

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

Léčba nádorů hlavy a krku je velmi komplexní. Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci primárního nádoru a jeho histologickém typu, přítomnosti regionálních a vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, včetně nutrice, na přítomnosti komorbidit, věku a na preferencích pacienta. O způsobu léčby rozhoduje multidisciplinární tým složený z otorhinolaryngologa, radiačního a klinického onkologa, diagnostika, eventuálně plastického chirurga a jiných odborníků. Před zahájením radikální nebo pooperační radioterapie nebo chemoradioterapie nutno zvážit zavedení zajišťovací tracheostomie, případně perkutánní gastrostomie a v průběhu léčby pravidelné kontroly nutričního specialisty.

V uvedeném přehledu není diskutována problematika chirurgického výkonu.

Indikace indukční chemoterapie

- u operabilních spinocelulárních karcinomů hypofaryngu (preservace orgánu)

Indikace konkomitantní chemoradioterapie

- kurativní – lokálně pokročilé spinocelulární karcinomy klinického stadia III., IV.A, IV.B
- kurativní – nádory nasopharyngu klinického stadia II.B
- adjuvantní – přítomnost rizikových faktorů: pozitivní resekcí okraje, šíření přes pouzdro mízní uzliny, vyšší počet pozitivních lymfatických uzlin (N2, N3)
- lokoregionální recidivy – pokus o kurativní léčbu při dobrém celkovém stavu pacienta

Indikace paliativní chemoterapie

- klinické stadium IV.C, inoperabilní lokální recidivy či metastatické relapsy onemocnění (radioterapie vyčerpána pro lokální léčbu)

Indikace biologické terapie

- lokálně pokročilé spinocelulární karcinomy hlavy a krku klinického stadia III, IV.A a IV.B

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

20.1.1 Časné stádium

TNM klasifikace: T1,T2 N0 – v časných stádiích onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chirurgická resekce respektive radioterapie. Volba konkrétní léčebné modalit je závislá na anatomické lokalizaci, rozsahu nádoru, předpokládaném funkčním a kosmetickém efektu.

20.1.2 Lokálně pokročilé nádory

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

20.1.2.1 Operabilní

Multimodální přístup ve snaze o eliminaci mutilujícího operačního výkonu a s ohledem na komorbidity pacienta.

- chirurgická resekce +/- adjuvantní radioterapie
- chirurgická resekce +/- adjuvantní chemoradioterapie¹
- kurativní radioterapie²
- kurativní chemoradioterapie
- indukční chemoterapie+ chemoradioterapie³ – pouze u karcinomu hypofaryngu
- radioterapie + biologická léčba⁴

20.1.2.2 Inoperabilní

- kurativní konkomitantní chemoradioterapie
- radioterapie + biologická léčba⁴
- indukční chemoterapie + chemoradioterapie⁵
- radioterapie

Možné režimy chemoterapie**Konkomitantní chemoradioterapie (PS 0-1)**

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1., 22., 43.
 – jednoznačně preferovaný režim
 cisplatina 30–50 mg/m² i.v. inf. den 1, 1× týdně
 karboplatina 25 mg/m² i.v. denně ve dnech RT
 * paklitaxel 100–175 mg/m² i.v. inf./3hod, den 1., 22., 43.
 * paklitaxel 80 mg/m² i.v. inf./1hod, den 1, 1× týdně

biologická léčba + radioterapie

cetuximab v kombinaci s radioterapií (PS 0–1), úvodní dávka 400mg/m² i.v. inf. 120 min. týden před zahájením RT, následně 250mg/m² i.v. inf. 60 min.

indukční chemoterapie

TP(C)F
 docetaxel 75mg/m² i. v. den 1
 cisplatina 75 mg/m² i. v. den 1
 5-fluorouracil kontinuálně 750 mg/m² i. v. inf., den 1–5,
 à 3 týdny, 3 cykly

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

Literatura:

- 1 Indikace konkomitantní chemoradioterapie: přítomnost hlavních negativních prognostických faktorů (R1 , R2 resekce; ECE) nebo kombinace více vedlejších negativních prognostických faktorů dle zvážení 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 iničiální velikosti tumoru!
4. Bioradioterapie je indikována nejen u pacientů, u kterých je kontraindikováno podání chemoterapie (cisplatina) z důvodu komorbidity. 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 Lokálně recidivující a metastatické nádory

- chirurgie a/nebo chemoradioterapie (včetně možnosti reradiace)
- paliativní chemoterapie
- paliativní chemoterapie + biologická léčba⁷
- best supportive care

Paliativní chemoterapie

Je preferována single agent chemoterapie. Dosud nejčastěji používanými cytostatiky jsou: methotrexát, 5-fluorouracil, cisplatina, bleomycin. Taxany, respektive paklitaxel v rámci režimu PP (paklitaxel/cisplatina) je lépe tolerován stran hematologické toxicity než fluorouracil. Kombinovaná chemoterapie nepřináší benefit ve smyslu prodloužení OS, ale je vyhrazena v léčbě symptomatických či mladších pacientů, neboť dosahuje větší léčebné odpovědi a lepší kontroly onemocnění.

Randomizovaná studie III. f. EXTREME prokázala benefit kombinace cytostatické terapie a biologické léčby (cetuximab) jak v TTP(2,3M) , tak v OS(2,7M).

Možné režimy chemoterapie**kombinovaná léčba (PS 0 nebo 1)****5-fluorouracil/cisplatina**

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1.– 4.

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1. à 4 týdny

5- fluorouracil/karboplatina

5-fluorouracil 1000 mg/m² i.v. kontin. den 1.–4.

karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1 à 4 týdny

***cisplatina/paklitaxel**

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1.

paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 à 3–4 týdny

***karboplatina/paklitaxel**

karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1

paklitaxel 175 mg/m² i.v. inf./3hod den 1 à 3–4 týdny

cisplatina/docetaxel

cisplatina 75 mg/m² i.v. inf. den 1

docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 à 3–4 týdny

karboplatina/docetaxel

karboplatina AUC 5–6 i.v. inf. den 1

docetaxel 75 mg/m² i.v. inf./1hod den 1 à 3–4 týdny

monoterapie (PS 1 nebo 2)

methotrexat 40–60 mg/m² i.v. 1× týdně

(eskalace dávky o 10 mg/m² po týdnu při dobré toleranci na 60 mg/m²)

docetaxel (PS1) 40 mg/m² i.v. inf. 1× týdně

cisplatina 100 mg/m² i.v. inf. den 1 à 4 týdny

karboplatina AUC 6–7 i.v. inf. den 1 à 4 týdny

kombinovaná biochemoterapie

*cetuximab úvodní dávka 400mg/m² i.v. inf. 120 min. týden před zahájením radioterapie, následně 250mg/m² i.v. inf. 60 min., ukončeno 1 hodinu před aplikací chemoterapie, dále při minimálním efektu SD po 6 cyklech pokračovat v monoterapii do progresu

cisplatina 100mg/m² i.v. nebo karboplatina AUC 5 i.v. den 1

5-fluorouracil 1000mg/m²/kont./24hod. inf. den 1–4 à 3 týdny 6 cyklů

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 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

Možné režimy chemoterapie

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

Konkomitantní kurativní chemoradioterapie

cisplatina 100 mg/m² den 1, 22, 43 po dobu radioterapie
– jednoznačně preferovaný režim

nebo

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

nebo

*paklitaxel 80 mg/m² i. v. týdně po dobu radioterapie

+ adjuvantní chemoterapie – 3 cykly

cisplatina 80–100 mg/m² i. v. den 1+ 5-fluorouracil
1000 mg/m² kont. inf. den 1–4, à 4 týdny + disekce krčních LU v případě inkompletní odpovědi

*** O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.**

20.2.3 Lokálně recidivující a metastatické nádory

– chirurgie a/nebo chemoradioterapie (včetně možnosti reradiace)

– paliativní chemoterapie

– best supportive care

Možné režimy chemoterapie

* paklitaxel+karboplatina+gemcitabin

nebo

* karboplatina+cetuximab

nebo

* gemcitabin +- cisplatina

***O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 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, Dornier 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 Engl 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. Pivot 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, Polez-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. Leong SS, Wee J, Tay MH, et al. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Phase II trial using a triplet combination. *Cancer* 2005;103:569-575.
13. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-3576.
14. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(1):33-38. Epub 2007 Mar 20.

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 a nemá smysl.

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.

ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI

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/m^2 tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m^2 . Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut.