene na svakoj strani orofarinksa, koje sudjeluju u imunološkoj funkciji aerodigestivnog trakta. Iako su tonzile u djetinjstvu prilično velike, one se uglavnom smanjuju s godinama. Povećanje ili asimetrija tonzila kod odraslih osoba može biti anatomska varijanta, ali može biti i pokazatelj prisutnosti tumora. Nije dokazano da uklanjanje tonzila ugrožava imunološki status (3).

Stražnja trećina jezika (baza jezika) je dio jezika koji se nalazi u orofarinksu. Funkcionalno i anatomski razlikuje se od oralnog dijela jezika (dio u usnoj šupljini) koji je najvažniji za govor. Mišići stražnje trećine jezika su puno značajniji u aktu gutanju nego u govoru i igraju ključnu ulogu u kontroli prolaska hrane i tekućine iz usne šupljine u ždrijelo. Disfunkcija baze jezika nastala kao posljedica tumora, gubitka tkiva zbog operacije ili oštećenja uslijed zračenja može dovesti do poteškoća kao što su otežano gutanje i aspiracija hrane i tekućine (3).

## **1.2. Epidemiologija**

Orofaringealni tumor je vrsta tumora glave i vrata, a u zadnjih nekoliko desetljeća bilježi se povećan broj oboljelih, posebno u razvijenim zemljama. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2016. godine incidencija tumora orofarinksa u Hrvatskoj na 100 000 stanovnika iznosila je 1,5 ( 2,8 kod muškaraca i 0,3 kod žena), a ukupan broj oboljelih bio je 64 ( 57 muškaraca i 7 žena) (4). Prema navedenim podacima znatno su češći u muškaraca u odnosu na žene, posebno kod starijih od 45 godina. Smatra se da su muškarci češće zahvaćeni od žena zbog navike pušenja i učestale konzumacije žestokih alkoholnih pića. Iako se većina tumora dijagnosticira u srednjoj i starijoj životnoj dobi, danas se bilježi gotovo dvostruki porast incidencije planocelularnog karcinoma orofarinksa kod mlađih od 45 godina (5). Glavnim razlogom povećanja incidencije karcinoma orofarinksa i istovremenog pada broja ostalih tumora glave i vrata, smatra se infekcija HPV- om (6). Značajno povećanje HPV pozitivnih karcinoma povezano je s ukupnim brojem seksualnih partnera, oralnim seksualnim odnosom, ranijim stupanjem u spolne odnose, rijetkom uporabom prezervativa, spolno prenosivim bolestima te istospolnim seksualnim kontaktom kod muškaraca (7, 8). Epidemiološke studije pokazale su da je do smanjenja učestalosti ostalih tumora glave i vrata došlo zbog pada postotka pušača, usprkos tome incidencija karcinoma orofarinksa ostaje konstantna ili čak raste (9).

### 1.3. Etiologija

Nastanak tumora orofarinksa povezuje se s brojnim rizičnim čimbenicima, a kao vodeći čimbenik navodi se uporaba duhanskih proizvoda. Pojavnost karcinoma je usko povezana s trajanjem pušenja i količinom cigareta. Rizik za razvoj karcinoma glave i vrata je 10 puta veći kod pušača, a čak 25 puta je povećan kod najtežih pušača. Dugotrajna konzumacija alkohola također pridonosi nastanku karcinoma, osobito u kombinaciji s pušenjem jer se smatra da alkohol i duhan djeluju sinergistički. Kod teških pušača i alkoholičara rizik je do 100 puta povećan u odnosu na osobe koje ne piju i ne konzumiraju alkohol (10). Iako se planocelularni karcinom orofarinksa uglavnom dijagnosticira kod starijih od 45 godina, zapadnoeuropske i američke studije ukazuju na povećanje učestalosti bolesti u osoba mlađih od 45 godina u posljednja 2 do 3 desetljeća. To se događa prvenstveno zbog sve većeg broja tumora povezanih s infekcijom HPV-om. Uloga HPV-a u onkogenezi OPSCC-a predmet je brojnih istraživanja, a velik broj njih pokazao je da je 10 puta veći rizik kod HPV seropozitivnih i kod oralnih HPV infekcija. Velika većina tumora glave i vrata povezana je isključivo s jednim tipom virusa, HPV16. Planocelularni karcinomi orofarinksa povezani s HPV infekcijom su manje agresivni, kasnije se javljaju metastaze, pogodniji su za liječenje te imaju znatno veću stopu preživljenja, a biološki i molekularni razlozi za takva klinička opažanja nisu još do kraja razjašnjeni (11). Uloga prehrane i nutritivnog statusa u razvoju orofaringealnog karcinoma i dalje su diskutabilni. Pretpostavlja se da prehrana bogata voćem i povrćem ima zaštitni učinak kod ljudi koji puše i konzumiraju alkohol. Također treba istaknuti da pacijenti s Fanconijevom anemijom imaju 500 do 700 puta povećan rizik za nastanak planocelularnog karcinoma glave i vrata, od kojih je većina HPV pozitivna. Rizik je također povećan 2 do 4 puta kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom (11, 12).

### 1.3.1. HPV

Humani papiloma virus ili HPV pripada porodici *Papillomaviridae*. To je velika skupina srodnih DNK virusa koja obuhvaća više od 150 tipova (10). Infekcija se prenosi spolnim kontaktom, bliskim kontaktom među osobama, kontaminiranim predmetima i površinama te prolaskom djeteta kroz inficirani porođajni kanal (13). Po onkogenom potencijalu mogu se klasificirati kao visokorizični i niskorizični tipovi virusa. Do danas je otkriveno 15 tipova HPV virusa koji se smatraju visokorizičnim za nastanak karcinoma (HPV16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 70). Velika većina tumora orofarinksa povezana je isključivo s jednim tipom virusa, HPV16. Nasuprot njima, postoje i niskorizični tipovi (HPV6, 11, 42, 43 i 44) koji su povezani s nastankom benignih genitalnih bradavica i respiratornih papiloma (14). Kada dođe do infekcije epitelnih stanica visokorizičnim tipovima HPV-a stvaraju se virusni proteini (E6 i E7) koji mogu ometati normalnu sposobnost stanice da suprimira rast tumora. Virusni onkoprotein E6 inaktivira tumorsupresorski gen p53, a onkoprotein E7 inhibira aktivnost tumorsupresorskog gena RB (retinoblastom). Glavna funkcija p53 i RB je kontrola staničnog ciklusa, a ako dođe do njihove inaktivacije stanični ciklus se poremeti (15). U većini slučajeva imunološki sustav uspješno eliminira infekciju, a samo mali dio pacijenata zaraženih visokorizičnim HPV sojevima razvit će tumor povezan s virusom. Vremenski period u kojem dolazi do razvoja orofaringealnog karcinoma nakon infekcije procjenjuje se na 10 do 15 godina (3). Pacijenti s HPV pozitivnim karcinomom razlikuju se od tipičnog pacijenta s HPV negativnim karcinomom. Kao što je već navedeno, HPV negativan karcinom povezuje se s pušenjem i konzumacijom alkohola te starijom životnom dobi, dok su HPV pozitivni pacijenti najčešće mladi, bijele rase, višeg socioekonomskog statusa, nepušači, ne konzumiraju alkohol i seksualno su aktivni (3, 9).

## **2. TUMORI OROFARINKSA**



Tumori glave i vrata su šesti po zastupljenosti u ukupnom broju tumora u svijetu, a godišnje se dijagnosticira oko 630 000 novih slučajeva s približno 350 000 smrti svake godine (1). To je raznolika skupina tumora koji mogu biti benigni i maligni, a čine ju:

- tumori orofarinksa
- tumori nazofarinksa
- tumori hipofarinksa
- tumori usne šupljine
- tumori nosa i paranazalnih sinusa
- tumori grkljana
- tumori žlijezda slinovnica (16)

## **2.1. Benigni tumori orofarinksa**

Benigni tumori orofarinksa su relativno rijetki, a mogu biti epitelne ili mezenhimne novotvorine. Javljaju se kao papilom, fibrom, lipom, pleomorfni adenom, hemangiom, limfangiom i neurinom. Benigni tumori se najčešće opažaju slučajno, osim ako svojim rastom ne uzrokuju smetnje gutanja i disanja. U dijagnostici se primjenjuju ultrazvuk (UZV), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Također se izvode citološka punkcija i biopsija, osim kod sumnje na hemangiom i limfangiom. U većini slučajeva indicirano je kirurško odstranjenje tumora, a moguća je i primjena lasera (2, 17).

### **2.1.1. Papilom**

Papilom je vrlo česta epitelna izraslina u orofarinksu i ustima. To su pendularne izrasline sitnozrnate površine, najčešće smještene na mekom nepcu i tonzilama. Uzrokom ovih izaslina smatraju se kronične iritacije i infekcija virusom HPV 11 (2, 17).

### **2.1.2. Fibrom**

Fibrom je najčešća mezenhimna novotvorina u orofarinksu i ustima. Obično su lokalizirani na bukalnoj sluznici i ždrijelu. Klinički se očituje kao glatka, dobro ograničena izraslina, vezana uz podlogu uskom ili širokom peteljkom. Fibromi ne daju osobite simptome, osim ako veličinom ne narušavaju funkciju usta i ždrijela ili ako se ne ozlijede (17).

### **2.1.3. Lipom**

Lipom je benigni tumor građen od masnih stanica koji se može pojaviti na dnu usne šupljine, jeziku, obrazu i ždrijelu. Klinički se očituje kao kuglasta, mekana tvorba, smještena odmah ispod sluznice. Površina tumora je glatka, a ispod površine sluznice prosijava žućkasta boja masnog tkiva (18).

### **2.1.4. Pleomorfni adenom**

Pleomorfni adenom je miješani tumor: epitelni i mezenhimni. Nastaje u malim i velikim žlijezdama slinovnicama, a moguća je i maligna aliteracija tumora (2).

### **2.1.5. Hemangiom**

Hemangiom se svrstava u skupinu krvožilnih novotvorina. Većinom su kongenitalni tumori, a dijele se na kapilarne, kavernoze i miješane. Simptomi ovise o veličini i lokalizaciji tumora, a uključuju otežanu pokretljivost jezika, otežan govor i gutanje te otežano disanje u uznapredovalim slučajevima (17).

### **2.1.6. Limfangiom**

Limfangiomi su većinom kongenitalni tumori koji nastaju hiperplazijom limfatičkih žilica. Lokalizirani su na području ždrijela, jezika i parotidne žlijezde. Simptomi su slični kao kod hemangioma (otežano gutanje i disanje). Budući da postoji mogućnost njihovog spontanog povlačenja, ne treba žuriti s kirurškim odstranjenjem tumora. U terapiji limfangioma u obzir dolaze i kortikosteroidi (2, 17).

## 2.2. Maligni tumori orofarinksa

Maligni tumori orofarinksa su sve zastupljeniji u ukupnom broju zloćudnih bolesti. U 85% slučajeva riječ je o planocelularnom karcinomu, malignomu epitelnog podrijetla. Njihov stupanj diferencijacije može biti različit: od dobro diferenciranih do anaplastičnih tumora (2, 17). Utvrđeno je da je oko 60% OPSCC-a umjereno diferencirano, 20% dobro diferencirano i 20% loše diferencirano (11).

Osim planocelularnog karcinoma, u području orofarinksa susreću se i maligni tumori malih žlijezda slinovnica, limfomi, papilarni i verukozni karcinomi te maligni melanomi. Maligni tumori malih žlijezda slinovnica uključuju mukoepidermoidni karcinom, adenoid cistični karcinom, adenokarcinom, maligni pleomorfni adenom i karcinom acinusnih stanica. Maligni limfomi nastaju iz stanica limfatičkog tkiva kojim su usta i orofarinks bogati, a po učestalosti su odmah iza planocelularnog karcinoma. Najčešća lokalizacija im je na palatinalnim i lingvalnim tonzilama. Vrlo često otkrivaju se zbog povećanih limfnih čvorova vrata te može biti prisutno asimetrično povećanje tonzila. U 90% slučajeva radi se o Non- Hodgkin limfomu (17).

Maligni tumori orofarinksa najčešće se javljaju kod muškaraca srednje i starije životne dobi (50 do 70 godina) i povezuju se s konzumacijom alkohola i duhana. Međutim, danas se navodi sve češća povezanost karcinoma orofarinksa s infekcijom HPV virusom kod pacijenata mlađe životne dobi. Za maligne tumore je karakteristično rano metastaziranje u regionalne limfne čvorove te je čest slučaj da prvi znak bolesti bude povećan čvor na vratu koji ponekad može biti veći i od primarnog tumora. Postoje tri načina širenja karcinoma:

- izravnom infiltracijom okolnih tkiva
- limfogeno – širenje tumora limfnim žilama u druge dijelove tijela
- hematogeno – širenje tumora krvnim žilama u druge dijelove tijela (19)

### 2.2.1. Lokalizacija

- Baza jezika
  - agresivniji su od tumora koji se nalaze na prednjem dijelu jezika
  - velika sklonost metastaziranju (više od 60%, u 20% riječ je o bilateralnim metastazama)
  - kod 30- 50% pacijenata nastaju udaljene metastaze
  - u velikog broja pacijenata je inoperabilan u trenutku postavljanja dijagnoze i pogodan je za kemoradioterapiju (11, 20)
- Meko nepce
  - daje regionalne metastaze u 20-45% slučajeva
  - oko 25% pacijenata liječenih od karcinoma mekog nepca razvit će drugi primarni tumor, najčešće na dnu usne šupljine
  - zbog svoje pristupačnosti u odnosu na ostale lokalizacije tumora uglavnom se dijagnosticira u ranoj fazi bolesti (11, 20)
- Nepčane tonzile i lateralna stijenka orofarinksa
  - najčešća lokalizacija karcinoma orofarinksa (70- 80%)
  - regionalne metastaze u 6-75% slučajeva
  - visoka pojavnost limfoma i limfoepitelioma (11, 20)
- Stražnja stijenka ždrijela
  - dulje vrijeme ne daju značajnije simptome (u 50-75% slučajeva kasno se dijagnosticiraju)
  - lokalno agresivan tumor (često zahvaća retrofaringealni i prevertebralni prostor)
  - ima manji metastatski potencijal u odnosu na tumore baze jezika
  - u više od 90% slučajeva riječ je o planocelularnom karcinomu
  - ostali maligni tumori: maligni tumori malih žlijezda slinovnica, melanom, limfom, limfoepiteliom, sarkom (11, 20)

### **2.2.2. Simptomi**

Znakovi i simptomi tumora orofarinksa najčešće uključuju pojavu kvržice na vratu i upalu grla koja ne prestaje. Ostali simptomi bolesti koji bolesnika dovode liječniku su otežano i bolno gutanje, nemogućnost potpunog otvaranja usta te otežano pomicanje jezika. Bolesnik također može primijetiti pojavu tragova krvi u ispljuvku, promjenu glasa, bijelu mrlju na jeziku i sluznici usne šupljine koja ne nestaje i gubitak tjelesne težine. Pacijent se može žaliti i na bolnost uha koja predstavlja refleksnu bol. Početni simptomi mogu se razlikovati kod bolesnika s HPV– OPSCC- om i HPV+ OPSCC- om. Oboljeli od HPV- OPSCC- a kao početnu tegobu obično navode bolno grlo, dok oboljeli od HPV+ tumora navode pojavu kvržice na vratu (1). Svakog pacijenta sa simptomima koji upućuju na tumor orofarinksa treba uputiti otorinolaringologu na daljnju obradu (19, 21).



Slika 1. Karcinom orofarinksa. Preuzeto s dopuštanjem prof. dr. sc. Davora Vagića.



Slika 2. Karcinom orofarinksa. Preuzeto s dopuštanjem prof. dr. sc. Davora Vagića.

### **3. DIJAGNOSTIKA TUMORA OROFARINKSA**

Dijagnostički postupak kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na tumor orofarinksa započinje uzimanjem detaljne anamneze. Anamneza je izuzetno bitna za dokazivanje rizičnih faktora koji su mogli dovesti do određenih promjena, a nakon toga slijedi klinički pregled. Tijekom kliničkog pregleda potrebno je pregledati cijelu usnu šupljinu, ždrijelo i vrat. Postojanje tumora može se uočiti već samim pogledom u usnu šupljinu, ali ako je tumor smješten u području baze jezika, teže ga je uočiti. Kao sastavni dio kliničkog pregleda primjenjuje se malo ogledalo s dugom drškom ili fleksibilna fiberskopija kako bi se prikazala područja koja nisu vidljiva uobičajenim pregledom usne šupljine. Fleksibilna fiberskopija je jednostavna metoda u kojoj se koristi savitljivi optički instrument koji se uvodi kroz nos te tako omogućuje prikaz svih dijelova orofarinksa, a za pacijenta ne predstavlja veliku neugodnost. Budući da se pacijenti u velikom broju slučajeva javljaju liječniku zbog prisutne kvržice na vratu, neizostavan dio kliničkog pregleda je palpacija limfnih čvorova vrata. Kod svake sumnje na postojanje tumora orofarinksa potrebno je napraviti biopsiju, tj. uzeti uzorak tkiva za patohistološku procjenu, koja će potvrditi radi li se o tumoru ili nekoj drugoj promjeni. U većini slučajeva takav zahvat se može obaviti ambulantno za manje od trideset minuta. Karcinom se također može dijagnosticirati samo aspiracijskom biopsijom abnormalno povećanog limfnog čvora na vratu (3). Također se preporučuje testiranje uzoraka na HPV. Metode koje se koriste za detekciju infekcije HPV- a su metode molekularne dijagnostike. Primjenjuju se hibridizacijske (Southern blot hibridizacija, in situ hibridizacija i dot blot hibridizacija) i amplifikacijske metode (lančana reakcija polimeraze – PCR, *eng. polymerase chain reaction*). Prisutnost virusa u uzorku može se otkriti i pomoću svjetlosnog ili elektronskog mikroskopa (22). Bolesnici s HPV pozitivnim tumorom imaju bolje rezultate sa standardnom terapijom. Kod svih bolesnika s potvrđenom dijagnozom orofaringealnog planocelularnog karcinoma potrebno je učiniti dodatne pretrage koje daju detaljne podatke o stupnju proširenosti bolesti. Te informacije su vrlo bitne za procjenu primarnog tumora, zahvaćenost limfnih čvorova u vratu te za dokazivanje eventualnih metastaza koje se šire izvan glave i vrata (3).

Najčešće korištene metode su :

- RTG
- kompjutorizirana tomografija ili CT
- magnetska rezonancija ili MR



Kompjutorizirana tomografija je radiološka pretraga koja omogućuje slojeviti prikaz tijela koristeći ionizirajuće zračenje za nastanak slike. U većini slučajeva izvodi se uz kontrastno sredstvo koje se pacijentu daje intravenski ili peroralno, osim u slučajevima oštećenja bubrežne funkcije ili postojanja alergije na kontrast. Kompjutorizirana tomografija daje precizne podatke o veličini i položaju tumora, kao i o mogućem postojanju metastaza u limfnim čvorovima vrata. Indicirana je i za procjenu prisutnosti metastaza u plućima ili limfnim čvorovima prsnog koša. Također je metoda izbora za kontrolu terapije i recidiva bolesti (3, 11).

Magnetska rezonancija je radiološka metoda koja se temelji na interakciji elektromagnetskih radiovalova i vodikovih atomskih jezgara u tijelu. Kod ove metode nema ionizacije tkiva jer se ne koriste rentgenske zrake, a također se može izvoditi uz kontrastno sredstvo (11, 23).

### 3.1. TNM klasifikacija

Za određivanje stadija tumora primjenjuje se TNM klasifikacija. TNM klasifikaciju čine tri sastavnice:

- **T** (*eng. tumor*) - veličina i lokalizacija primarnog tumora
- **N** (*eng. lymph nodes*) - prisutnost i broj metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
- **M** (*eng. metastasis*) - prisutnost udaljenih metastaza

Brojevi ili slova nakon oznaka T, N i M daju više informacija o svakom od tih čimbenika. Što je broj veći, karcinom je više uznapredovao, a prognoza je lošija. Kada su određene T, N i M kategorije, dobivene informacije se kombiniraju kako bi se odredio točan stadij tumora. Određivanje stadija pomaže odrediti koliko je karcinom ozbiljan i kako ga najbolje liječiti, a također se koristi i za statistiku preživljavanja (10).

Orofaringealni karcinomi koji su HPV pozitivni (p16 + tumori) imaju bolju prognozu nego HPV negativni (p16 – tumori), te se zbog toga primjenjuju različiti sustavi za određivanje stadija tumora (10).

Najčešće korišten sustav je AJCC/ IACC (*eng. American Joint Committee on Cancer/ International Union for Cancer Control*) TNM sustav. Posljednje osmo izdanje objavljeno je u siječnju 2018. godine (24).

U sustavima za određivanje stadija tumora koristi se patološki stadij koji se naziva i kirurški stadij, a određuje se patohistološkom analizom tkiva uklonjenog tijekom operacije. Ako nije moguće napraviti kirurški zahvat, karcinomu se određuje klinički stadij na temelju fizikalnog pregleda, endoskopskog pregleda, biopsije i radioloških pretraga (10).

Tablica 1. Kliničke i patohistološke T kategorije (p16 + tumor i p16 - tumor)

<b>p16 + tumor i p16 - tumor</b>	
<b>Kliničke i patohistološke T kategorije</b>	
T1	Tumori manji od 2 cm u promjeru
T2	Tumori veći od 2 cm, a manji od 4 cm u promjeru
T3	Tumori veći od 4 cm u promjeru s ekstenzijom na lingvalnu površinu epiglotisa
T4	Tumori zahvaćaju susjedne strukture – larinks, duboku muskulaturu jezika (m. genioglossus, m. hyoglossus, m. palatoglossus, m. styloglossus), mandibulu, pterigoidne mišiće, tvrdo nepce, lateralni nazofarinks, bazu lubanje ili unutarnju karotidnu arteriju

Tablica 2. Kliničke N kategorije (p16 + tumor)

<b>p16 + tumor (HPV)</b>	
<b>Kliničke N kategorije</b>	
N0	Bez regionalnih metastaza
N1	Unilateralne metastaze u jednom ili više limfnih čvorova, do 6 cm u promjeru
N2	Kontralateralne ili bilateralne metastaze u limfnim čvorovima, sve su manje od 6 cm
N3	Metastaze u jednom ili više limfnih čvorova, veće od 6 cm u promjeru

Tablica 3. Patohistološke N kategorije (p16 + tumor)

<b>p16 + tumor (HPV)</b>	
<b>Patohistološke N kategorije</b>	
pN0	Bez regionalnih metastaza
pN1	Metastaze u 1 do 4 limfna čvora
pN2	Metastaze u 5 ili više limfnih čvorova

Tablica 4. M kategorije (p16 + tumor i p16 - tumor)

<b>p16 + tumor i p16 – tumor</b>	
<b>M kategorije</b>	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze

Tablica 5. Klinički stupanj (p16 + tumor)

<b>p16 + tumori (HPV) – klinički stupanj (cTNM)</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stadij</b>
T0, T1, T2	N0, N1	M0	I
T0, T1, T2	N2	M0	II
T3	N0, N1, N2	M0	II
T0, T1, T2, T3, T4	N3	M0	III
T4	N0, N1, N2, N3	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Tablica 6. Patološki stupanj (p16 + tumor)

<b>p16 + tumori (HPV) – patološki stupanj (pTNM)</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stadij</b>
T0, T1, T2	N0, N1	M0	I
T0, T1, T2	N2	M0	II
T3, T4	N0, N1	M0	II
T3, T4	N2	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Tablica 7. Kliničke N kategorije (p16 - tumor)

<b>P16 – tumor (HPV negativan tumor)</b>	
<b>Kliničke N kategorije</b>	
NO	Bez regionalnih metastaza
N1	Unilaterana metastaza u jednom limfnom čvoru, manja od 3 cm i ENE (-)
N2a	Unilateralna metastaza u jednom čvoru, promjera od 3 do 6 cm i ENE (-)
N2b	Metastaze u multiplim ipsilateralnim limfnim čvorovima, do 6 cm i ENE (-)
N2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim čvorovima, do 6 cm i ENE (-)
N3a	Metastaze u jednom ili više čvorova, veće od 6 cm u promjeru i ENE (-)
N3b	Metastaze u jednom ili više čvorova s klinički prisutnim ENE (+)

Tablica 8. Patohistološke N kategorije (p16 - tumor)

<b>P16 – tumor (HPV negativan tumor)</b>	
<b>Patohistološke N kategorije</b>	
pN0	Nema regionalnih metastaza
pN1	Unilateralna metastaza u jednom limfnom čvoru, manja od 3 cm i ENE (-)
pN2a	Unilateralna metastaza u jednom limfnom čvoru, manja od 3 cm i ENE (+) ili promjera od 3 do 6 cm i ENE (-)
pN2b	Metastaze u multiplim ipsilateralnim čvorovima, manje od 6 cm i ENE (-)
pN2c	Metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, do 6 cm i ENE (-)
pN3a	Metastaze u jednom ili više čvorova, veće od 6 cm i ENE (-)
pN3b	Metastaze u ipsilateralnom čvoru, veće od 3 cm i ENE (+); multiplim ipsilateralnim, bilateralnim ili kontralateralnim čvorovima, veće od 3 cm i ENE+; kontralateralnom limfnom čvoru, manje od 3 cm i ENE (+)

Tablica 9. Klinički i patološki stupanj (p16 - tumor)

<b>P16 – tumor (HPV negativan tumor) – klinički i patološki stupanj</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stadij</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Any T	N3	M0	IVB
T4b	Any N	M0	IVB
Any T	Any N	M1	IVC

#### **4. LIJEČENJE TUMORA OROFARINKSA**

Kod pacijenta s karcinomom orofarinksa potreban je multidisciplinarni pristup u liječenju. Budući da orofarinks ima višestruke funkcije (disanje, hranjenje i govor), pacijenti nakon terapije trebaju posebnu pomoć kako bi se prilagodili nuspojavama liječenja. Tim koji sudjeluje u liječenju sastoji se od otorinolaringologa, onkologa, radiologa, patologa, anesteziologa, logopeda, nutricionista, psihologa i stomatologa. Postoje različiti tipovi liječenja za pacijente s karcinomom orofarinksa, a mogućnosti liječenja ovise o stadiju bolesti (19, 25).

Za rani stadij OPSCC-a (I-II) preporučuje se jedan oblik liječenja, kirurška terapija ili radijacijska terapija. Većina pacijenata u ovoj fazi bolesti dobro reagira na jednu od ove dvije metode liječenja. Stadij I kod HPV pozitivnih tumora podrazumijeva T1, T2, N0, N1 i M0, a kod HPV negativnih T1, N0 i M0. Stadij II kod HPV pozitivnih uključuje T1, T2, N2 i M0, a kod HPV negativnih T2, N0 i M0. Cilj terapije je izliječiti primarni tumor i limfne čvorove vrata, čak i onda kada nema kliničkih dokaza o zahvaćenosti čvorova (3, 26, 27).

Uznapredovali slučajevi OPSCC-a (III-IV) zahtijevaju složenu terapiju, tj. kombinirano liječenje. Takvi karcinomi mogu biti tretirani primarnom kirurškom terapijom (odstranjenje primarnog tumora i limfnih čvorova) nakon koje slijedi radijacija ili kemoradijacija kako bi se umanjila mogućnost povratka karcinoma. Druga opcija liječenja uznapredovalih karcinoma podrazumijeva kemoradijaciju, a ako je karcinom i dalje prisutan pristupa se kirurškom uklanjanju (kirurgija spašavanja). Ako se karcinom proširio u regionalne limfne čvorove, nakon završene kemoradioterapije potrebno je napraviti disekciju vrata i ukloniti limfne čvorove (3, 26, 27).

Mogućnost liječenja rekurentnih tumora ovisi o njihovoj lokalizaciji i veličini, načinu liječenja koji je prethodno proveden te o općem zdravstvenom stanju bolesnika. Lokalizacija tumora može biti lokalna (u blizini mjesta gdje se karcinom prvi put pojavio), regionalna (u vratnim limfnim čvorovima) i u udaljenim dijelovima tijela. Ako je riječ o lokoregionalnoj pojavi tumora, bez prethodno provedene radioterapije, provodi se sistemska ili kirurška terapija ako je tumor resektabilan. Ako je tumor neresektabilan provodi se sistemska terapija. Lokoregionalna pojava tumora, s prethodno provedenom radioterapijom, zahtjeva kiruršku terapiju ako je on resektabilan. Sistemska terapija je metoda izbora kad je neresektabilan. Kod udaljenih metastaza provodi se sistemska onkološka terapija (19).



Koriste se četiri vrste standardnog liječenja:

- Kirurška terapija
- Radijacijska terapija
- Kemoterapija
- Ciljana terapija

Nove vrste liječenja su u fazi kliničkog ispitivanja

- Imunoterapija

#### **4.1. Kirurška terapija**

Kirurška terapija predstavlja uobičajenu metodu liječenja u svim stadijima karcinoma orofarinksa. Tijekom zahvata kirurg uklanja karcinom, ali može ukloniti i dio zdravog tkiva. Nakon primarnog kirurškog zahvata, kod nekih pacijenata provodi se terapija zračenjem ili kemoterapija kako bi se uništile eventualne stanice karcinoma koje su preostale. Takav tretman koji se provodi nakon operacije naziva se adjuvantna terapija, a cilj joj smanjenje vjerojatnosti ponovne pojave karcinoma. Primjena radioterapije i kemoterapije nakon završenog kirurškog zahvata indicirana je ako su rubovi na patohistološkom nalazu pozitivni te ako postoji perineuralno ili ektranodalno širenje tumora. Postoje dvije osnovne mogućnosti kirurškog liječenja i pristupa tumoru: otvorena i transoralna resekcija. Otvorena resekcija podrazumijeva transmandibularni pristup u kojemu se donja usna i mandibula razdvajaju kako bi se omogućio prikaz orofarinksa. Druga opcija je transcervikalni pristup orofarinksu preko reza na vratu (3). Razvojem instrumenata i radiološke dijagnostike, transoralna kirurgija postala je mnogo raširenija zbog minimalno invazivnog pristupa, učinkovitosti i podnošljivosti postupka. Danas se za transoralni pristup kao minimalno invazivne tehnike sve češće koriste transoralna robotska kirurgija (TORS) i transoralna laserska mikrokirurgija (TLM) koje zahtijevaju specijaliziranu opremu i obuku. Značajna je prednost TORS-a u odnosu na TLM upotreba zakrivljenog teleskopa i rotirajućih robotskih kirurških ruku, pomoću kojih se mogu otkloniti ograničenja i osigurati preglednije kirurško polje. U usporedbi s klasičnom kirurškim terapijom, TORS i TLM su manje invazivni prema okolnim strukturama, omogućavaju uklanjanje tumora iz teže dostupnih područja, manje je izražena bol, oporavak je brži, kraće je vrijeme hospitalizacije i manja je potreba za postavljanjem gastrostome/ traheostome (19, 26, 28). Prednost primarnog kirurškog liječenja je mogućnost definitivne patohistološke analize (status rubova ili provjera ektranodalne ekstenzije) što olakšava donošenje odluke o adjuvantnoj terapiji. Stanja u kojima kirurška terapija neće biti terapija izbora su: karcinom baze jezika koji zahtijeva resekciju više od 50% jezika, zahvaćenost pterigoidnih mišića, širenje tumora u parafaringealno masno tkivo i karotidnu arteriju, zahvaćenost mandibule/ maksile i širenje u prevertebralni prostor. U takvim situacijama radioterapija i kemoterapija su metode izbora (19, 26, 28, 29).



Slika 3. Transoralna resekcija tumora. Preuzeto s dopuštenjem prof. dr. sc. Davora Vagića.



Slika 4. Transcervikalni pristup tumoru. Preuzeto s dopuštenjem prof. dr. sc. Davora Vagića.

Potreba za disekcijom vrata najviše ovisi o N stadiju. Disekcija vrata može se provesti u isto vrijeme kada i resekcija primarnog tumora, ali se može i odgoditi. Za primarne tumore lateralne stijenke ždrijela i tonzila uz N0, disekcija vrata obično obuhvaća razine 2 do 4 na ipsilateralnoj strani. U slučaju N+ (pozitivnih metastaza u vratu), disekcija vrata izvodi se prema lokalizaciji i veličini pozitivnih limfnih čvorova (26).

Resekcija tumora orofarinksa može rezultirati manjim ili većim gubitkom tkiva, a opseg gubitka tkiva ovisi o uznapredovalosti tumora i njegovom širenju u dubinu ili po površini. Važan dio kirurškog liječenja predstavljaju rekonstruktivni zahvati čiji je cilj obnoviti funkciju gutanja i govora, pacijentu osigurati zadovoljavajući izgled i omogućiti brže cijeljenje rane. Tijekom uklanjanja manjih tumora nema otvaranja fascija te je moguća resekcija tumora bez neposredne rekonstrukcije. U takvim situacijama moguće je zatvaranje defekta lokalnim režnjevima sluznice, submukoznog tkiva i najbližih mišića. Površinski defekti mogu se prekriti i slobodnim režnjevima kože. Nakon uklanjanja opsežnijih tumora, uključujući i one koje su prodrli kroz fasciju ili zahvatili kost, ostaju veći defekti koje je potrebno adekvatno rekonstruirati. Danas se za rekonstrukciju primjenjuju peteljasti mišićno kožni režnjevi. Veća količina zdravog tkiva i velika površina kože omogućuju prekrivanje većih defekata, a u tu svrhu se najčešće koriste pectoralis maior, latissimus dorsi i trapezius. Zahvaljujući napretku mikrovaskularne kirurgije velik broj rekonstrukcija izvodi se pomoću slobodnog mikrovaskularnog režnja. Danas se najčešće koriste podlaktični režanj, skapularni režanj, režanj latissimus dorsi, režanj zdjelične kosti te fibularni režanj koji je odlična opcija za defekte koji uključuju kost (2, 30).



Slika 5. Stanje nakon rekonstruktivnog zahvata. Preuzeto s dopuštenjem prof. dr. sc. Davora Vagića.



Slika 6. Podlaktični režanj. Preuzeto s dopuštenjem prof. dr. sc. Davora Vagića.

## 4.2. Radijacijska terapija

Radijacijska terapija je metoda liječenja karcinoma koja koristi visokoenergetske x- zrake ili druge vrste zračenja, kako bi se uništile stanice karcinoma i zaustavio njihov rast. Radioterapija se može koristiti na različite načine kod karcinoma orofarinksa:

- Kao primarna terapija za manje karcinome
- Kod većih karcinoma u kombinaciji s kirurškom terapijom
- Nakon kirurškog zahvata daje se kao adjuvantna terapija (samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom)
- Prije operativnog zahvata kako bi se pokušali smanjiti veći karcinomi (neoadjuvantna terapija); cilj je manje opsežna operacija ili dovođenje inoperabilnog tumora u operabilno stanje
- Ublažavanje simptoma uznapredovalog karcinoma (bol, krvarenje, teško gutanje) (10)

Terapija radijacijom provodi se 5 dana tjedno, tijekom 6 do 7 tjedana, a način davanja terapije ovisi o stadiju karcinoma. Postoje dva tipa radijacijske terapije: vanjska (teleradioterapija) i unutanja (brahiterapija) terapija zračenjem. Kod vanjske terapije koriste se uređaji koji se nalaze izvan tijela (linearni akcelerator) te šalju radijacijske zrake prema karcinomu (19). Kako bi se smanjio rizik od nuspojava, liječnici pažljivo određuju potrebnu dozu i usmjeravaju snop što je moguće preciznije kako bi pogodili tumor (10). Određeni načini terapije zračenjem mogu pomoći u sprječavanju oštećenja okolnog zdravog tkiva, npr. zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT). IMRT je vrsta trodimenzionalne radijacijske terapije kod koje se koriste računalni programi za precizno određivanje veličine, oblika i lokalizacije tumora. Ova tehnika omogućuje homogeniju raspodjelu doze čime se postiže bolja lokalna kontrola i manje akutne i kronične nuspojave. Intenzitet zračenja se mijenja ovisno o pojedinom kutu, a oblik zrake se mijenja kako bi se pratio oblik tumora. Planiranje ovakve terapije je zahtjevnije i kompliciranije (10, 31). Kod unutarnje terapije izvor zračenja postavlja se u tumor ili neposrednu blizinu tumora, a radijacijsko zračenje prolazi malu udaljenost što ograničava negativne učinke na okolna zdrava tkiva. Brahiterapija se može provoditi pomoću katetera koji se postavlja u područje tumora tijekom operacije ili radioaktivnim implantatima. Ona se ne koristi često u liječenju karcinoma orofarinksa jer je vanjska terapija (IMRT) sada vrlo precizna (10).

Većina pacijenata (90-100%) koji su podvrgnuti ovakvoj vrsti terapije razvit će neku od nuspojava u usnoj šupljini. Ionizacijsko zračenje ne djeluje samo na zloćudne stanice, nego oštećuje i DNK zdravih stanica što se smatra uzrokom komplikacija. Komplikacije zračenja glave i vrata dijele se na akutne i kronične. Akutne komplikacije očituju se tijekom rane faze zračenja, a prestaju 2 do 3 tjedna nakon završene terapije. U akutne komplikacije ubrajaju se mukozitis, disgeuzija te suhoća usta. Mukozitis je najčešća nuspojava, a manifestira se kao ulcerozna upala sluznice koja dovodi do jake boli i poremećene funkcije usne šupljine. Kod nekih bolesnika je potrebno uvesti enteralni način prehrane (gastrostoma) jer normalno hranjenje nije moguće. Kronične komplikacije manifestiraju se nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon završetka zračenja, a podrazumijevaju radijacijski karijes, trizmus i osteoradionekrozu. Osteoradionekroza smatra se najozbiljnijom komplikacijom radioterapije, a klinički se očituje kao bolno područje eksponirane, nekrotične kosti. Može nastati spontano ili kao posljedica traume (ekstrakcija zuba, neadekvatan protetski rad). Svaki pacijent koji će se podvrgnuti zračenju trebao bi prije početka terapije proći kompletnu stomatološku obradu te pristupiti zračenju s potpuno saniranom usnom šupljinom. Radijacijska terapija također može djelovati na hipofizu i štitnu žlijezdu te dovesti do smanjene proizvodnje hormona koje je potrebno nadoknaditi (32, 33).

### 4.3. Kemoterapija

Kemoterapija je sustavna metoda liječenja zloćudnih bolesti primjenom lijekova, tzv. citostatika. Citostatici zaustavljaju rast karcinoma, bilo uništavanjem stanica ili sprječavanjem njihovog dijeljenja. Pacijentu se lijekovi daju peroralno ili intravenski, što im omogućuje ulazak u krvotok i doseganje stanica karcinoma u cijelom tijelu. Kemoterapija se može koristiti na različite načine kod karcinoma orofarinksa:

- Kao primarna terapija umjesto operativnog zahvata (obično u kombinaciji sa zračenjem)
- Nakon operacije kao adjuvantna terapija (često zajedno sa zračenjem)
- Kao neoadjuvantna terapija
- Kod uznapredovalih stadija karcinoma koji su inoperabilni

Kemoterapija se može provoditi kao monoterapija (jedan lijek) ili češće kao polikemoterapija (kombinacija više lijekova). Kombinacija lijekova daje bolje rezultate, ali uzrokuje više nuspojava. Uobičajeno korištena kombinacija lijekova su cisplatina i 5- fluorouracil. Kemoterapija se daje u ciklusima, a nakon svakog tretmana slijedi faza odmora kako bi se tijelu omogućilo da se oporavi. Budući da su citostatici lijekovi koji ne djeluju selektivno, uništavajući stanice karcinoma, uništavaju i zdrave stanice. Kao posljedica toga nastaju brojne nuspojave, a njihov intenzitet ovisi o vrsti i dozi lijeka te o dugotrajnosti primjene. Nuspojave mogu uključivati gubitak kose, mukozitis, gubitak apetita, mučninu, povraćanje, proljev i promjenu krvne slike (leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija) (10, 26).



#### **4.4. Ciljana terapija**

Ciljana terapija je noviji oblik liječenja kod kojeg se primjenjuju lijekovi za uništavanje specifičnih stanica karcinoma. Ovakva vrsta terapije manje oštećuje normalne stanice od kemoterapije ili radioterapije. U liječenju karcinoma orofarinksa, kao ciljana terapija, primjenjuju se monoklonska protutijela. Riječ je o protutijelima proizvedenim u laboratoriju koja imaju mogućnost prepoznavanja stanica karcinoma. Određena protutijela mogu izravno uništiti ili zaustaviti rast stanica karcinoma, dok neka imaju mogućnost označavanja stanica raka kako bi ih imunološki sustav lakše prepoznao i uništio. Mogu se koristiti samostalno ili kao nosači drugih lijekova, toksina ili radioaktivnih materijala izravno do stanica karcinoma. Cetuksimab je vrsta monoklonskog protutijela koja se veže na protein na površini stanica karcinoma te zaustavlja rast i dijeljenje stanica. Bolesniku se daje intravenski (jednom tjedno), a koristi se za liječenje rekurentnog i metastatskog karcinoma orofarinksa. Kod ovog oblika liječenja također se javljaju nuspojave kao što su osip na licu i prsima, pojačana osjetljivost kože na sunce, glavobolja, umor i proljev (10, 26, 34).

#### **4.5. Imunoterapija**

Imunoterapija je najnovija vrsta liječenja karcinoma orofarinksa, a koristi imunološki sustav u borbi protiv raka. Temelji se na uporabi tvari koje proizvodi organizam ili su stvorene u laboratoriju, kako bi se potaknula prirodna obrana organizma (19).

## **5. PROGNOZA**

Prognoza kod oboljelih od orofaringealnog karcinoma ovisi o sljedećim čimbenicima:

- Stadij tumora
- Broj i veličina metastatskih limfnih čvorova
- HPV + ili HPV – tumor
- Moguća konzumacija alkohola ili pušenje

Prisutnost HPV- a je značajan prognostički čimbenik. Orofaringealni karcinomi povezani s HPV infekcijom imaju bolju prognozu u pogledu preživljenja i manja je vjerojatnost pojave novog tumora za razliku od HPV negativnih karcinoma. Razlike u trogodišnjem preživljenju između HPV + OPSCC- a i HPV – OPSCC- a su značajne. Stopa preživljenja kod HPV + OPSCC- a iznosi čak 75 do 82%, dok je kod HPV – OPSCC- a 45 do 57%. Postotak neuspjeha terapije je također niži kod karcinoma povezanih s infekcijom. 51% je niži rizik za napredovanje bolesti, a 58% je manji rizik od smrti kod HPV + karcinoma. Mogući razlozi boljih prognostičkih izgleda za preživljenje kod tumora povezanih s infekcijom HPV- om nisu razjašnjeni, ali se smatra da tome pridonose mlađa životna dob, bolji imunološki odgovor, pacijenti su uglavnom nepušači i ne konzumiraju alkohol i dobrog su općeg stanja (26). Pacijenti s dijagnosticiranim OPSCC- om moraju biti pod doživotnim nadzorom zbog velike mogućnosti nastanka novog karcinoma. Također trebaju izbjegavati alkohol i duhan kako bi se smanjio rizik za nastanak sekundarnog karcinoma u usnoj šupljini, ždrijelu, grkljanu ili plućima.



U posljednjih nekoliko desetljeća u svijetu se bilježi porast broja oboljelih od malignih tumora orofarinksa. U 85% slučajeva riječ je o planocelularnom karcinomu. Takvi statistički pokazatelji prisutni su i u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2011. godine incidencija tumora orofarinksa u Hrvatskoj na 100 000 stanovnika iznosila je 1,1 ( 2,1 kod muškaraca i 0,2 kod žena), a ukupan broj oboljelih bio je 48 (43 muškarca i 5 žena) (4). 2015.godine broj oboljelih je 56 (47 muškaraca i 9 žena), a stopa incidencije 1,3 ( 2,3 kod muškaraca i 0,4 kod žena) (4). Posljednji podaci Registra za rak Republike Hrvatske iz 2016. godine prikazuju još veći porast broja oboljelih nego prethodnih godina. Karcinom orofarinksa zabilježen je kod 64 bolesnika (57 muškaraca i 7 žena), a stopa incidencije iznosila je 1,5 (2,8 kod muškaraca i 0,3 kod žena) (4). Dugi niz godina glavnim rizičnim čimbenicima smatrali su se pušenje i konzumacija alkohola, dok se danas nastanak OPSCC- a sve češće povezuje s HPV- om. Epidemiološke studije su pokazale da se broj HPV negativnih karcinoma smanjio usporedno s padom stope pušenja između 1988. i 2004. godine, dok se broj HPV pozitivnih karcinoma povećavao prosječno 7,5% godišnje. U Sjedinjenim Američkim Državama 1980- ih bilo je samo 16% HPV pozitivnih OPSCC- a, dok je 2000- ih oko 75% karcinoma povezano s infekcijom HPV- om (26). Pacijenti s HPV pozitivnim karcinomom razlikuju se od tipičnog pacijenta s HPV negativnim karcinomom. HPV negativan karcinom povezuje se s pušenjem i konzumacijom alkohola te starijom životnom dobi, dok su HPV pozitivni pacijenti najčešće mladi, bijele rase, višeg socioekonomskog statusa, nepušači, ne konzumiraju alkohol i seksualno su aktivni (3,9). Prisutnost HPV- a je važan prognostički čimbenik jer su takvi karcinomi pogodniji za liječenje te imaju znatno veću stopu preživljenja. Biološki i molekularni razlozi za takva klinička opažanja nisu još do kraja razjašnjeni, ali se smatra da tome pridonose činjenice da su pacijenti mlađe životne dobi, uglavnom nepušači, ne konzumiraju alkohol, boljeg imunološkog statusa i dobrog općeg stanja (26). Mogućnosti liječenja OPSCC- a ovise o stadiju bolesti. Rani OPSCC- i mogu se učinkovito tretirati kirurškom terapijom ili primarnim zračenjem, ali liječnik mora imati i plan terapije za vrat. Uznapredovali slučajevi OPSCC- a zahtijevaju složeniju terapiju koja se sastoji od kirurškog zahvata, zračenja i/ili kemoterapije. U liječenju je izrazito važan multidisciplinarni pristup budući da orofarinks ima višestruke funkcije (disanje, hranjenje i govor), stoga pacijenti nakon terapije trebaju posebnu pomoć kako bi se prilagodili nuspojavama liječenja. Tim koji sudjeluje u liječenju sastoji se od otorinolaringologa, onkologa, radiologa, patologa, anesteziologa, logopeda, nutricionista, psihologa i stomatologa (25). Bolje rezultate i veću kvalitetu života omogućile su novije metode liječenja. Transoralna kirurgija postala je mnogo raširenija zbog minimalno invazivnog pristupa, učinkovitosti i

podnošljivosti postupka. Danas se za transoralni pristup kao minimalno invazivne tehnike sve češće koriste TORS i TLM. U usporedbi s klasičnom kirurškim terapijom, TORS i TLM su manje invazivni prema okolnim strukturama, omogućavaju uklanjanje tumora iz teže dostupnih područja, manje je izražena bol, oporavak je brži i kraće je vrijeme hospitalizacije (26, 28). Značajne promjene u radijacijskoj terapiji dogodile su se ranih 2000- ih kada se počelo koristiti zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT). Ova tehnika je omogućila bolju raspodjelu doze i manje štetno djelovanje na okolne strukture, čime su se smanjile nuspojave zračenja (27).



Pacijenti s tumorima orofarinksa rijetko dolaze liječniku u ranoj fazi bolesti, obično se javljaju kada su simptomi uznapredovali. Iz svega navedenog zaključujemo da je rano otkrivanje karcinoma orofarinksa izrazito važno jer smanjuje morbiditet i mortalitet te pacijentu povećava kvalitetu života. Liječenje uznapredovalih karcinoma orofarinksa zahtjeva opsežnije kirurške zahvate koji često ostavljaju velike defekte. U takvim situacijama je smanjena kvaliteta života i lošija je prognoza bolesti. Također treba naglasiti važnost multidisciplinarnog pristupa u liječenju koje obuhvaća veliki tim i doživotno praćenje pacijenta zbog moguće pojave rekurentnih tumora.



## **8. LITERATURA**

1. Vigneswaran N, Williams M. D. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 May ; 26(2): 123–141.
2. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur., ur. *Otorinolaringologija*. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
3. American Head & Neck Society [Internet]. Cancer of the Oropharynx: Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Outcomes [cited 2019 Jul 22]. Available from: <https://www.ahns.info/oropharyngeal-carcinoma-overview/>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. HZJZ: Periodične publikacije [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.hzjz.hr/cat/periodicne-publikacije/>
5. Skinner HD, Holsinger FC, Beadle BM. Oropharynx cancer. *Curr Probl Cancer* 2012;36:334–415.
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294–301.
7. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108:766–72.
8. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol.* 2010 Feb;39(1):166-81.
9. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers?. *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1429-35.
10. American Cancer Society [Internet]. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer.html>
11. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks Jr. WL. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2009, 17:88–94.
12. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, 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.
13. Kalenic S i sur., ur. *Medicinska mikrobiologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

14. Yang L, Zhu J, Song X, Qi Y, Cui X, Li F. Human papillomavirus-associated diseases and cancers. *Oncology and Translational Medicine* June 2015, Vol. 1, No. 3, P109–P114.
15. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):709-20.
16. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
17. Kalogjera L, Trotić R, Ivkić M. *Skripta iz otorinolaringologije za studente stomatologije*. Zagreb: Znanje; 2001.
18. Miše I. *Oralna kirurgija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1991.
19. National Cancer Institute [Internet]. Head and Neck Cancer- Patient Version [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck>
20. Katić Vladimir, Prgomet D i sur., ur. *Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata*. 1. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2009.
21. McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(5):441–7.
22. Abreu A, Souza RP, Gimenes F, Consolaro M. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology Journal.* 2012; 9:262-271.
23. Sablek A, Zadavec D. Magnetska rezonancija u dijagnostici malignih tumora usne šupljine i orofarinksa. *Sonda.* 2014; 49-53.
24. American Cancer Society [Internet]. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer Stages [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
25. eMedicineHealth [Internet]. Oropharyngeal cancer [cited 2019 Jul 26]. Available from: [https://www.emedicinehealth.com/oropharyngeal\\_cancer\\_treatment/article\\_em.htm](https://www.emedicinehealth.com/oropharyngeal_cancer_treatment/article_em.htm)
26. Fundakowski CE, Lango M. Considerations in surgical versus non-surgical management of HPV positive oropharyngeal cancer. *Cancers Head Neck.* 2016 Jul 11;1:6.
27. Hay A, Nixon IJ. Recent advances in the understanding and management of oropharyngeal cancer. *F1000Res.* 2018 Aug 30;7.
28. White HN, Moore EJ, Rosenthal EL, et al. Transoral robotic-assisted surgery for head and neck squamous cell carcinoma: one- and 2-year survival analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:1248–52.

29. Turner MT, Byrd JK, Ferris RL. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer. *J Oncol Pract.* 2016;12(11):1176–1183.
30. Sabri A. Oropharyngeal reconstruction: current state of the art. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Aug;11(4):251-4.
31. Redžović A, Zahirović D, Šamija M. Primjena, učinkovitost i nuspojave zračenja u liječenju malignih bolesti. *medicina fluminensis* 2015, Vol. 51, No. 3, p. 353-359.
32. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006 Sep-Oct;72(5):704-8.
33. Rogulj AA, Brzak BL, Boras VV, Brailo V, Milenović M. Oral complications of head and neck irradiation. *Libri Oncol.* 2017;45(2-3):89–93.
34. Chan KK, Glenny AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 1;(12):CD010341.



Ivana Tomić rođena je 6. srpnja 1994. godine u Slavonskom Brodu. Nakon završene Osnovne škole „Đuro Pilar“, uspješno završava Gimnaziju „Matija Mesić“, opći smjer. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2013. godine. Posljednje tri godine studija asistirala je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu gdje je stekla dodatna znanja i iskustvo.