

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

Léčba nádorů hlavy a krku je komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci primárního nádoru, jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorinolaryngologa – chirurga, radiačního a klinického onkologa, radiologa a dalších odborníků. Před zahájením radioterapie nebo chemoradioterapie s adjuvantním i radikálním záměrem nutno zvážit zavedení perkutánní gastrostomie, případně tracheostomie. V průběhu léčby se doporučují pravidelné kontroly nutričního specialisty.

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

Indikace konkomitantní chemoradioterapie

- kurativní – místně pokročilé nádory, inoperabilní,
- kurativní – místně pokročilé nádory, operabilní, jako orgán zachovávacího postupu nebo v případě, že je operace kontraindikována (komorbidita, nesouhlas pacienta...),
- adjuvantní – přítomnost jednoho hlavního nebo 2 a více vedlejších rizikových faktorů dle zvážení multidisciplinární komise (hlavní rizikové faktory: R1,R2 resekce, extrakapsulární šíření, vedlejší rizikové faktory: pN2b,c, pN3 (t.j. 2 a více postižených ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin, postižení více než jedné uzlinové skupiny, paket uzlin větší než 6cm), postižení skupin IV nebo V u nádorů dutiny ústní a orofaryngu, perineurální invaze, vaskulární embolie, pT3,4 primární tumor, zejména v oblasti spodiny dutiny ústní nebo hypofaryngu).

Indikace indukční chemoterapie

- operabilní, místně pokročilé nádory hypofaryngu, v rámci orgán zachovávacího postupu, pouze pro vybrané případy (mladší pacienti, v celkově dobrém stavu, bez komorbidit, s klinicky rychle progredujícím primárním tumorem i uzlinovými metastázami, ev. s N3 postižením), v případě menší než parciální odpovědi po indukční CHT by měl odpovídat rozsah chirurgického výkonu iničiální velikosti tumoru.

Indikace paliativní chemoterapie

- recidivující/ metastatické nádory.

Indikace cílené – biologické terapie

- kurativní s radioterapií pro operabilní i inoperabilní místně pokročilé nádory jako alternativa chemoradioterapie (v případě kontraindikace podání cisplatiny – komorbidita, přání pacienta, HPV pozitivní karcinomy oropharyngu), u pacientů s KI \leq 80 % a starších 65 let nebyl prokázán přínos,
- paliativní pro recidivující a/nebo metastatické nádory*,
- HPV virus – HPV infekce (zejména p16) je nyní považována za rizikový faktor ve vzniku orofaryngeálního karcinomu. Na základě dostupných dat je prokázáno, že mají pacienti s HPV pozitivitou lepší odpověď na léčbu, delší dobu do progresu a delší přežití. Stanovení nového terapeutického standardu v závislosti na HPV je nyní předmětem klinických studií. Taktéž přínos vakcinace nebyl dosud zhodnocen.

20.1 Léčebná strategie nádorů hlavy a krku (vyjma nádorů nosohltanu)

20.1.1 Lokalizované karcinomy (časné stadium)

V časných stadiích, lokalizovaných formách onemocnění, je hlavním léčebným přístupem jedna léčebná modalita, tj. chirurgická resekce nebo radioterapie. Volba léčebné modality závisí na řadě faktorů, jako je anatomická lokalizace nádoru, předpokládaný funkční a kosmetický výsledek, komorbidita a v neposlední řadě přání pacienta

20.1.2 Lokálně pokročilé karcinomy.**20.1.2.1 Operabilní**

- **standard:** chirurgická resekce + adjuvantní radioterapie,
- případy vysokého rizika: chirurgická resekce + adjuvantní chemoradioterapie,
- orgán zachovávající postup: chemoradioterapie,
- orgán zachovávající postup: bioradioterapie ve vybraných případech,
- indukční chemoterapie + chemo (bio)radioterapie nebo radioterapie samostatná, jako součást orgán zachovávajícího postupu u karcinomu hypofaryngu, není standard.

20.1.2.2 Inoperabilní

- **standard:** chemoradioterapie
- pro vybrané případy: bioradioterapie
- pro vybrané případy: indukční chemoterapie + chemo (bio)radioterapie nebo radioterapie samostatná

Možné režimy chemoterapie

Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1)	cisplatina 100 mg/m ² inf, den 1, 22 a 43 nebo cisplatina 30–50 mg/m ² inf den 1, týdně
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	*docetaxel 75 mg/m ² i.v. den 1 + cisplatina 75 mg/m ² + 5-fluorouracil 750 mg/m ² kont. infuze, den 1–5, à 3 týdny, 3 cykly

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

Doporučení:

1. Indikace konkomitantní chemoradioterapie: přítomnost hlavních negativních prognostických faktorů (R1, R2 resekce; ECE) nebo kombinace více vedlejších negativních prognostických faktorů dle závězení multidisciplinární komise (pN2, pN3, perineurální, lymfatická, vaskulární invaze, pT3, pT4, N+ v regio IV a V,..)
2. Alterované frakcionační režimy: hyperfrakcionace 1,2 Gy na frakci dvakrát denně, celková dávka 81,6 Gy v sedmi týdnech; concomitant boost 72,0 Gy za 6 týdnů (30x 1,8 Gy velký objem, 1,5 Gy boost na tumor v posledních 12 frakcích ve druhé denní frakci).
3. Indikace indukční chemoterapie je kategorie 1 doporučení pouze u nádorů hypofaryngu. Rozsah eventuálního chirurgického výkonu indukční CHT odpovídá iniciální velikosti tumoru!
4. Bioradioterapie je indikována nejen u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání chemoterapie (cisplatina) z důvodu komorbidit. Aplikace je podložena jednou studií fáze III. U pacientů s KI ≤ 80% a starších 65 let nebyl prokázán přínos.
5. Indukční chemoterapie v kombinaci TPF pouze u přísně vybraných případů nebo v rámci klinických studií.

20.1.3 Recidivující a metastatické karcinomy

Před zahájením terapie nutno zvážit celkový stav a věk pacienta, možný přínos a účelnost léčby, její toxicitu a celkovou morbiditu.

- **standard:** paliativní chemoterapie,
- radioterapie nebo chemoradioterapie v indikovaných případech,
- biochemoterapie*,
- podpůrná terapie,
- záchranná chirurgie.

Paliativní chemoterapie

Je jednoznačně preferována monochemoterapie, není důkaz, že by kombinovaná chemoterapie přinášela lepší výsledky v délce OS. V naprosté většině léčebných postupů jsou doporučovány: cisplatina (karboplatina), 5-fluorouracil, cetuximab*, ev. taxany.

Jiné přípravky jsou používány jen výjimečně, event v klinických studiích. Chemoterapie je doporučována především u symptomatických a mladších nemocných. Kombinace cytostatické léčby (cisplatina nebo karboplatina + 5-FU) a cílené léčby (cetuximab) prokázala účinnost ve studii fáze III EXTREME (medián OS 10,1 vs 7,4 měsíce pro rameno s cetuximabem*).

Možné režimy chemoterapie (bioterapie)**monoterapie (PS 1 nebo 2)**

Přípravek	dávka mg/m ²	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.	týdně	4–6x
5-fluorouracil	1000	kont. inf. 24 hod	à 3–4 týdny	4–6
metotrexát	40–60	i.v.	týdně	6x
*cetuximab	400 a pak 250	i.v. inf.	týdně	6x

kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)

kombinace	dávka (mg/m ²)	způsob podání	Režim podání	Trvání léčby
5-fluorouracil cisplatina	1000 100	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6x
5-fluorouracil karboplatina	1000 AUC 5–6	i.v. kont. inf. i.v. inf.	den 1.–4. den 1.	à 4 týdny, 6x
cisplatina paklitaxel	75 175	i.v. inf. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
karboplatina paklitaxel	AUC 5–6 175	i.v. inf. i.v. inf. 3 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
cisplatina *docetaxel	75 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
karboplatina *docetaxel	AUC 5–6 75	i.v. inf. i.v. inf. 1 hod.	den 1. den 1.	à 3–4 týdny 4–6x
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 týdny, 6x à 3 týdny, 6x týdně, 6x

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

20.2 Léčebná strategie nádorů nosohltanu

Nádory nosohltanu jsou samostatnou nosologickou jednotkou pro odlišné biologické chování, což se odráží například v samostatné N klasifikaci AJCC stagingu. Jsou charakteristické vysokou chemo- a radiosenzitivitou.

20.2.1 Časné stádium

– kurativní radioterapie

20.2.2 Lokálně pokročilé nádory

– konkomitantní kurativní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie

20.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

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

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 nebo *paklitaxel 80 mg/m ² i.v. týdně po dobu radioterapie
+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly	cisplatina 80–100 mg/m ² i.v. den 1+ 5-fluorouracil 1000 mg/m ² kont. inf. den 1–4, à 4 týdny + disekce krčních LU v případě inkompletní odpovědi

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

Literatura:

1. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
2. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative radiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-52.
3. 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.
4. 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.
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. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2006;354:567-78.
7. 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.
8. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. *Ann Oncol* 2009; 20; 923-928.
9. Lefebvre JL. Larynx, hypopharynx, state of the art lecture. 2nd European Perspectives in Head and Neck Cancer. Prague, April 2009.
10. Pivrot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2),79-80.
11. Hitt R, Grau JJ, Polec-Pousa SA, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin followed by chemoradiotherapy versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer. *ASCO* 2009; Abst 6009.

12. Rivera F, Garcia-Castano A, Vega Noelia et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9 (10): 1421-1428.
13. Saba NF, Khuri FR. Optimizing systemic therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck with a focus on targeted agents. *Curr Opin Oncol* 2009; 21 : 232-237.
14. 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.
15. Bonner JA, Harari PM, Goraly 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. *The Lancet-Oncology* 2009; online Nov 7, 1470.
16. 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 of Clin Oncol* 2009; 27: (35): 5965-5971.
17. Awada A, de Castro J. Head and neck cancer emerging strategies: advanced and new challenges. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 191-193
18. Rischin D. Oropharyngeal Cancer, Human Papilloma Virus, and Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (1): 1-3.
19. Mell LK, Digram JJ, Salama JK, et al. Predictors of Competing Mortality in Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (1): 15-20.
20. Burri RJ, Lee NY. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9 (3): 293-302.
21. Psyrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implication. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 201-205.
22. Haddad RI, Posner MR. Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (23): 52-53.
23. Savaraj N, Dinh V, Chua L, et al. Role of concurrent chemoradiotherapy in organ preservation for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (May 20 Supplement), e 17044.
24. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers. Jan. 2010.
25. Choong N, Vokes E. Expanding Role of the Medical Oncologist in the Management of Head and Neck Cancer. *Ca* 2008; 58 : 1, 32-54.
26. Bourhis J. A fresh perspective on locally advanced SCCHN – risk adapted personalized therapy. *European Conference on Head and Neck Oncology*. Athens, March 2010.
27. Rotnáglová E, Tachezy R, Klozar J et al. Human papillomavirus and its relationship with tonsillar cancer. *European Conference on Head and Neck Oncology*, Athens March 2010, 0P07.

20.3 Vybrané informace k biologické léčbě

20.3.1 Cetuximab v léčbě karcinomu hlavy a krku

Cetuximab je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Zde se vyšetření EGFR nepožaduje.

Kontraindikace

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 akneformní 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.

Cetuximab se podává jednou týdně. První 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.