

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), rehabilitaci po léčbě 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 – skvamózní karcinomy s různým stupněm diferenciací. Nově se významně oddělují od skupiny skvamózních 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 modalit závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidita 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 (blízký 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 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 nebo blízký resekční okraj, 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 (týká se zejména larynx zachovné postupů),

- u karcinomu hypofaryngu je možný larynx zachovný postup: indukční chemoterapie 2–3 cykly se zhodnocením odpovědi po druhém cyklu, při dobré odpovědi nádoru radioterapie, 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 u pacientů ve věku nad 70 let.

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 zachovných operacích, celkové délce přežití do provedení laryngektomie a mOS,
- pro HPV+ karcinomy orofaryngu randomizované studie (RTOG 1016 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 zvažovat 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 40 mg/m ² inf den 1, týdně nebo CBDCA AUC 1,5, 1× týdně (v případě, že předcházela indukční chemoterapie nebo pacient není vhodný k podání cisplatině))
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. inf, 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. inf, 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),
- 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.

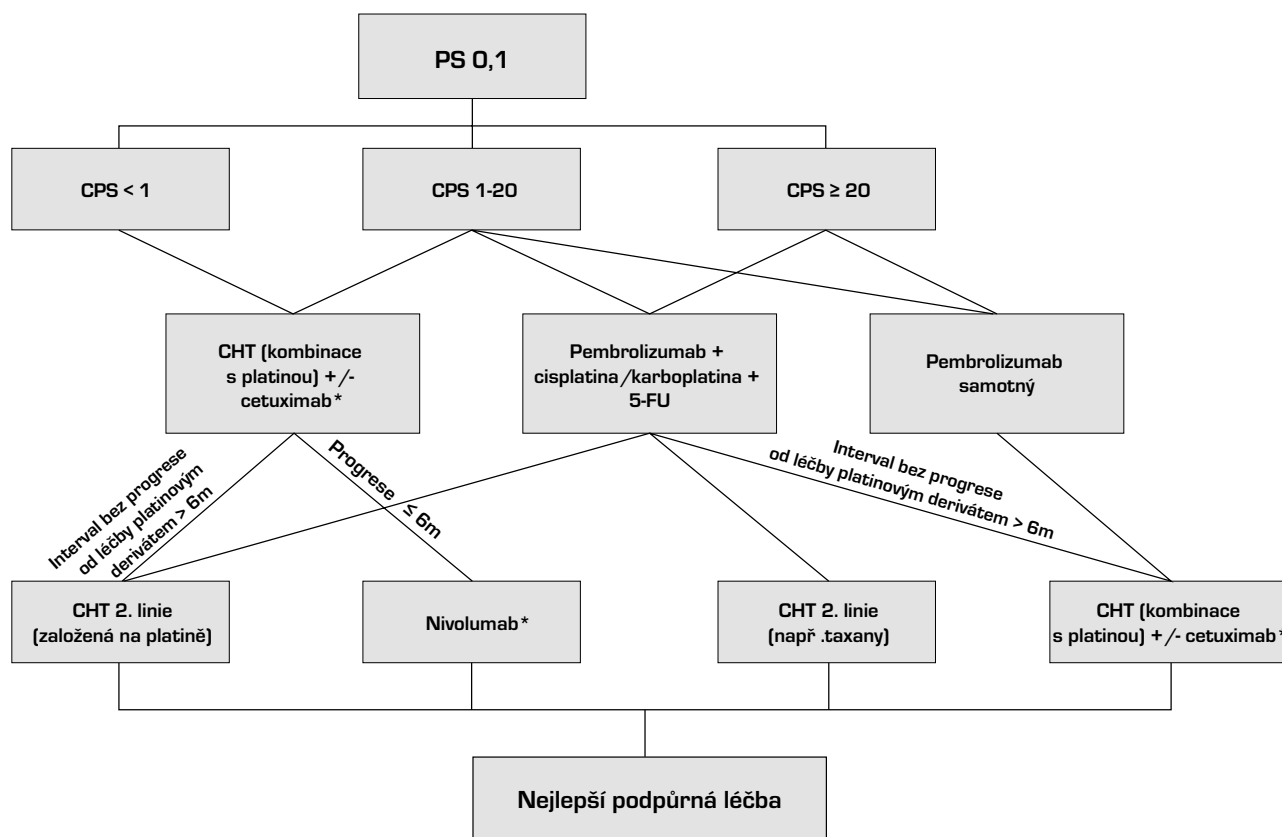
Systémová léčba rekurentního a metastatického onemocnění

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 fluoruracilu (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 komplananci 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 à 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).

Rekurentní/metastatický skvamózní karcinom hlavy a krku



* Pozn.:

Cetuximab je v ČR hrazen pouze nádorů dutiny ústní

Nivolumab není hrazen po předchozí léčbě cetuximabem

Nivolumab může být podáván i pokud byl platinový derivát podáván jako součást kurativní léčby např. konkomitantní chemoterapie

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	4–6×
karboplatina	AUC 6-7	i.v. inf	à 3–4 týdny	4–6×
docetaxel	40	i.v. inf.	à 1 týden	4–6×
docetaxel	100	i.v. inf.	à 3 týdny	
paklitaxel	80	i.v. inf.	à 1 týden	6× potom 2 týdny pauza
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	den 1.–4. , à 3–4 týdny	4–6×
metotrexát	40–60	i.v.	à 1 týden	6×
nivolumab	dávka 240 mg	i.v.	à 2 týdny	maximální délka podávání 24 měsíců
pembrolizumab	dávka 200 mg	i.v.	à 3 týdny	maximální délka podávání 24 měsíců
(požadavek PD-L1 exprese v 1. linii CPS ≥ 1)				

Kombinovaná léčba (pro PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m²)	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×
				do progresu 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 progresu 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 progresu 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 progresu či toxicity maximální délka podávání 24 měsíců
karboplatina fluorouracil pembrolizumab	AUC 5 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 progresu či toxicity maximálně 24 měsíců

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 Časná stádia

– 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 konkomitativní chemoradioterapie.

1.2.2 Lokálně pokročilé nádory

- neoadjuvantní (indukční) chemoterapie T1-2 N1-3 a T3-T4, jakékoliv N, s následnou konkomitativní chemoradioterapií (preferovaný postup),
- konkomitativní chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií (pokud nebyla primárně indikována neoadjuvantní chemoterapie),
- konkomitativní chemoradioterapie bez adjuvantní chemoterapie, případně samostatná radioterapie – 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,
- 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.

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.

Možné režimy chemoterapie

Léčba lokálně pokročilých nádorů nosohltanu

Konkomitativní chemoradioterapie

cisplatina 100 mg/m² inf den 1, 22 a 43 – preferovaný režim
nebo
cisplatina 40 mg/m² inf den 1, týdně

Neoadjuvantní (indukční) chemoterapie

cisplatina 80 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, à 3 týdny, 3 cykly (preferováno)
nebo
docetaxel 60 mg/m² i.v. den 1 + cisplatina 60 mg/m² inf. den 1 + fluorouracil 600 mg/m² kont. inf, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

Adjuvantní chemoterapie

cisplatina 80–100 mg/m² i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny (preferováno)
nebo
karboplatina AUC 5–6 i.v. den 1 + fluorouracil 800–1000 mg/m² kont. inf. den 1–4 à 4 týdny
nebo
capecitabin 1000 mg/m² 2× denně den 1–14, à 3 týdny, 8 cyklů
nebo
capecitabin 650 mg/m² 2× denně po dobu 1 roku (metronomický režim)

Systémová léčba rekurentních a metastatických nádorů 1. linie

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

1.3 Léčebná strategie nádorů slinných žláz

Jako základní léčebný postup je u nádorů slinných žláz 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 Časná stádia

- operace: stádium T1-2 N0 MO,
- gl parotis: u tumorů G1 při lokalizaci v superficiálním laloku a při absenci parézy n. VII lze zvážit superficiální parotidektomii, u tumorů G2 a G3 je preferovaným výkonem totální parotidektomie,
- elektivní krční disekce vždy i u cNO (riziko okultních metastáz v regionálních lymfatických uzlinách LU 15–20 %),
- u nádoru submandibulární žlázy kompletní exstirpace a nádorů menších slinných žláz jiných lokalit indikována resekce s okrajem minimálně 1 cm,
- elektivní krční disekce, obzvláště u tumorů vyššího gradu (G2-4) a u některých histologických podtypů (salivární duktální karcinom, nediferencovaný karcinom, adenokarcinom NOS, high-grade mukoepidermoidní karcinom (MEC), adenoidně cystický karcinom (AdCC) a skvamózní karcinom (SCC)) – riziko okultního postižení i při nehmátných uzlinách nad 50 %,
- rozšířená krční disekce: při nálezů pozitivních lymfatických uzlin,
- je-li po primárním operačním výkonu vyšší riziko recidivy (blízký či pozitivní resekční okraj, angio/lymfangioinvasze, perineurální šíření, nedostatečný počet lymfatických uzlin), je nutné zvážit reoperaci či indikaci pooperační radioterapie.

1.3.2 Lokálně pokročilé nádory

U lokálně pokročilých stadií (T3, T4 a T1-4 N+) je pro postup určujícím faktorem operabilita:

- resekce včetně krční disekce a následně radioterapie,
- kurativní radioterapie: inoperabilní nemetastatický nádor (rozsahem nebo pro komorbidity).

1.3.3. Recidivující či metastatické onemocnění

- při operabilní solitární metastáze či oligometastatickém onemocnění (např. játra, plíce, mozek) je preferována resekce metastázy/metastáz, 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 cisplatinu 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 asymptomatické i několik let,
- v případě kostních nebo jaterních metastáz je doporučeno započít systémovou léčbu co nejdříve,
- u pacientů s rychle progredujícím nebo symptomatickým inoperabilním metastatickým postižením je indikována včasná systémová léčba, jejíž výběr se odvíjí od průkazu prediktorů, histologického subtypu a proliferčních markerů (grade, proliferace...),
- u nádorů adenoidně cystických lze zvážit i cytostatickou léčbu cisplatinou nebo i kombinovaný režim CAP (RR 13–25 %),

- zvážit lze i inhibitory angiogeneze jako sorafenib, lenvatinib nebo axitinib,
- u adenokarcinomů NOS a salivárního duktálního karcinomu prokázal efekt paklitaxel a vinorelbin v kombinaci s karboplatinou,
- 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 (ORR 70,2 % medián OS 39,7 měsíce), dobré zkušenosti jsou i s ***TDM1 a *pertuzumabem**.
- v případě positivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti ***bicalutamidu** nebo totální androgenní blokády (kombinace ***bicalutamidu a *LHRH**),
- u pacientů s karcinomy slinných žláz, zejména u sekrečních karcinomů, je vhodné testování NTRK fúze a zvážení podání TRK inhibitoru (***larotrectinib, *enctrectinib**).

Pro nádory s vysokou mutační náloží (TMB-H) vhodná terapie *pembrolizumabem**, u adenoidně cystického karcinomu možno použít ***lenvatinib, *axitinib, a *sorfenib**.**

****Žádná cílená biologická léčba ani imunoterapie nemá primárně stanovenou úhradu v této indikaci.***

1.4 Vybrané informace k biologické léčbě

1.4.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

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

- v kombinaci s radioterapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
- v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění (pro skupinu pacientů s relabujícím anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je větší nebo rovno 90). Léčba cetuximabem je hrazena do progrese onemocnění.

Přípravek KEYTRUDA

- je v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (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 ≥ 1 ,
- ***je v monoterapii** indikován k léčbě recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 %, a kteří podstupují nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu.

Přípravek OPDIVO

- monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých, kteří progrezovali v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem.

****O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2023 rozhodnuto.***

1.5 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, použitých léčebných modalit 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 resekčních 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 otorinolaryngologem (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:

U asymptomatických pacientů se zobrazovací vyšetření obligatorně neprovádí. K indikaci zobrazovacích vyšetření se kloníme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních).

Pro skvamózní karcinomy N+ po radikální chemoradioterapii je vhodné provedení PET/CT 3 měsíce po léčbě kvůli zvažení případné krční disekce. 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.

1.5 Nádory slinných žláz – follow up

Neexistují jednoznačná data pro závazné doporučení sledování pacientů. Sledování by mělo být zaměřeno na časný záchyt rekurence a disseminace, kromě klinického vyšetření doporučujeme zvážit i MRI krku (nebo jiné lokality prima) a CT plic, zejména v prvních 2 letech od kurativní léčby.

U pacientů s reziduálním, rekurentním nebo metastatickým onemocněním individuálně upravit frekvenci vyšetření dle aktivity růstu nádoru, podané léčby a hodnocení jejího efektu.

Literatura:

1. 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.
2. Bernier J, Domette C, Oszahin 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. ESMO Guidelines Committee. EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Apr;32(4):452-465
7. 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.
8. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP; ESMO Guidelines Committee. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment for recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol.* 2022, S0923-7534(22)04759-7. Available online 15 December 2022.
10. Burtneiss 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.
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. Ferris LR, Blumenschein R, Fayette G, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1856-1867.
14. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (11):1143-1169.
15. Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al.; GORTEC. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol*. 2018; 29 (3): 731-736.
16. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al., HER2 Expression in Salivary Gland Carcinomas Dependence on Histological Subtype. *Clinical Cancer Research*. *Clin Cancer Res*. 2004;10 (3):944-6
17. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski 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.
18. Lorch JH, Golubeva 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
19. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;11:1462-1474.
20. Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2016).
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2023.
22. 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.
23. 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.
24. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(11):1509-1520.
25. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al.; ESMO Guidelines Committee. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open* 2022; 7:100602.
26. 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.
27. 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.
28. Vošmik M, Klozar J, Laco J, et al. Konsenzuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku (2019): Definice resekcčních okrajů, reportování krčních disekcí a vyšetřování HPV/p16, Česko-slovenská patologie, přijato do tisku
29. 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; 388(10054):1883-1892.
30. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(12):1124-1135.