

1. ZHOUBNÉ NOVOTVARY HLAVY A KRKU (C00-14, C30-32)

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.

Doporučení zahrnuje strategii léčby jednotlivých nádorů hlavy a krku a onkologickou léčbu s důrazem na léčbu systémovou. 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. Nádory hlavy a krku zahrnují především karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – spinocelulární karcinomy s různým stupněm diferenciací. Nově se významně oddělují od skupiny spinocelulárních karcinomů hlavy a krku karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s lepší prognózou. Nicméně zatím není prediktivním faktorem pro léčbu.

1.1 Léčebná strategie nádorů hlavy a krku (vyjma nádorů nosohltanu a nádorů slinných žláz)

1.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, T1-2N0, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidit a v neposlední řadě přání pacienta.

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má 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 určitě v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.

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-/lymfangioinvaze, perineurální šíření, nedostatečné zhodnocení lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

1.1.2 Lokálně a regionálně pokročilé karcinomy

V dalším textu jsou lokálně a regionálně pokročilé nádory děleny na operabilní a inoperabilní. Obecně je však ústup od tohoto striktního rozdělení, zda nádor lze či nelze resekovat. Vždy je nutné přihlídnout k rozsahu resekce a možným následkům operačního výkonu. Definitivní rozhodnutí, zda je rozsah chirurgického výkonu je pro pacienta akceptovatelný, záleží na samotném pacientovi.

1.1.2.1 Operabilní

Pro léčbu lokálně pokročilých, resekabilních onemocnění T3-4a nebo jakékoliv T, N1-3 je více možností:

- chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie (bližší indikace adjuvantní radioterapie v jednotlivých lokalitách viz standardy SROBF ČLS JEP),
- chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie, indikace pro přidání konkomitantní chemoterapie: pozitivní resekční okraje, extrakapsulární uzlinové šíření, případně vícečetné uzlinové postižení, angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální šíření,
- primární konkomitantní chemoradioterapie: chirurgický výkon je ponechán v případě rezidua nebo recidivy jako záchranná léčba,

- u karcinomu hypofaryngu je možný larynx záchovný postup: indukční chemoterapie 2-3 cykly se zhodnocením odpovědi po druhém cyklu, při dobré odpovědi nádoru radoterapie, při stabilním onemocnění či progresi nádoru indikace chirurgického výkonu,
- u pacientů v horším biologickém stavu je volen postup individuálně.

1.1.2.2 Inoperabilní

Standard

Chemoradioterapie – jako konkomitantní režim chemoterapie je preferována cisplatina v monoterapii. Indikaci konkomitantní chemoterapie je nutné zvážit s ohledem na celkový biologický stav pacienta (PS 0-1) a vedlejší onemocnění. Metaanalýzy neprokázaly přínos přidání chemoterapie nad 70 let věku pacienta.

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.

Možné režimy chemoterapie v kombinaci s radioterapií (PS 0-1)

Konkomitantní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m ² inf, den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 30–50 mg/m ² inf den 1, týdně nebo CBDCA AUC 1,5 × týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie)
Cílená (bio) radioterapie	cetuximab, úvodní dávka 400 mg/m ² inf., týden před zahájením radioterapie, dále 250 mg/m ² týdně po dobu radioterapie
Indukční chemoterapie (ve vybraných případech)	docetaxel 75 mg/m ² i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m ² inf. den 1 + fluorouracil 750 mg/m ² kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly nebo cisplatina 80–100 mg/m ² inf. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m ² kont. infuze, den 1–5, à 3–4 týdny, 2–3 cykly

1.1.3 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),
- reradiace (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,
- symptomatická léčba.

Metastatické postižení

Paliativní chemoterapie, cílená léčba/chemoterapie, imunoterapie*, operační řešení, radioterapie (např. stereotaktické ozáření solitární metastázy), paliativní zákroky, symptomatická léčba.

Paliativní chemoterapie

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 pouze ve smyslu pravděpodobnosti odpovědi, ale i toxicitě. Režimem, který prokázal v randomizované studii fáze III (studie EXTREME) prodloužení celkového přežití proti samostatné chemoterapii je kombinace cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil – cetuximab, který prodloužil přežití v porovnání s režimem cisplatina (nebo karboplatina) – 5-fluorouracil (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce). Alternativou je režim TPEX (cisplatina + docetaxel + cetuximab), který má srovnatelnou účinnost s režimem EXTREME při lepší compliance a nižší toxicitě. Nově jsou k dispozici data ze studie Keynote 048, která prokazují pro rekurentní a metastatické nádory s PD-L1 expresí CPS ≥ 1 zlepšení celkového přežití kombinace pembrolizumab + cisplatina (nebo karboplatina) + 5-fluorouracil i pembrolizumabu* samotného ve srovnání s režimem EXTREME. V druhé linii paliativní léčby je možno po selhání platinového derivátu použít nivolumab v dávce 240 mg à 2 týdny nebo u nádorů s vysokou expresí PD-L1 (tumor proportion score; TPS $\geq 50\%$) pembrolizumab* v dávce 200 mg à 3 týdny. Randomizované studie fáze III. prokázaly vyšší účinnost těchto preparátů ve srovnání se standardní chemoterapií.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1.1.2020 rozhodnuto.**

Možné režimy chemoterapie (cílené terapie)

Monoterapie

přípravek	dávka mg/m²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
cisplatina	100	i.v. inf.	à 3–4 týdny	4–6x
karboplatina	AUC 6-7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6x
docetaxel	40	i.v. inf.	à 1 týden	4–6x
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6x potom 2 týdny pauza
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	den 1.–4. à 3–4 týdny	4–6x
metotrexát	40–60	i.v.	à 1 týden	6x
nivolumab	dávka 240 mg	i.v.	à 2 týdny	

přípravek	dávka mg/m ²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
*pembrolizumab (požadavek PD-L1 exprese v 1. linii CPS ≥ 1, ve 2. linii TPS ≥ 50 %)	dávka 200 mg	i.v.	à 3 týdny	

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m ²)	způsob podání	režim podání	trvání léčby
5-fluorouracil cisplatina	800–1000 80–100	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6×
5-fluorouracil karboplatina	800–1000 AUC 5-6	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6×
cisplatina paklitaxel	75 175	i.v. inf. i.v. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
karboplatina paklitaxel	AUC 5-6 175	i.v. inf. i.v. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
cisplatina docetaxel	75 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
karboplatina docetaxel	AUC 5-6 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6×
cisplatina 5-fluorouracil *cetuximab	100 1000 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3–4 týdny, 6× à 3–4 týdny, 6× týdně, do progresse či toxicity
karboplatina fluorouracil #cetuximab	AUC 5 1000 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3–4 týdny, 6× à 3–4 týdny, 6× à 1 týden, do progresse či toxicity
cisplatina docetaxel #cetuximab	75 75 400 a pak 250	i.v. inf. i.v. inf. i.v. inf.	den 1. den 1. den 1.	à 3 týdny, 4× à 3 týdny, 4× à 1 týden, do progresse či toxicity
cisplatina fluorouracil *pembrolizumab	100 1000 dávka 200 mg	i.v. inf. i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1. den 1.–4. den 1.	à 3 týdny, 6× à 3 týdny, 6× à 3 týdny, do progresse či toxicity maximálně 35 cyklů

přípravek	dávka mg/m ²	způsob podání	režim podání	trvání léčby
karboplatina	AUC 5	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, 6x
fluorouracil	1000	i.v. kont. inf.	den 1.–4.	à 3 týdny, 6x
*pembrolizumab	dávka 200 mg	i.v. inf.	den 1.	à 3 týdny, do progresu či toxicity maximálně 35 cyklů

* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2020 rozhodnuto

Úhrada se vztahuje pouze na skupinu pacientů s rekurentním nebo metastatickým nádorem dutiny ústní.

1.2 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.

1.2.1 Časné stádium

– pro stádium T1 N0 M0 je dostatečná léčba samostatnou radioterapií.

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

- pacienti stádia T1 N1-3 a T2-T4, jakékoliv N jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou, následovanou adjuvantním podáním kombinací cisplatin/fluorouracil – preferovaný postup,
- konkomitantní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie – lze akceptovat u pacientů s horší tolerancí chemoterapie.

1.2.3 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,
- reradiace,
- záchranná chirurgie.

Preferovaným režimem u metastatického nádoru nosohltanu je kombinace cisplatin-gemcitabine.

Možné režimy chemoterapie

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu (T2-4,N0,M0 nebo T jakékoliv, N+,M0):

konkomitantní kurativní chemoradioterapie	cisplatina 100 mg/m ² den 1, 22, 43 po dobu radioterapie – jednoznačně preferovaný režim nebo cisplatina 40 mg/m ² i.v. týdně po dobu radioterapie
+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly	cisplatina 80–100 mg/m ² i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (preferovaný režim) nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (alternativa)
Léčba rekurentních a metastatických nádorů nosohltanu	cisplatina 80 mg/m ² den 1 a gemcitabine 1000 mg/m ² den 1 a 8, opakování à 3 týdny nebo cisplatina 80–100 mg/m ² i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny nebo karboplatina AUC 5-6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny

1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

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.

1.3.1 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 lícního nervu, perineurální šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní karcinom, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom.

1.3.2 Inoperabilní lokoregionální onemocnění

- radioterapie, případně chemoradioterapie,
- paliativní postupy.

1.3.3. Metastatické onemocnění

- při operabilní solitární metastázy (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy,
- při inoperabilním postižení – paliativní postupy, vycházející z rozsahu a lokality postižení, histologické charakteristiky nádoru i celkového stavu pacienta, při indikaci systémové terapie nejsou jednoznačně doporučené režimy vzhledem k nedostatku studií a heterogenitě jednotlivých nádorů, obvykle jsou zvažovány režimy na bázi cisplatiny a/nebo antracyklinů,
- u pacientů s pomalu progredujícím inoperabilním metastatickým postižením (např. u adenoidně cystického karcinomu) je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech, metastázy mohou být asymptotické i několik let,

- obvykle jsou zvažovány režimy platinové, potom antracykliny nebo taxany, není prokázán lepší efekt kombinace nad monoterapií. Z nových cytostatik je alternativou Eribulin*,
- v případě positivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti bicalutamidu* nebo totální androgenní blokády (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).

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován k léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku

- v kombinaci s radiační terapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
- v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. *

Zde se vyšetření EGFR nepožaduje.

Kontraindikace

Přípravek je kontraindikovaný u pacientů se známou těžkou (stupeň 3 nebo 4) hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

Vedlejší účinky

Kožní reakce: kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneiformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza. Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

Dávkování

U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. U pacientů s relabujícím a/nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, po které následuje až do progresu onemocnění udržovací terapie cetuximabem. Chemoterapie nesmí být podávána dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem.

- Před zahájením první infuze musí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí. U všech indikací se cetuximab podává jednou týdně. Počáteční dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.

Přípravek KEYTRUDA*

- je v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) indikován v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS \geq 1.
- je v monoterapii indikován k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS \geq 50 %, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu.

Přípravek OPDIVO

- je indikován jako monoterapie k léčbě rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých progredujícího při nebo po léčbě založené na terapii platinovými deriváty.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2020 rozhodnuto.**

2. Nádory hlavy a krku – follow up

Vzhledem k tomu, že nádory hlavy a krku zahrnují soubor onemocnění nehomogenní z hlediska histologie, etiologie a biologického chování, lokality postižení, rozsahu postižení, použitými léčebnými modalitami, atd., je následující doporučení definováno obecně a u každého pacienta může být postup modifikován výše uvedenými parametry.

Klinické kontroly:

Frekvence klinických kontrol kromě výše uvedených faktorů ovlivňuje také možnost provedení záchranné kurativní léčby, např. v případě těsných/pozitivních resekcí okrajů s možností reoperace jsou doporučovány klinické kontroly častěji. Obecné doporučení pro frekvenci kontrol je v tabulce. Klinické kontroly by měly být prováděny ve spolupráci s otorhino-laryngologem (event. stomatochirurgem), aby byly vyšetřeny horní dýchací a polykací cesty.

Laboratorní vyšetření:

U nádorů hlavy a krku není v současné době přínosem vyšetřování nádorových markerů. U pacientů, kteří prodělali ozáření v oblasti krku a u kterých je riziko rozvoje postradiační hypothyreozy, jsou doporučovány pravidelné (1–2× ročně) odběry thyreostimulačního hormonu (TSH).

ROK SLEDOVÁNÍ	KLINICKÉ VYŠETŘENÍ	TSH (PO OZÁŘENÍ KRKU)
1.	4–6×	1–2×
2.–3.	3–4×	1–2×
4.–5.	1–2×	1–2×
Další roky	1×	1×

Zobrazovací metody:

Obecně se u asymptomatických pacientů zobrazovací vyšetření u nádorů hlavy a krku v rámci poléčebného sledování obligatorně neprovádí. K indikaci zobrazovacích vyšetření se kloníme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních). Lokální zobrazovací metody (CT, MR, PET/CT) jsou vhodné pro vyhodnocení odpovědi na léčbu do 6 měsíců od její aplikace. V ostatních případech jsou diagnostické zobrazovací metody voleny individuálně, obvykle v případě symptomů či jiného podezření na relaps nemoci.

Další vyšetření:

Vzhledem k riziku komplikací po náročné komplexní léčbě musí být dlouhodobě u řady pacientů zajištěna také péče nutriční, stomatologická apod.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2020.
2. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):184-186.
3. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7:83-85.
4. Národní radiologické standardy - radiační onkologie (revize 2012).
5. 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.
6. Bernier J, Dromeu C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952.
7. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27:843-850.
8. 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; 354:567-578.
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-28.
10. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy 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.
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-1944.
12. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial

- of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25:231-241.
13. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:890-899.
 14. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:153-159
 15. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:933-940.
 16. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92:4-14.
 17. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127.
 18. 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; 357:1705-1715.
 19. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (17): 1695-1704.
 20. 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; 5:533-537.
 21. 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; 40:2071-2076.
 22. Ferris LR, Blumenschein R, Fayette G, et al Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine.* 375. 10.1056/NEJMoa1602252.
 23. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multi-centre, 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.
 24. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al., HER2 Expression in Salivary Gland Carcinomas Dependence on Histological Subtype. *Clinical Cancer Research.* DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0253 Published February 2004.
 25. Burtneß 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.