

1 Epidemiologie:

Celosvětově tvoří zhoubné nádory (ZN) hlavy a krku 890 000 nových případů za rok a figurují jako příčina smrti u více než 450 000 případů (Globocan 2023). V Evropě bylo v roce 2020 zaznamenáno okolo 151 000 nových ZN hlavy a krku (přibližně 4 % všech ze všech nádorů) a 70 000 úmrtí. V roce 2021 bylo v ČR zachyceno 2001 nádorů, čímž se toto onemocnění řadí na deváté místo v incidenci, s výraznou převahou výskytu u mužů (2,3: 1). V období 2017–2021 byl v ČR střední věk nově nemocných 64 let, 50 % pacientů bylo ve věku 57–72 let. Nejčastěji jsou hlášeny nádory rtu a dutiny ústní, nádory hrtanu a hltanu a nádory orofaryngu. Méně časté jsou ZN hypofaryngu, ZN slinných žláz, dutiny nosní a paranasálních dutin a nádory nosohltanu. Zatímco incidence s tabákem spojených nádorů mírně klesá, vzrůstá podíl HPV pozitivních nádorů orofaryngu, především patrové tonsily.

2 Etiologie:

V etiologii nádorů hlavy a krku převažují exogenní rizikové faktory. Pro vznik nejčastějšího spinocelulárního karcinomu je nejrizikovějším faktorem kouření cigaret potencionálně současným abúzem alkoholu. Stoupající incidenci mají nádory vzniklé na podkladě virové infekce. Kromě viru Epsteinova a Barrova (EBV) spojeného s nádory nosohltanu a nádory paranasálních sinů je nyní nejzávažnějším virovým patogenem lidský papilomavirus (HPV) odpovědný za nárůst incidence orofaryngeálního karcinomu (OFC). HPV 16 je zodpovědný za 90% HPV pozitivních orofaryngeálních karcinomů. HPV asociované onemocnění se liší prevalencí, s 4x-5x častějším výskytem u mužů a vznikem ve věku okolo padesátého roku věku. Období od první infekce do onemocnění je přibližně deset let. Vyšší výskyt OFC je asociován s počtem sexuálních partnerů a anamnézou vaginálních veruk. Nemocní s HPV pozitivním OFC jsou taktéž častěji muži, v menší míře kuřáci, jejich nádory jsou charakterizovány vyšším uzlinovým postižením v době diagnózy, ale lepší prognózou ve srovnání s HPV negativním karcinomem v orofaryngeálním origu (5leté přežití 60-80% versus 25% u HPV negativního OFC). Dalšími rizikovými faktory pro vznik nádorů ORL oblasti mohou být i karcinogenní látky v zaměstnání (dřevný prach, olovo, nikl, azbest, fluor, arzén, uhlovodíky v dehtu, sazích a průmyslových olejích). Malhygienu dutiny ústní je rizikovým faktorem pro vznik nádorů dutiny ústní, expozice ionizujícímu záření pak pro vznik nádorů slinných žláz. Endogenní vlivy se na vzniku ZN hlavy a krku podílí jen okrajově, nelze opomenout individuální vnímavost vůči kancerogenům podmíněnou i geneticky. U většiny nádorů se rizikové faktory především kombinují, příkladem je multifaktoriální etiopatogeneze nazofaryngeálního karcinomu, kde byl prokázán vliv genetických, infekčních, dietních a enviromentálních faktorů.

3 Histologie:

Epidermoidní karcinomy (90 % nádorů)

- varianty spinocelulárního karcinomu

Nádory nosohltanu:

(keratinizující, bez keratinizace, nízké diferencovaný nebo nediferencovaný, který v sobě zahrnuje anaplastický karcinom a nádor s lymfocytární infiltrací tzv. lymfoepiteliom)

Z ostatních histologických typů mohou být zastoupeny:

- adenoidně cystický karcinom
- adenokarcinom
- mukoepidermoidní karcinomy
- esthezoneuroblastom (tumory maxily)
- lymfomy, sarkomy, melanomy

Doporučené standardy chemoterapie v tomto protokolu se týkají variant spinocelulárního karcinomu a nádorů nasofaryngu.

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

Ošetřující lékař či lékař s kompetencí.

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

5.1 Obligatorní vyšetření:

anamnéza + základní fyzikální vyšetření

ORL vyšetření, endoskopické vyšetření

bioptická verifikace

CT s kontrastem (resp. MR) hlavy a krku

PET/CT nebo CT hrudníku a břicha (k vyloučení vzdálené diseminace při plánování kurativní konkomitantní chemoradioterapie)

stomatologické vyšetření (zejména před plánovanou RT)

laboratorní vyšetření (KO+diff, základní biochemické vyšetření, CRP)

nutriční skrínink

další vyšetření dle lokalizace malignity: testování HPV, EBV

5.2 Fakultativní vyšetření:

CT vyšetření mozku, neurologické vyšetření

scintigrafie skeletu (při klinické symptomatologii, výraznější elevace ALP)

pasáž jícnem

oční vyšetření, audiogram, endokrinologické vyšetření (hladiny hormonů štítné žlázy),

esofagoskopie u nádorů faryngu, bronchoskopie a esofagoskopie k vyloučení sekundárních malignit

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

6.1 Klinická stadia

Dutina ústní, orofarynx, hypofarynx, larynx, dutiny nosní a paranasální, slinné žlázy

Stadium	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0
	T1-3 N1 M0
IVA	T4a N0-2 M0
	T1-3 N2 M0
IVB	T4b N1-3 M0
	T1-4 N3 M0
IVC	T1-4 N0-3 M1

Nasofarynx

Stadium	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T1 N1 M0
	T2 N0,1 M0
III	T1,2 N2 M0
	T3 N0-2 M0
IVA	T4 N0-2 M0

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Nádory hlavy a krku	Strana procedury: 3/12
-----------------------	--	------------------------------

IVB	jakékoliv T N3 M0
IVC	jakékoliv T jakékoliv N M1

7 Léčba dle klinického stadia:

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby vždy rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa chirurga, maxilofaciálního chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků.

Velký význam v kurativní i paliativní terapii má zajištění podpůrné léčby, které zahrnuje nutriční podporu, včetně případného včasného zavedení perkutánní gastrostomie, péči o chrup (sanace chrupu před radioterapií i poléčebná stomatologická péče), zajištění volných dýchacích cest (zvážení tracheostomie) atd.

Cílem tohoto protokolu je shrnutí standardních indikací chemoterapie, cílené terapie a imunoterapie.

V uvedeném přehledu není diskutována problematika chirurgického výkonu a radioterapie, jakožto nosných metod léčby.

Podrobná doporučení pro jednotlivé indikace a provádění chirurgického výkonu a radioterapie jsou v kompetenci České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky.

7.1 Lokalizované onemocnění

TNM klasifikace: T1-T2, N0-1, M0

V časných stadiích onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chirurgická resekce nebo radikální radioterapie. Volba léčebné modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace nádoru, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidit a v neposlední řadě přání pacienta. Radioterapie má přednost v případech, kde lze od chirurgického výkonu očekávat větší mutilaci. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace minimální (kvalitu života může naopak zhoršit radioterapie) a v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu;

Podle rizika subklinického postižení spádových lymfatických uzlin je nutné při primární operační i radiační léčbě zvážit elektivní uzlinovou disekci či radioterapii.

Je-li po primárním operačním výkonu evidentní vyšší riziko recidivy (těsný či pozitivní resekční okraj, angio-/lymfangioinvasze, perineurální šíření, nedostatečné zhodnocení lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie či chemoradioterapie.

7.2 Lokálně pokročilé onemocnění

TNM klasifikace: T3-4a, N0-1 nebo T jakékoliv, N1-3, M0

7.2.1 Operabilní

- léčba zahrnuje více modalit, optimální postup je zhodnocen multidisciplinárním léčebným týmem
- standard: chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie
- případy vysokého rizika: chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie (indikace: pozitivní resekční okraje, extrakapsulární uzlinové šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvasze, lymfangioinvasze, perineurální šíření)
- primární konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou ev. cílená léčba/radioterapie, záchranná chirurgie v případě rezidua nebo recidivy
- orgán zachovávající postup: indukce + chemoterapie (případně cílená léčba)radioterapie
- u karcinomu hypofaryngu je možný larynx zachovný postup: indukční chemoterapie 2-3 cykly se zhodnocením odpovědi, při dobré odpovědi volba radioterapie, při stabilním onemocnění či progresi nádoru indikace chirurgického výkonu,
- indukce chemoterapií následovaná chemoradioterapií nebo cílenou léčbou/radioterapií, případně radioterapií samostatnou není považována za standard
- u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Nádory hlavy a krku	Strana procedury: 4/12
-----------------------	--	------------------------------

7.2.2 Inoperabilní

Standardem léčby je konkomitantní chemoradioterapie – konkomitantně je preferováno podání 3 weekly cisplatiny v monoterapii. Indikaci konkomitantní chemoterapie je nutné zvážit s ohledem na celkový biologický stav pacienta (PS 0-1) a vedlejší onemocnění a věk.

Metaanalýzy neprokázaly přínos přidání chemoterapie nad 70 let věku pacienta.

7.2.3 Alternativy

- radioterapie s použitím různých frakcionačních schémat (hyperfrakcionace, concomitant boost apod.),
- radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu. Pozn. v subanalýze přínos konkomitantního cetuximabu nebyl prokázán u pacientů s KI < 80 % ve věku 65 let a starších, přínos nebyl signifikantní ani při použití normofrakcionačního režimu RT (preferován alternativní frakcionační režim),
- v sekundární analýze studie BOND omezené na pacienty s nádory hypofaryngu a laryngu nebyl prokázán přínos cetuximabu v těchto parametrech: v larynx záchovných operacích, celkové délce přežití do provedení laryngektomie a mOS,
- pro HPV+ karcinomy orofaryngu randomizované studie (RTOG 1011 a DeEscalate) prokázaly nižší účinnost radioterapie s cetuximabem ve srovnání se standardní chemoradioterapií,
- indukční chemoterapie + s následnou radioterapií samotnou nebo v konkomitanci s chemoterapií či cetuximabem (tento postup nutno zvážovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby),
- u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

7.3 Recidivující a metastatické karcinomy

Před zahájením terapie nutno zvážit možný přínos a účelnost jednotlivých léčebných modalit a jejich toxicitu s ohledem na celkový biologický stav, věk a morbiditu pacienta.

Lokální a/nebo regionální recidiva:

- operační řešení (kurativní možnost),
- paliativní operační řešení (např. zavedení tracheostomie),
- radioterapie nebo chemoradioterapie (kurativní možnost, pokud nebyla indikována v rámci primární léčby),
- reiradiace (kurativní nebo paliativní) má smysl, pokud je relativně malý rozsah recidivy, recidiva se objeví minimálně 12 měsíců po primární radioterapii, není závažná pozdní toxicita po primární radioterapii, je spojeno s výraznými riziky pozdní toxicity,
- paliativní chemoterapie,
- paliativní cílená léčba/chemoterapie,
- paliativní imunoterapie nebo imunoterapie/chemoterapie,
- symptomatická léčba.

Metastatické postižení

Kombinace chemoterapie a imunoterapie, imunoterapie, cílená léčba/chemoterapie, paliativní chemoterapie, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření u oligometastatického postižení), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

Studie Keynote 048 prokázala efekt imunoterapie v léčbě metastatického onemocnění a vedla k úhradě pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií založenou na platině a fluorouracilu (5-FU) v první linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů s ECOG je 0-1, a to v případě exprese PD-L1 s CPS ≥ 1 . Maximální délka léčby je 24 měsíců.

V případě CPS ≤ 1 či kontraindikace imunoterapie je léčebnou alternativou režim studie EXTREME (kombinace cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil – cetuximab), jehož použití vede k prodloužení celkového přežití proti samostatné chemoterapii, (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Alternativou je režim TPEX (cisplatina + docetaxel + cetuximab), který má srovnatelnou účinnost s režimem EXTREME při lepší complianci a nižší toxicitě. Použití režimu s cetuximabem je v ČR hrazeno pouze u nádorů dutiny ústní. Pokud došlo k progresi nádoru během nebo do 6 měsíců po chemoterapii s platinovým derivátem pro metastatický/rekurentní skvamózní karcinom nebo po kombinované léčbě s platinovým derivátem (např. chemoradioterapii), je možné indikovat nivolumab v dávce 240 mg a 2 týdny. Randomizovaná studie fáze III CheckMate 141 prokázala účinnost nivolumabu ve druhé linii. V ČR není nivolumab hrazen po předchozí léčbě režimem s cetuximabem.

Při volbě režimu paliativní chemoterapie (monoterapie, kombinovaný režim) je nutné přihlídnout k celkovému stavu pacienta, vedlejším onemocněním, terapeutickému cíli i preferenci pacienta. Přínos chemoterapie pouze ve smyslu prodloužení života je obecně velmi sporný. Rozdíly mezi jednotlivými režimy jsou v pravděpodobnosti odpovědi, ale i toxicitě.

Za pozitivní resekční okraj je považována přítomnost nádorových buněk v okraji řezu, za blízký okraj přítomnost nádorových buněk ve vzdálenosti < 5 mm, v případě endoskopických výkonů při časném karcinomu hlasivek < 1 mm

(Konsensuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku: www.hnc-group.cz/doporuceni.cz).

7.4 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou pro odlišné biologické chování. Jsou charakteristické vysokou chemo- a radiosenzitivitou. Na druhou stranu je u nich vyšší riziko vzdálené diseminace, proto je kladen větší důraz na systémovou léčbu než u ostatních nádorů hlavy a krku.

Časné stádium

- pro stádium T1 N0 M0 a low risk T2 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií. *Pozn. low risk T2 N0 M0 = non-bulky tumor, nízké hodnoty EBV-DNA před léčbou*
– pro high risk stádium (bulky tumor, vysoké hodnoty EBV-DNA před léčbou)
- T2 N0 M0 konkomitantní chemoradioterapie.

Lokálně pokročilé nádory

- pacienti stádia T1 N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni indukční chemoterapií gemcitabin s cisplatinou a následně konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, ev. karboplatinou, nebo primárně konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantní chemoterapií gemcitabine/cisplatinou – preferovaný postup,
- další možností je adjuvantní režim kombinací cisplatin/5-fluorouracil,
- u EBV pozitivních - indukční triplet docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil následovaný konkomitancí
- konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.
- u vysoce rizikového lokoregionálně pokročilého NPC lze zvážit přidání metronomické nebo standardní dávky adjuvantního capecitabinu k chemoradioterapii (výsledky dvou studií fáze III z Asie prokázaly vyšší účinnost a zlepšení přežití bez selhání léčby). Adjuvantní capecitabine je alternativou v případě intolerance kombinované léčby.

Lokálně recidivující a metastatické nádory

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:

- paliativní chemoterapie,
- chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,
- reiradiace,
- záchranná chirurgie.

Dvě randomizované asijské studie fáze III prokázaly prodloužení přežití bez progresu (PFS), při kombinaci imunoterapie (camrelizumab nebo toripalimab) s cisplatinou a gemcitabinem následované udržovací imunoterapií v první linii pro recidivující a/nebo metastazující onemocnění. Přidání imunoterapie může být zváženo, dosud však chybí registrace EMA.

Standardním režimem první linie u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatin-gemcitabine. V druhé linii neexistuje standardní léčebný režim. K dispozici jsou následující cytostatika v monoterapii či vybraných kombinacích: paklitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, capecitabine, irinotekan, vinorelbin, ifosfamid, doxorubicin, oxaliplatin a *cetuximab. Kombinované režimy jsou více efektivní, ale toxičtější.

Imunoterapie byla testována ve studiích fáze II, léčebnou možností je *pembrolizumab (pro TMB-H ≥ 10 mut/Mb, a PD-L1 pozitivní nádory), a dále *nivolumab

*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 6. 2022 rozhodnuto.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

- chirurgie – chirurg otolaryngolog, maxilofaciální chirurg,
- radioterapie - radiační onkolog,
- chemoterapie a cílená léčba - klinický onkolog, radiační onkolog
- nutriční specialista

9 Chemoterapeutické režimy

9.1 Možné režimy chemoterapie u skvamozního karcinomu hlavy a krku

9.1.1 Konkomitantní chemoradioterapie

- cisplatina 100mg/m² i.v. den 1,22,43 – preferovaný režim

nebo

- cisplatina 40 mg/m² i.v. 1× týdně

nebo

- CBDCA AUC 1,5 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie)
- karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m² kont. inf.
- den 1–4 a 4 týdny (alternativa)

9.1.2 Konkomitantní radioterapie a cílená terapie

- cetuximab, v úvodu 400mg/m² týden před zahájením RT, dále 250 mg/m² týdně po dobu RT (kategorie 1)

9.1.3 Indukční chemoterapie

- docetaxel 75mg/m² den 1+ cisplatina 75mg/m² den 1+ 5-fluorouracil 750mg/m² kont. Infuze den 1-5 každé 3-4 týdny 2-3 cykly (kategorie 1)

nebo

- cisplatina 80-100mg/m² den 1+ 5-fluorouracil 800-1000mg/m² kont. infuze den 1-5 každé 3-4 týdny 2-3 cykly

9.1.4 Možné kombinované režimy paliativní chemoterapie/cílené terapie

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
5-fluorouracil	800-1000	i.v. kont. inf.	den 1–4.	à 4 týdny, 6×
cisplatina	80-100	i.v. inf.	den 1.	
5-fluorouracil	800-1000	i.v. kont. inf.	den 1–4.	à 4 týdny, 6×
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	den 1.	
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	inf. 3 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
paklitaxel	175	i.v. inf. 3 hod.	den 1.	4–6×
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.	den 1.	à 3–4 týdny
docetaxel	75	i.v. inf. 1 hod.	den 1.	4–6×
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1–4.	à 3 týdny, 6×
cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	týdně, 6×

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
karboplatina	AUC 5	i.v. inf.	den 1.	à 3-4 týdny, 6×
5-fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1–4.	
cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	à 3 -4 týdny, 6×
cisplatina	75	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 4×
docetaxel	75	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 4×
#cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	den 1.	à 1 týden, do progresu či toxicity
Režimy první a další linie s imunoterapií: (požadavek PD-L1 exprese v 1. linii CPS ≥ 1)				
cisplatina	100	i.v. inf.	den 1.	a 3 týdny, 6×
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	a 3 týdny, 6×
pembrolizumab	200 mg	i.v. inf.	den 1.	a 3 týdny, do progresu či toxicity, maximálně 24 měsíců
karboplatina	AUC 5	i.v. inf.	den 1.	a 3 týdny, 6×
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	a 3 týdny, 6×
pembrolizumab	200	i.v. inf.	den 1.	a 3 týdny, do progresu či toxicity, maximálně 24 měsíců
pembrolizumab	200 mg	i.v.		a 3 týdny, maximálně 24 měsíců ve *2. linii TPS ≥ 50 %)
nivolumab	240mg	iv		à 2 týdny ve 2.linii
Monoterapie chemoterapií:				
5- Fluorouracil	1000	i.v.	24hod. inf. den 1-4.	3-4 týdny
Metotrexát	40-60	i.v.	inf. týdně	6x
Paklitaxel	80	i.v.	inf. týdně	6x pak 2 týdny pauza
Cisplatina	100	i.v.,.	inf	à 3-4 týdny
Karboplatina	AUC 6–7	i.v.	inf.	à 3-4 týdny
Docetaxel	40	i.v.	inf.	týdně
Docetaxel	100	i.v.	inf.	à 3 týdny
* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2022 rozhodnuto.				

9.1.5 Možné režimy chemoterapie u nádorů nosohltanu

Léčba lokálně pokročilých nádorů

Konkomitanti chemoradioterapie

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
cisplatina	100	i.v.	inf	Den 1, 22 - 43
cisplatina	40	i.v.	Inf. den 1	týdně

Léčba rekurentních a metastatických nádorů

	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
cisplatina + gemcitabine	80 1000	i.v.	den 1 den 1 a 8	opakování à 3 týdny
cisplatina + fluorouracil	80-100 800-1000	i.v.	den 1 kont. Inf. den 1-4	Týdně à 4 týdny
karboplatina + fluorouracil	AUC 5-6 800-1000	i.v. inf	den 1 den 1-4	à 4 týdny

9.2 Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu

- pacienti stádia T1 N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni konkomitanti chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantním podáním kombinací cisplatina/fluorouracil,
- neoadjuvantní(indukční) chemoterapie v kombinaci cisplatina/ gemcitabine je lépe tolerovaná a je preferovaným režimem, u T3 N1-2, T4 N1-2, jakékoliv T N3
- dalším možným režimem je cisplatina/fluorouracil nebo docetaxel/cisplatina/fluorouracil následovány konkomitanti chemoradioterapií,
- konkomitanti chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

9.3 Konkomitanti kurativní chemoradioterapie

- cisplatina 100mg/m² i.v. den 1,22,43 po dobu radioterapie- preferovaný režim

nebo

- cisplatina 40 mg/m² i.v. 1x týdně po dobu radioterapie

+ adjuvantní chemoterapie 3 cykly

- cisplatina 80 mg/m² den 1 a
- gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, opakování a 3 týdny- preferovaný režim

nebo + adjuvantní chemoterapie capecitabine* 1000mg/m²/2x denně/14 dní, int 3 týdny, 8 cyklůnebo + adjuvantní chemoterapie capecitabine* 650mg/m²/ 1 rok

- cisplatina 80-100mg/m² den 1+ 5-fluorouracil 1000mg/m² kont. infuze den 1-4 každé 4 týdny

nebo

- karboplatina AUC 5-6 den 1+ 5-fluorouracil 1000mg/m² kont. infuze den 1-4 každé 4 týdny (kategorie 2B)

9.4 Léčba metastatického nádoru nosohltanu

Postup se určuje individuálně podle rozsahu a lokality postižení, celkového stavu pacienta a předchozí léčby:

- paliativní chemoterapie,
- chemoradioterapie s paliativním záměrem, pokud již nebyla použita,
- reiradiace,
- záchranná chirurgie.

Preferovaným režimem první linie u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatina-gemcitabine. V druhé linii neexistuje standardní léčebný režim. K dispozici jsou následující cytostatika v monoterapii či vybraných kombinacích: paklitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, capecitabine, irinotekan, vinorelbin, ifosfamid, doxorubicin, oxaliplatin a *cetuximab

Kombinované režimy jsou více efektivní, ale toxičtější.

9.4.1 Možné režimy chemoterapie

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu

Konkomitantní chemoradioterapie

- cisplatina 100 mg/m² inf den 1, 22 a 43- preferovaný režim

nebo

- cisplatina 40 mg/m² inf den 1, týdně – akceptovaný režim

9.5 Léčba rekurentních a metastatických nádorů nosohltanu

- cisplatina 80 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, opakování à 3 týdny

nebo

- cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

nebo

- karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

Imunoterapie byla testována ve studiích fáze II, léčebnou možností je *pembrolizumab (pro TMB-H ≥10mut/Mb, a PD-L1 pozitivní nádory), a dále *nivolumab

* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2022 rozhodnuto.

9.6 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

Nejčastějšími histologickými typy ve slinných žlázách jsou mukoepidermoidní, acinární adenokarcinom, adenoidně cystický karcinom, maligní myoepitheliální tumor a squamosní karcinom. Prognóza se významně liší v závislosti na histologickém typu. Nejvýznamnějšími prognostickými faktory jsou pak histologický grade, velikost nádoru a lokální invaze. Jako základní léčebný postup u nádorů slinných žláz je obvykle preferován radikální chirurgický výkon. V závislosti na rozsahu tumoru, histologickém typu, radikalitě výkonu a přítomnosti regionální lymfadenopatie je indikována pooperační radioterapie, případně systémová terapie.

9.6.1 Operabilní lokální nebo lokoregionální onemocnění

- operace +/- stejnostranná disekce krčních uzlin, bez přítomnosti rizikových faktorů: benigní a nádory s nízkým maligním potenciálem, bezpečně negativní resekční okraje > 5 mm, bez známek prorůstání mimo slinnou žlázu a perineurálního šíření,
- zvážit reoperaci – v případě pozitivních a těsných resekčních okrajů (méně než 5 mm),
- pooperační radioterapie – v případě rizikových faktorů – pozitivní, těsné (méně než 5 mm) nebo nejisté resekční okraje (pokud není možná reoperace), prorůstání mimo slinnou žlázu, postižení licního nervu, perineurální šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní karcinom, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom.

9.6.2 Inoperabilní lokoregionální onemocnění

- radioterapie, případně chemoradioterapie,
- paliativní postupy.

9.6.3 Metastatické onemocnění

- při operabilní solitární metastáze či oligometastatickém onemocnění (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy, případně stereotaktická radioterapie,
- při inoperabilním postižení – paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta,

- kostní diseminace je negativním prognostickým faktorem,
- pro zvažování paliativní systémové léčby je doporučeno vyšetření molekulárně biologických prediktorů, které zahrnuje vyšetření NGS DNA a RNA panelů, imunohistochemické vyšetření hormonálních receptorů a HER2
- při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů, obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatin (vinorelbine/cisplatina) a/nebo antracyklinů (např. režim CAP),
- u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. u adenoidně cystického karcinomu) je zvažováno dlouhodobé sledování, „watch and wait“ strategie s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech,
- metastázy mohou být asymptomatické i několik let; z cytostatické léčby jsou obvykle zvažovány deriváty platiny, antracykliny nebo taxany, není prokázán lepší efekt kombinace nad monoterapií. Vyjma standardních chemoterapeutických režimů nemá dále jmenovaná léčba v ČR úhradu. Její účinek je podložen převážně studiemi fáze II. S ohledem na to, že se jsou nádory slinných žláz vzácnými malignitami, bude pravděpodobně léčba moderními preparáty v podmínkách ČR ještě dlouho podléhat schválení ZP,
- v případě positivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti bicalutamidu nebo totální androgenní blokady (kombinace bicalutamidu a LHRH),
- u HER2 pozitivních metastatických tumorů je možno indikovat trastuzumab. Dle literatury je nejvyšší HER2 pozitivita zachycena u salivárního duktálního karcinomu (až 55 %) s podobnou senzitivitou k trastuzumabu jako u karcinomu prsu. Je možno zvážit kombinaci trastuzumabu a taxanu,
- u pacientů s karcinomy slinných žláz, zejména u sekrečních karcinomů, je vhodné testování NTRK fúze a zvážení podání TRK inhibitoru (larotrectinib, entrectinib),
- z dalších cílených léků byli testovány tyrosinkinázové inhibitory; lenvatinib, axitinib, sunitinib a sorafenib, axitinib + avelumab, trastuzumab deruxtecan,
- v případě vysoké mutační nálože je možné zvážit PD-L1 inhibitory.
-

9.7 Doporučení sledování:

Základní anamnéza + fyzikální vyšetření + ORL vyšetření

- první rok každé 1-3 měsíce
- druhý rok každé 2-4 měsíce
- 3. - 5. rok každé 4-6 měsíců
- > 5 let každých 6-12 měsíců

Poléčebný radiodiagnostický staging by měl být proveden během 6 měsíců od ukončení terapie, u asymptomatických nemocných nejsou dále zobrazovací metody rutinně doporučovány.

RTG S+P v případě klinické indikace či anamnézy kouření.

Hladina TSH každých 6-12 měsíců v případě předchozí radioterapie.

10 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Otolaryngolog, stomatolog, radiační onkolog, klinický onkolog

11 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer J Clin. 2020;70(1):7. Epub 2020 Jan 8. Cancer J Clin. 2018;68(6):394. Epub 2018 Sep 12.
2. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, EURO CARE Working Group: Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015;51(15):2130. Epub 2015 Sep 26.
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol 2008; 26:612–619.

4. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoreadiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 145-153.
5. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-1715.
6. Specenier R, Vermorken JB. Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011, 11, p. 511-524.
7. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16: 1310-1317.
8. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The Expanding Role of Systemic Therapy in Head and Neck Cancer. *JCO*, Vol 22, No 9, 1-May 2004, 1743 – 1752
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):184-186.
10. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 8-14.
11. Le Tourneau Ch, Michiels S, Gan HK, et al. Reporting of Time-to-Event End Points and Tracking of Failures in Randomized Trials of Radiotherapy With or Without Any Concomitant Anticancer Agent for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: (35): 5965-5971.
12. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy for larynx preservation. Results of the randomized phase II TRFEMPLIN study. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abst. 5501.
13. Šlampa P., Smilek P. et al. Nádory hlavy a krku. Mladá fronta a.s., 2016, s. 261 ISBN 978-80-204-3743-3 (dedikace podpory: AZV MZ ČR 15-31627A; LO 1413 RECAMO, IGA MZ ČR NT 14337)
14. Modrá kniha 2024 URL: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-1-zhoubne-novotvary-hlavy-a-krku-c00-14-c30-32/>
15. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers, Version 4.2024, May 1, 2024
16. Ferris LR, Blumenschein R, Fayette G, et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*.
17. 375. 10.1056/NEJMoa1602252.
18. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1883-1892. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5. Epub 2016 Aug 23.
19. Burtneš B, Harrington KJ, Greil R, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. 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;394:1915-1928.
20. Bossi P, Chan AT, Even C & Machiels JP et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(3):247-250. Bossi P, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(4): 452-465.
21. Machiels JP, Leemans CR, Licitra L, Gregoire V et al Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Annals of Oncology*, ISSN: 0923-7534, Vol: 31, Issue: 11, Page: 1462-1475