

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

Před zahájením onkologické léčby musí být proveden staging onemocnění. U každého pacienta bychom měli zvážit možnosti multioborového přístupu. Níže jsou uvedena indikační kritéria pro prezentaci pacienta na multioborovém týmu:

1. všichni noví pacienti.
2. rekurentní a metastatické nádory

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. Od skupiny skvamózních karcinomů hlavy a krku se oddělují karcinomy orofaryngu HPV pozitivní, jejichž incidence výrazně narůstá. HPV pozitivita je v této lokalitě spojena s lepší prognózou, ovšem dosud není pokládána za jednoznačně prediktivní faktor 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, 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, extranodální 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 zachovných 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 schémata (hyperfrakcionace, concomitant boost apod.),
 - radioterapie s konkomitantním podáním cetuximabu.
- Pozn. v subanalýze přínos konkomitantního cetuximabu nebyl prokázán u pacientů s K1 < 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 zvážovat individuálně – např. při primárně rozsáhlém uzlinovém postižení N3 s nutností okamžité léčby.
- samostatná radioterapie v normofrakcionačním režimu,
 - 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 cisplatinu)
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

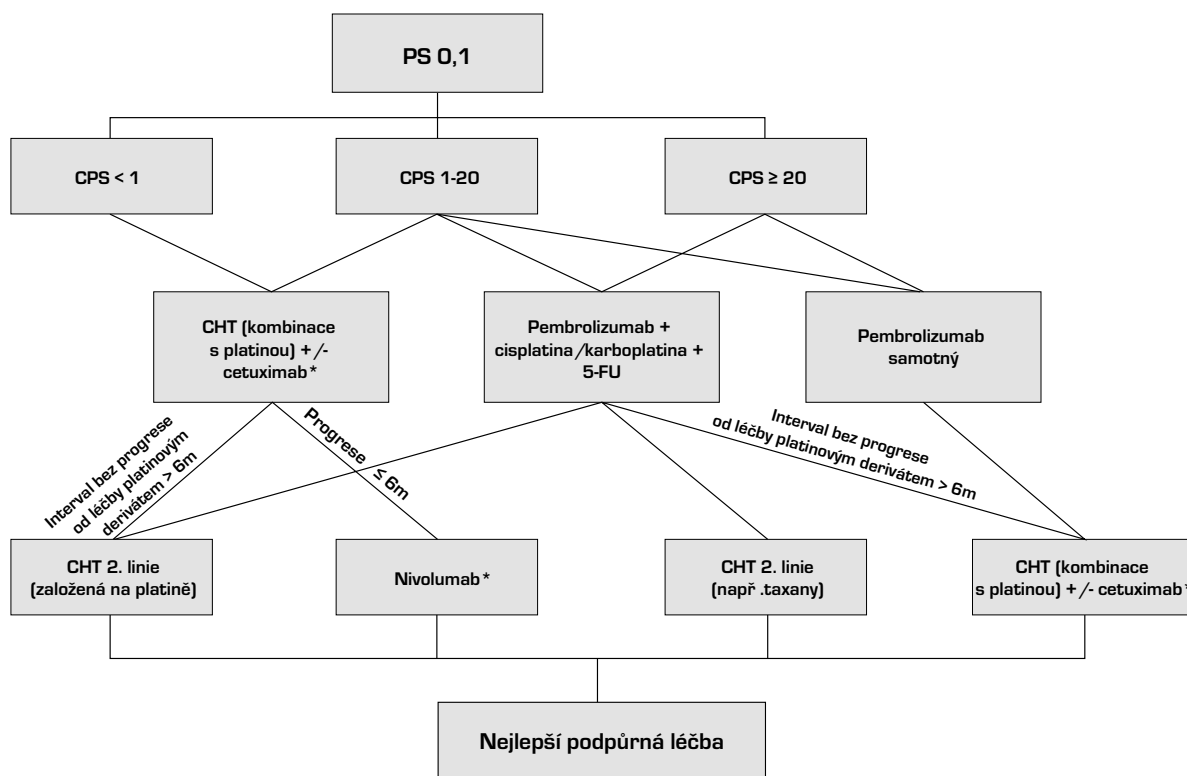
Studie Keynote 048 prokázala efekt imunoterapie v léčbě metastatického onemocnění a vedla k úhradě pembrolizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií založenou na platině a fluoruracilu (5-FU) v první linii léčby metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy 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/m ²	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
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 vzhledem k odlišnému biologickému 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

Konkomitantní 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 mg/m² den 1 + gemcitabine 1000 mg/m² den 1 a 8, à 3 týdny, 3 cykly (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
nebo
kapecitabin 1000 mg/m² 2× denně den 1–14, à 3 týdny, 8 cyklů
nebo
kapecitabin 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 metastáz v regionálních lymfatických uzlinách je indikována pooperační radioterapie.

1.3.1 Časná stádia

- operace: stádium T1-2 N0 MO,
- příušní žláza: 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 nádorů submandibulární žlázy kompletní exstirpace a u 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 ductální 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/lymfangioinvaze, 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 komorbiditu).

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 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 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 typu a dalších parametrů (grade, proliferativní aktivita, ...),
- u adenoidně cystického karcinomu 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 adenokarcinomu 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 ≥ 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 progredovali 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. 2025 rozhodnuto.**

1.5 Molekulárně prediktivní vyšetření u nádorů hlavy a krku

- 1/ **časný karcinom** – p16, EBV, PD-L1 (CPS)
- 2/ **metastatický karcinom** – PD-L1 (CPS), MMR

1.6 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 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 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.	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 zvažování 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.

1.7 Molekulárně prediktivní vyšetření u nádorů slinných žláz

metastatický karcinom – HER2, AR, MMR, TSO500

1.8 Nádory slinných žláz – follow up

Neexistují jednoznačná data pro závazné doporučení sledování pacientů. Sledování by mělo být zaměřeno na časný záchyt rekurence a diseminace, 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. 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.
2. 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.
3. Národní radiologické standardy – radiační onkologie (revize 2016).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2.2024.
5. 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.
6. Vošmik M, Klozar J, Laco J, et al. Konsensuální 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