

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со  
планоцелуларен карцином на глава и врат**

**(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје  
08/2023**

## Инциденца и Епидемиологија

Планоцелуларниот карцином на главата и на вратот (SCCHN) потекнува од епителните клетки и се јавува во усната шуплина, фаринксот и ларинксот. Назофарингеалниот карцином (NPC) е болест со уникатни карактеристики и затоа не е опфатен во ова Упатство за клиничка пракса.

SCCHN е седмиот најчест карцином во светот со годишна инциденца од приближно 700 000 и стапка на смртност проценета на 350 000 во 2018 година. Стапката на петгодишно релативно преживување е 61%, 49%, 41% и 25% за ларингеален карцином, карцином на усната шуплина, орофарингеален карцином и хипофарингеален карцином, соодветно. Околу 75%-85% од SCCHN се должи на употребата на тутун и консумирање алкохол, иако и уделот на инфекцијата со хуман папиломавирус (HPV) како причинител за орофарингеален карцином се зголемува. Преваленцата на орофарингеален карцином што се припишува на HPV варира во голема мера низ целиот свет, но се проценува на околу 30%-35%. HPV-позитивни пациенти со орофарингеален карцином имаат значително подобар исход од пациентите на кои им е дијагностицирана ХПВ-негативна болест. HPV-позитивни SCCHN надвор од орофаринксот се ретки (<6%). Други помалку значајни фактори на ризик се; изложеност на радијација, хронична инфекција, долготрајна имunosупресија, лоша орална хигиена, лоша исхрана, одредени пикантни хранливи намирници, несоодветни протези. Фанкони анемија, атаксија телеангиектазија, Блумов синдром, Ли-Фраумени синдромот и конгенитаната дискератоза се ретки наследни причини за SCCHN. Генетско советување треба да биде земено во предвид во случаи на цитопенија, млада возраст и историја на неколку видови на канцер во семејството, особено во отсуство на другите фактори на ризик. Истотака, специфични полиморфизми во гените кои кодираат ензими кои метаболизираат канцерогени како што се глутатион S-трансфераза (GSTM1), глутатион S-трансфераза (GSTT1) или човечка микрозомална епоксидна хидролаза (EPHX1) се поврзуваат со развојот на SCCHN.

## Дијагноза и Патологија

### Дијагноза

Следниве симптоми поттикнуваат сомнеж за SCCHN: хронична болка во грлото, постојана засипнатост, хронични болки во јазикот или чиреви кои не зараснуваат или црвени/бели дамки во устата, болно голтање или тешкотии при голтањето и маси на вратот.

Клиничката евалуација треба да вклучува анамнеза, комплетен физички преглед вклучувајќи палпација на вратот и флексибилна ендоскопија на главата и вратот, одредување на перформанс статус (PS), нутритивен статус со телесна тежина, стоматолошки преглед, евалуација на говорот, функцијата на голтање и психосоцијална евалуација.

Комплетна крвна слика, проценка на хепаталните ензими, серумски креатинин, албумини, параметри на коагулација и тиреоиден-стимулирачки хормон (TSH) треба да бидат испитани рутински.

Патолошката потврда е задолжителна. Може да се направи преглед и биопсија трансорално под локална анестезија. За фаринголарингеални тумори, ова најдобро се изведува со помош на ендоскопски пат под општа анестезија. Стоматолошки евалуација со екстракција на заб кога е потребно [особено ако се размислува за радиотерапија (RT)] исто така се прави рутински. Бронхоскопија и езофагоскопија не се советуваат, освен ако има симптоми и/или други дијагностички наоди. Компјутеризирана томографија (КТ) со контраст и/или магнетна резонанца (МРИ) се задолжителни за да се процени примарниот тумор и регионалните лимфни јазли како и

зафатеноста на 'рскавицата за ларингеален или хипофарингеален канцер. Двете техники на сликање се комплементарни и за нивна соодветна примена треба да се разговара со радиолог специјализиран за канцер на глава и врат. рак. КТ и МРИ имаат слична дијагностичка вредност во радиолошка евалуацијата на вратот. Снимањето на градниот кош е важно за да се процени присуството на далечни метастази кај високоризични тумори (т.е. присуство на аденопатии на вратот) или за присуство на втор примарен белодробен кај тешки пушачи. Како минимум, треба да се направи КТ на градниот кош. Комбинацијата од 20 -деокси-20 -[18F] флуоро-Д-гликоза (FDG) позитронска емисиона томографија (ПЕТ) и СТ со контраст има поголема чувствителност од КТ или FDG-PET на целото тело како засебни модалитети при радиодијагностиката на туморите. FDG-PET/СТ исто така се препорачува при испитување на канцер од непознато примарно потекло. Конечно, FDG-PET се препорачува и за евалуација на одговорот од РТ или хеморадиотерапијата (CRT) 10-12 недели по завршувањето на третманот или во случаи кога постои сомнение за рецидив.

### Патолошка проценка

SCCHN треба да се класифицира според 4-тото издание на Класификација на Светската здравствена организација (СЗО). Оваа класификација го признава орофарингсот како засебна подгрупа. Евалуација за ХПВ со помош на p16 имунохистохемија (ИНС) треба да се спроведе кај сите пациенти со новодијагностициран орофарингеален SCC. p16 ИНС е сигурен сурогат маркер за ХПВ позитивност во орофарингсот, иако во 10-15% од резултатите е лажно-позитивен. При метастази во вратот од непознато потекло, статусот p16 исто така треба да биде испитан, а во случај на позитивност, дополнителен специфичен HPV тест [на пр. ДНК, РНК или *in situ* хибридизација (ISH)] треба да биде направен со цел да се потврди HPV статусот. Во случај на неопластични лимфни јазли со непознато примарно потекло, статусот на вирусот Epstein-Barr (EBV) исто така треба да се определи со Epstein-Barr-кодирана RNA (EBER) користејќи ISH за исклучување на назофарингеален канцер. Прогностичката вредност на p16 е забележана само кај орофарингеалниот SCC, а не и кај ларингеален, хипофарингеален или тумори на усната шуплина. За не-орофарингеални канцери на главата и вратот, определување на статусот p16 не е задолжително.

Патолошката проценка на хируршките примероци треба да вклучува големина на туморот, градус, длабочина на инвазијата (DOI) за канцер на усната шуплина, вкупниот број на отстранети лимфни јазли, бројот на зафатени лимфни јазли и нивна локализација, присуството на екстракапсуларна екстензија, периневрална и лимфна инфилтрација и хируршките рабови (т.е. R0 и R1 ресекција). Овие карактеристики се важни за патохистолошкиот стејџинг, прогнозата, како и за одредување на постоперативниот адјувантен третман. За повторливи и/или метастатски SCCHN, PD-L1 експресијата треба да се евалуира со одобрен PD-L1 тест. PD-L1 експресијата се оценува или со резултатот од пропорцијата на туморот (TPS), дефиниран како процент на туморските клетки со мембранозно PD-L1 боење, или со комбинираниот позитивен резултат (CPS), дефиниран како број на PD-L1-позитивни клетки (туморски клетки, лимфоцити и макрофаги) поделени со вкупниот број на туморски клетки и помножен со 100. CPS помага да се одреди прволиниската линија на третман за рекурентен/метастатски SCCHN.

## Препораки

- Клинички преглед и патолошка потврда се задолжителни.
- Темелна ендоскопија на главата и вратот, СТ на главата и вратот (со контраст) и/или МРИ и снимки на градниот кош (со КТ и/или FGD PET) се основни процедури.
- За орофарингеален канцер, задолжително е p16 ИHC.
- За SCCHN од непознато примарно потекло, се препорачуваат p16 и EBER. Ако боењето со p16 е позитивно, дополнителен специфичен HPV тест е потребен за да се потврди статусот на HPV.
- Во хистопатолошкиот извештај мора да биде наведено: длабочина на инвазијата (DOI) за канцер на усната шуплина, вкупниот број на отстранети лимфи јазли, бројот на зафатени лимфни јазли и нивна локализација, присуството на екстракапсуларна екстензија, периневрална и лимфна инфилтрација и хируршките рабови (т.е. R0 и R1 ресекција).
- За рекурентен и/или метастатски SCCHN, треба да се испита тумор PD-L1 експресија.

	Strongly recommended	Alternative	If indicated
General	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumour biopsy</li> <li>• Medical history</li> <li>• Physical examination including head and neck examination</li> <li>• PS</li> <li>• Dental examination</li> <li>• Blood test<sup>a</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Speech and swallowing function</li> <li>• Nutritional status with weight assessment</li> <li>• Social and psychological evaluation</li> </ul>
Local and regional assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Head and neck CE-CT and/or MRI</li> <li>• Rigid head and neck endoscopy under general anaesthesia</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teeth extraction<sup>b</sup></li> </ul>
Assessment of distant metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FDG-PET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chest CT</li> </ul>	
Second primaries	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Head and neck endoscopy</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oesophagoscopy</li> <li>• Bronchoscopy</li> </ul>

CE, contrast-enhanced; CT, computed tomography; FDG-PET, 2'-deoxy-2'-[<sup>18</sup>F] fluoro-D-glucose positron emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PS, performance status; RT, radiotherapy; TSH, thyroid-stimulating hormone.

<sup>a</sup> Complete blood count, assessment of liver enzymes, serum creatinine, albumin, coagulation parameters and TSH if RT is foreseen.

<sup>b</sup> Ideally to be carried out during the head and neck endoscopy under general anaesthesia if indicated.

## Одредување на Стадиум/Проценка на ризик

Одредувањето на стадиумот е според UICC TNM 8-то издание.

Целта на која било стратегија за третман на SCCHN е да постигне највисока можна стапка на излекување со најмал ризик за морбидитет. Како такви, опциите за третман треба да ги интегрираат и објективните карактеристики на туморот (на пр. локализација на туморот, туморска хистологија, T стадиум, N стадиум) и карактеристиките на пациентот (на пр. возраст, коморбидитети, занимање, очекуван функционален исход, негова лична желба).

Во оваа работна рамка, покрај одредувањето на стадиумот на болеста, кај секој пациент треба да се направи и евалуација на нутритивниот статус, коморбидитетите, кардиопулмоналната и бубрежната функција, индексот на слабост (за геријатриски пациенти), психолошкиот и социјален статус и стоматолошкиот статус со негова санација во случај на планирана RT. Во случај на значителна неухранетост, дефинирано како губење на тежина за повеќе од 10% во тек на 6 месеци пред дијагнозата, се препорачува подобрување на исхраната преку ентерален пат и

со цевка за хранење, пред да се започне со третманот. Генерално, кога е потребна долготрајна ентерална поддршка, перкутаната гастростомија е подобра опција од назогастричната цевка. Секоја стратегија за третман би требало да биде разгледана, донесена и спроведена од мултидисциплинарен тим, а тоа подразбира учество на: хирург, онколог, радиотерапевт, радиолог, специјалист по нуклеарна медицина, патолог, како и на оние задолжени за поддршка: онколошка медицинска сестра, нутриционист, психолог. Истотака, се препорачува, третманот да биде во специјализирани медицински установи со голем обем на пациенти, од причина што ова се покажало како значаен прогностички фактор за подобар успех во лекувањето.

## **Третман**

Сите препораки за третман се засноваат на стадиумот на болеста според UICC TNM 8-то издание. Во случај на RT, сите пациенти треба да се третираат со IMRT или нејзината варијанта (VMAT). Се покажало дека целокупното времетраење на третманот со RT влијае на веројатноста да се постигне локална контрола, и секое одложување на третманот треба да се избегнува или компензира. Постојат меѓународно договорени упатства за оптимален избор и делинеација на нивоата на лимфните јазли на вратот во зависност од локацијата на туморот, како и за разграничување на целните волумени. Иако постојат студии за примена на терапијата со протони кај одредени локализации на SCCHN со охрабрувачки резултати, во овој момент нема достапни податоци од рандомизирани клинички испитувања и не постои препорака за нејзина рутинска употреба (освен во рамките на високо-специјализирани и опремени медицински установи за таа намена).

## **Рана фаза на болеста**

Раната фаза на болеста, според UICC TNM 8-то издание, се дефинира или како T1-2N0 (стадиум I и II) орална празнина, ларингеален, хипофарингеален и p16-негативен орофарингеален карцином или T1-2N0 p16-позитивен орофарингеален карцином. Во рана фаза на болеста, и самостојната хирургија или самостојната RT даваат слични резултати во поглед на локорегионалната контрола. Изборот помеѓу овие два третмански модалитети треба да се заснова на проценката за функционалниот исход и морбидитет од третманот за секој пациент поединечно, како и на институционалните и пациентските преференции и искуство. Болест во рана фаза, во принцип се третира со еден третмански модалитет (хирургија или RT).

## **Хирургија**

Минимално инвазивните хируршки процедури, вклучувајќи трансорална ласерска микрохирургија (TLM) и трансорална роботска хирургија (TORS), овозможуваат зачувување на органите, помал функционален морбидитет во споредба со отворената хирургија и помала долготрајна токсичност во споредба со RT. Ова е особено важно со оглед на зголемување на инциденцата на HPV-позитивен SCCHN бидејќи овие пациенти обично се помлади и имаат подобар прогноза на долг рок од оние со HPV-негативен SCCHN. Ова промена во профилот на пациентите го зголеми интересот за минимално инвазивните хируршки процедури со цел да се подобри функционалност исход и квалитетот на живот (QoL) кај овие пациенти.

Во рана фаза на болеста, трансоралната хирургија обично се препорачува како самостоен модалитет на третман за лезии во усната празнина, орофаринксот и ларингсот. Хируршките техники ќе зависат од локацијата на туморите и фактори поврзани со пациентот. И покрај недостатокот на рандомизирани испитувања, неодамнешните податоци укажуваат на тоа дека постигнатите резултати со TORS за орофарингеален карцином се споредливи со оние

постигнати со отворена операција и (C)RT. Сепак TORS има неколку потенцијални недостатоци; не секогаш ја елиминира потребата за постоперативна RT, а понекогаш постојат и анатомски ограничувања во пристапот. Иако TLM моментално се смета за стандардна процедура за канцери на глотис во рана фаза, TORS исто така се користи за истата намена, но податоците за ова во моментот се ограничени. Со исклучок на T1-2 канцери на глотис, ипсилатерална селективна дисекција на вратот (билатерална кај тумори во близина на средишната линија) или сентинел биопсија на јазол се препорачува за cT1-2 SCCHN кои примарно се третираат со операција.

## RT

За стадиум I на болеста, се препорачува самостојна RT. стандарден режим на фракционирање со доза за примарен тумор кој се движи од 66 до 70 Gy во зависност на волуменот и локализацијата на туморот.

За стадиум II на болеста, се препорачува хиперфракционирање со малку повисока вкупна доза (на пр. 80,5 Gy испорачана во 70 фракции од 1,15 Gy двапати дневно во тек на 7 недели) или умерено забрзана RT со слична RT доза (на пр. 66-70 Gy испорачана во 33-35 фракции од 2 Gy во 5,5-6 недели). Истите режими би можеле исто така да се применат и на пациенти со T1 или T2 тумори и еден позитивен лимфен јазол од <3 cm.

Употребата на радиосензибилизатори со RT ја подобрува локорегионалната контрола и целокупното преживување

Освен за T1 глотични ларингеални тумори, потребна е профилактична RT на лимфните јазли на вратот до еквивалентна доза од 50 Gy испорачано во фракции од 2 Gy; во случај на еден позитивен лимфен јазол од <3 cm, дозата треба да се зголеми на 70 Gy. RT со променето фракционирање резултира со значително зголемување на стапката на акутен мукозитис од 3-4 степен до околу 40% во споредба со 25% за стандардната RT, зголемување на потребата за хранење преку цевка за време на RT и незначително зголемување на доцниот RT-предизвикан морбидитет. Иако е познато дека SCCHN предизвикан од HPV е почувствителен на RT, врз основа на досегашните податоци, не може да се препорача намалување на зрачната доза кај p16-позитивни орофарингеални тумори; истото ваги и за изборот помеѓу минимално инвазивна хирургија или RT за јазол негативни p16-позитивни T1-2 тумори.

Конечно, за соодветно избрани тумори на усната шуплина и орофарингсот во стадиум I, брахитерапијата останува опција. Но, поради недостаток на лекарска стручност, потребата да се комбинира со ЕБРТ (или операција) за третман на вратот и достапноста на алтернативни хируршки зафати со многу низок морбидитет, нејзината употреба во денешно време е ограничена.

## Локално напредната болест

Локално напредната болест е дефинирана како стадиум III или IV на усна шуплина, ларинкс, хипофаринкс и p16-негативен орофарингеален канцер, или T3-4/N0-3 и T0-4/N1-3 p16-позитивен орофарингеален карцином според UICC TNM 8-то издание. Стандардни третмански опции за локално напредниот SCCHN се или операција проследена со адјувантна (C)RT или CRT самостојно. Примарна CRT е стандарден третман кај нересектабилни пациенти, а исто така е индицирана и кај ресектабилни пациенти кај кои очекуваниот функционалниот исход и/или прогноза е толку лоша што радикалната хирургија не е оправдана.

## Хирургија

Примарен хируршки третман се препорачува за T3/T4 на оралната шуплина и T4 ларингеален карцином. Напреднат канцер на хипофарингсот може да се третира и хируршки, особено кога има инвазија на ларингеалната 'рскавица (T4) или нефункционален ларингс. Третманот на напредните орофарингеални канцери моментално е нехируршки и за HPV-позитивна и за HPV-негативна болест, но операција може да биде се примени доколку RT е контраиндицирана. За канцери на усната шуплина, потребна е широка хируршка ексцизија проследена со соодветна реконструкција. Помалите орофарингеални лезии може да се ресецираат трансорално (со или без TORS), но за поголемите може да биде потребен пристап со замена на мандибулата. Речиси секогаш, по направениот оперативниот зафат ќе биде потребна постоперативна RT или CRT во зависност од патолошкиот извештај.

Кога пациентот има релативно мал примарен тумор, но голема маса на вратот, за соодветен третман мора да биде одлучено од мултидисциплинарен тим. Обично, освен при канцери на усната шуплина, прв опција за третман е (C)RT, а операцијата останува како резервна (salvage surgery).

### **Конкурентна CRT**

За локално напредната болест, употребата на конкурентна CRT резултира со поголема локорегионална контрола и подобрување на целокупното преживување (OS) во споредба со RT применета самостојно. Најголемата корист е забележана со RT базирана на цисплатин, а се препорачува вкупна доза од 200 mg/m<sup>2</sup> цисплатин. Придобивката од истовремена CRT е забележана и со стандарден режим на фракционирање како и за изменетите режими на фракционирање. Споредбата на неделен цисплатин (30 mg/m<sup>2</sup>) со 3-неделен цисплатин спроведена во рандомизирано испитување на главно постоперативни пациенти покажала дека неделниот цисплатин неинфериорен и полесно толерабилен. Но, за пациенти со лош перформанс статус, неделен цисплатин со доза од 40 mg/m<sup>2</sup> останува прифатлива опција. Комбинирана платина со 5-флуороурацил (5-FU) исто така се покажа дека го подобрува преживувањето и е прифатлива опција кај пациенти кои не можат да толерираат високи дози на цисплатин.

RT со конкурентен цетуксимаб покажала подобрена локорегионална контрола, подобро преживување без прогресија (PFS) и севкупно преживување (OS) во споредба со RT применета самостојно. Споредена пак со CRT базирана на платина покажала помало севкупно преживување (OS), без намалување на стапките на акутен или доцен морбидитет (за пациенти непогодни за CRT базирана на платина може да се земе како резервна опција). За пациенти кои не се подобни за терапија со цисплатин, цетуксимаб останува избор на третманска опција како конкурентна терапија со радиотерапијата.

Конкурентната CRT резултира со значително зголемување на акутниот и доцниот морбидитет поврзан со третманот, вклучително и смрт поврзана со третманот, нагласувајќи ја притоа потребата за внимателен избор на пациентите. Се смета дека RT-предизвиканото оштетување на голтањето и аспирацијата се причина за помалото 10-годишно преживување при конкурентна CRT во споредба со индукциона ChT проследена со RT кај пациенти со локално напреднат ларингеален SCC, иако стапката на зачувување на ларингсот е повисока кај конкурентната CRT.

### **Индукциона ChT**

За зачувување на ларингсот, можни се два пристапи: конкурентна CRT и индукциона ChT (три курсеви) проследена со само RT. Стапката на зачувување на ларингсот е поголема со конкурентна CRT, но преживувањето е слично на индукционата ChT проследена со RT.

Комбинацијата таксан/платина/5-ФУ (TPF) се покажала супериорна во однос на платина/5-FU и сега е стандарден индуциски ChT режим. Стратегијата за зачувување на органите со индуциона ChT (три курсеви) не се покажала дека го подобрува преживувањето во споредба со хиргијата, иако кај пациентите третирани на овој начин е забележана тенденција на намалување на појавата на далечни метастази.

Треба да се нагласи дека индуционата ChT проследена со конкурентна CRT не го подобрува исходот, а и целокупната токсичност на овој пристап може да биде значителна. Пациенти со масивна инвазија на 'рскавицата на ларинксот (T4a), екстра-ларингеална екстензија (T4a) или со сериозно оштетена ларингеална функција треба да бидат изземени од стратегијата за зачувување на ларинксот и однапред да им се понуди операција. Надвор од стратегијата за зачувување на ларинксот, индуционата ChT не се препорачува и стандарден режим е конкурентна CRT со високи дози (100 mg/m<sup>2</sup>) цисплатин кога се претпочита нехируршки пристап.

### **Дисекција на лимфните јазли на вратот по CRT**

Потребата од систематска дисекција на јазлите на вратот пред или по RT или конкурентна CRT, отсекогаш била предмет на дебата. Во случај на негативен FDG-PET и лимфни јазли со нормална големина на 12 недели по CRT прифатлива е и стратегијата на опсервација.

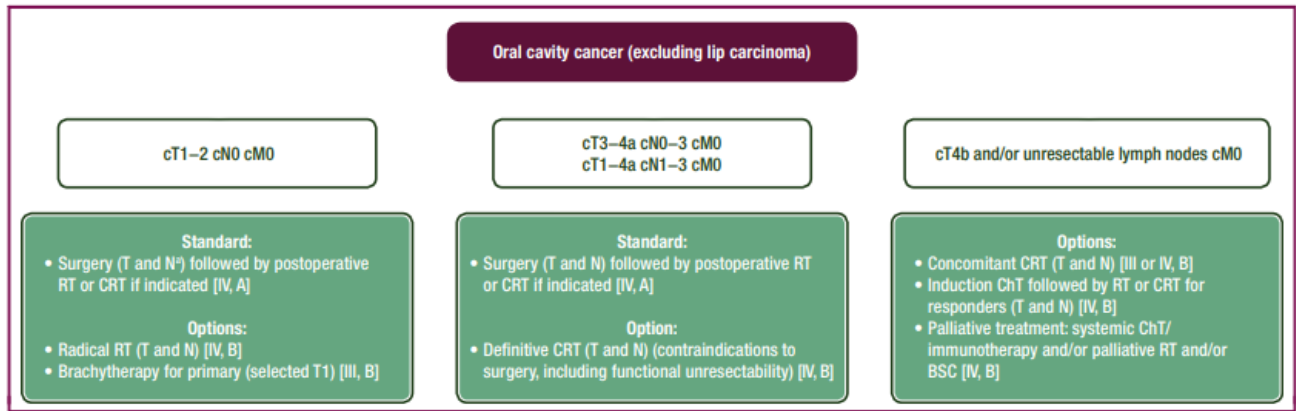
### **Постоперативна (C)RT**

Кога хирургијата е применета како примарен модалитет на третман, постоперативната RT може да биде потребна за да се намали ризикот од локорегионален рецидив. Идентификувани се неколку фактори на ризик за локорегионален рецидив: pT3-4, позитивна или блиска маргина на ресекција, периневрална инфилтрација, лимфоваскуларно ширење, >1 зафатен лимфен јазол и присуство на екстракапсуларно ширење.

За пациенти со еден или повеќе од овие фактори на ризик, проспективните студии ја потврдиле употребата на постоперативна RT до доза од 58 Gy (со само еден фактор на ризик) или 63-64 Gy (при неколку фактори на ризик). За пациенти со зафатеност на само еден лимфен јазол без други негативни карактеристики, постоперативната RT е изборна се додека има испитано најмалку 15 лимфни јазли. Понатаму, за пациентите со R1 ресекција и екстракапсуларно ширење, конкурентна CRT (66 Gy) со високи дози цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup> на секои 3 недели) го зголемува преживувањето во споредба со истата доза на RT самостојно. Истотака, студиите покажале дека неделен цисплатин во доза од 40 mg/m<sup>2</sup> со RT не е инфериорен во однос на високите дози на цисплатин (100 mg/m<sup>2</sup>) со RT за постоперативните пациенти со повеќе фактори на ризик.

Важно е да се напомене дека постоперативната RT треба да се започне во рок од 6-8 недели по операцијата, а целиот предвиден третман (операција и постоперативна (C)RT да се спроведе во рок од 11 недели.

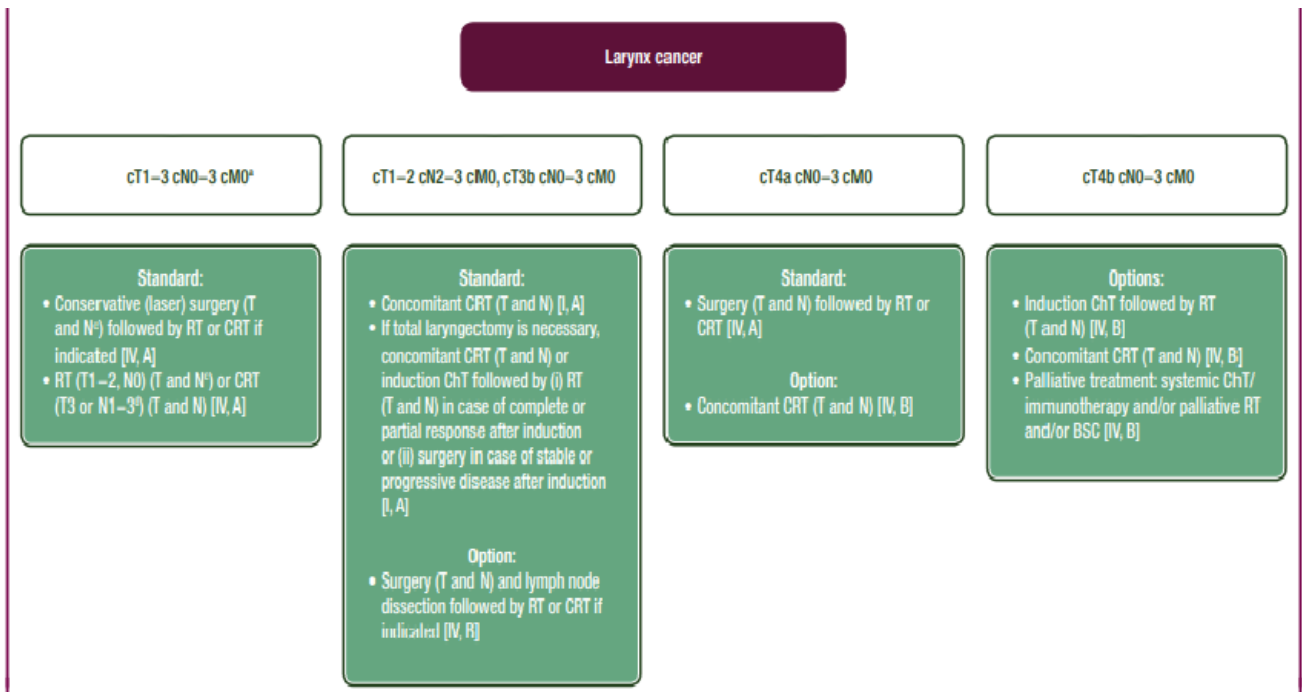




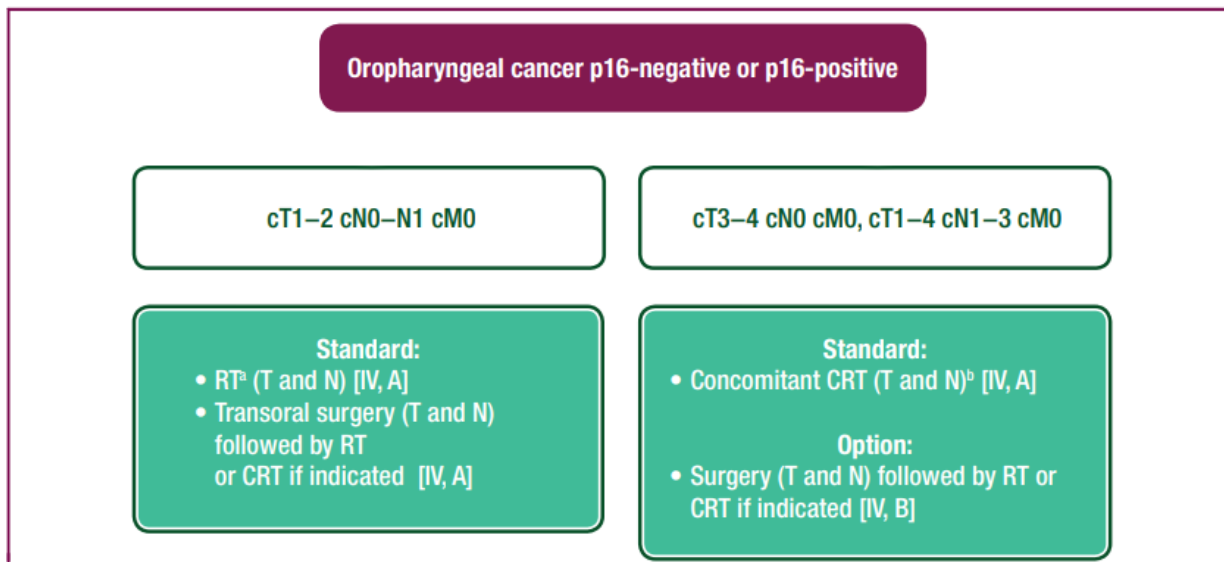
**Figure 1. Management of oral cavity cancer (stage I–IVB) excluding lip carcinoma.**

BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; DOI, depth of invasion; M, metastasis; N, node; RT, radiotherapy; T, tumour.

<sup>a</sup> if DOI <10 mm: sentinel lymph node biopsy is a valid option; if DOI <5 mm and cT1N0, active surveillance of the neck is a valid option.



**Figure 2. Management of laryngeal cancer (stage I–IVB).**

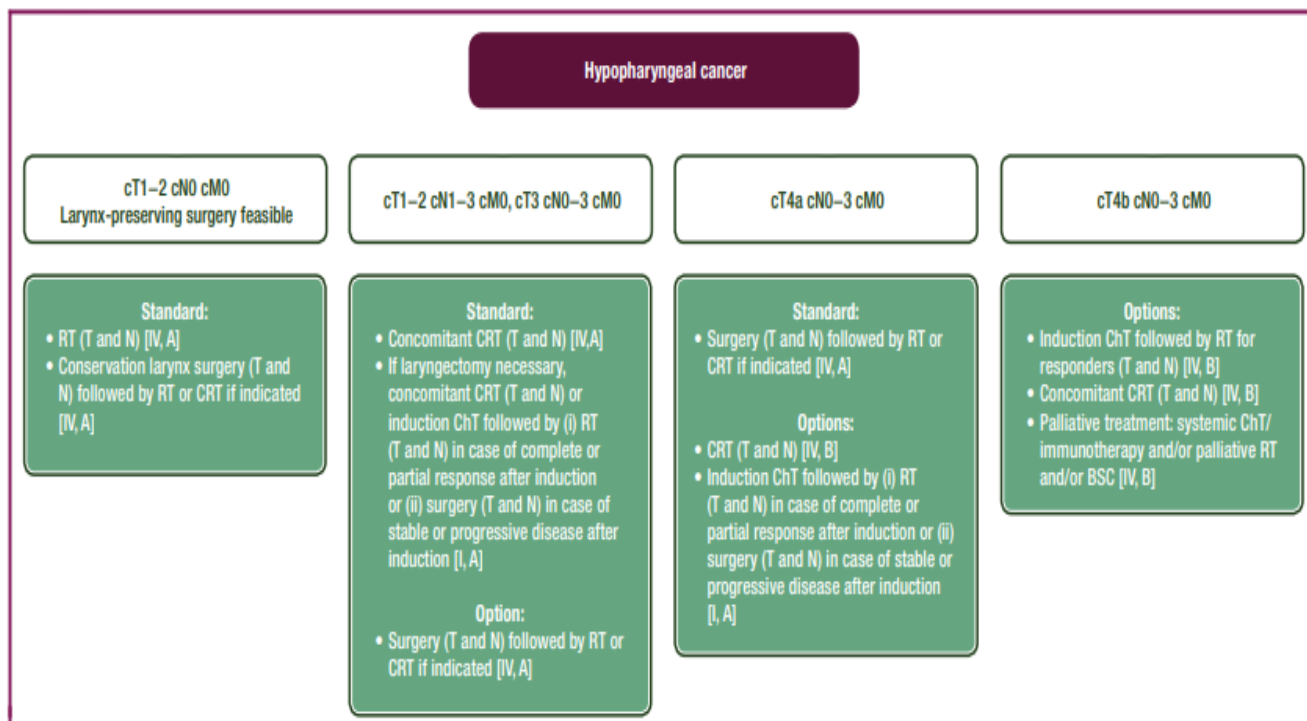


**Figure 3. Management of oropharyngeal cancer (p16-negative stage I–IVB; p16-positive stage I–III).**

CRT, chemoradiotherapy; M, metastasis; N, node; RT, radiotherapy; T, tumour.

<sup>a</sup> Altered fractionation (accelerated or hyperfractionated) RT is a valid option for T1–N1, T2–N0 or T2–N1.

<sup>b</sup> Altered fractionation (accelerated or hyperfractionated) RT is a valid option for T1–N1 or T2–N1.



**Figure 4. Management of hypopharyngeal cancer (stage I–IVB).**

BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; M, metastasis; N, node; RT, radiotherapy; T, tumour.

## Менаџмент на метастатска, рекурентна, перзистентна и локално-напредната болест кај пациенти со планоцелуларен карцином на глава и врат

Мал број на пациенти околу 5 %, се јавуваат со веќе метастазирана болест. Околу 50% од пациентите со локално напредната болест после примарниот третман развиваат далечни метастази и/или локорегионален рецидив.

Изборот на третман кај овие пациенти е индивидуализиран и зависи од претходно примената терапија, општата состојба на пациентот, целите кои што сакаат да се постигнат со терапијата, достапноста на терапијата во медицинскиот центар УКРО и Р.Северна Македонија, итн.

Во табелите се дадени протоколите по приоритет со категории односно ниво на доказ, до протоколите каде не е нагласено ниво на доказ се смета дека е 2A.

Препораките за третман на примена на овие протоколи се по пример на ESMO и NCCN водичите од 2022 год.

Терапијата: Pembrolizumab, Cetuximab, Nivolumab и Afatinib не е на позитивна листа во Р.С Македонија и лекот е од условен буџет што влијае на достапноста при изборот на третманот.

### Метастаска, рекурентна, перзистентна болест и локорегионално-напредната болест кај пациенти со планоцелуларен карцином на глава и врат која не може да се третира со РТ и хирургија

Без платина базирана ХТ во последните 6 м PD-L1-positive тумор

- Pembrolizumab monotherapy [I, A] (for tumors that express PD-L1 with CPS  $\geq 1$ ) (category 1 if CPS  $\geq 20$ )
- Pembrolizumab plus platinum/5-FU [I, A]
- Options: • Platinum/5-FU/cetuximab if contraindication to immunotherapy and fit for platinum-based therapy [I, A]

Без платина базирана ХТ во последните 6 м и PD-L1-неодреден статус

- Pembrolizumab plus platinum/5-FU
- Options: • Platinum/5-FU/cetuximab if contraindication to immunotherapy and fit for platinum-based therapy [I, A]

Без платина базирана ХТ во последните 6 м PD-L1-негативен тумор

- Platinum/5-FU/cetuximab [I, A]
- Options: • Pembrolizumab plus platinum/5-FU [I, A; MCBS 4]
- TPeX [III, B]

Претходно третиран со платина во последните 6 м и имунотераписки наивен

- Nivolumab \* [I, A; MCBS 4] or pembrolizumab [I, A];
- Option: • Taxane or methotrexate or cetuximab

Претходно третиран со платина во последните 6 м и претходно третиран со имунотерапија

- Taxane or methotrexate or cetuximab and/or BSC [III, C]

Други препорачани протоколи во третман на метастаска, рекурентна, перзистентна болест и локорегионално-напредната болест кај пациенти со планоцелуларен карцином на глава и врат која не може да се третира со РТ и хирургија

- Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)
- Cisplatin/cetuximab
- Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab(category 2B)
- Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab(category 2B)
- Cisplatin or carboplatin/docetaxel or paclitaxel
- Cisplatin/5-FU
- Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/ docetaxel (category 2B)
- Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/ paclitaxel (category 2B)

Монотерапија како дел од други препорачани протоколи

- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel
- Docetaxel
- 5-FU42
- Methotrexate
- • Cetuximab
- Capecitabine
- • Afatinib (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B)

Корисни во одредени околности како прва и субсеквентна линија на третман

- Cetuximab/pembrolizumab (category 2B)
- Pembrolizumab (for MSI-H tumors)
  - For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features):  
Cisplatin/etoposide or carboplatin/ etoposide  
Cyclophosphamide/doxorubicin/ vincristine (category 2B)<sup>15</sup>

Кај селектирани пациенти со олигометастатска болест, локален или локорегионален третман (со хирургија или радиотерапија) може да се земе во предвид третман со куративна цел, особено доколку имало одговор на предходниот системски третман. Друг е пристапот при болест која се презентира со далечни метастази (две или повеќе далечни пред се висцерални метастази). Во тој случај започнување со системска терапија е приоритет, локорегионалниот третман се применува само за олеснување на симптомите.

Пациентите со локален или локорегионален рецидив треба да бидат реферирани на конзилим за да се разгледаат можностите за куративен третман со оперативен зафат (salvage surgery) или реирадијационен третман. На пациентите со добар перформанс статус (PS), со мал рецидив, кој се јавува по повеќе од 2 години од примарниот третман, може да им се понуди salvage операцја со разумен – добар онколошки исход. На пациентите со лош PS, со напреднат планоцелуларен карцином, најверо ќе им се понуди палијативен локален или системски третман.

Пациентите со локорегионален рецидив или далечни метастази, кои не се соодветни за оперативен зафат или радиотераписки третман, се подобни за системска терапија. Стандардените протоколи за прва линија на хемотерапија за локорегионално напреданат или метастазиран карцином скоро се сменија. KEYNOTE-048 студијата покажа дека комбинацијата на хемотерапија (Cisplatin/ Carboplatin + 5FU) со Pembrolizumab (моноклонално антители кое го таргетира PD- 1), сигнификантно го подобрува преживувањето (oversurvival) споредено со EXTREME режимот со Cisplatin/ Carboplatin + 5FU + Cetuximab. Средно преживување е 13 наспрема 10,7 месеци. Објективната стапка на одговор (ORR) и преживувањето со добар перформанс статус (PFS) биле слични помеѓу хемотерапијата со Cetuximab и хемотерапијата со Pembrolizumab (ORR 35.6% и 36.3%, PFS 4.9 и 5.1 месеци, градус 3 – 5 несакани ефекти 85.1% наспрема 83.3%, соодветно).

Во истото испитување, монотерапијата со Pembrolizumab исто така го подобрува средниот ОС кај пациентите со PD- L1 експресија кај планоцелуларен карцином на глава и врат. 14.9 наспрема 10.7 месеци со CPS  $\geq$  20(комбиниран поитивен скор) подгрупа и 12.3 наспрема 10.3 месеци во CPS  $\geq$  1 подгрупа. Како што и е очекувано монотерапијата со Pembrolizumab полесно се толерира од EXTREME режимот, градус 3 – 5 несакани ефекти 54.7 % наспрема 83.3%, соодветно. PFS со монотерапија со Pembrolizumab не е толку задоволителен како тој при EXTREME режимот 3.4 наспрема 5.0 месеци при CPS 20 и 3.2 наспрема 5.0 месеци при CPS 1. Слично, ORR за pembrolizumab монотерапија наспрема EXTREME е 23.3% наспрема 36.1% и 19.1% наспрема 34.9% при CPS 20 и CPS 1 група, соодветно.

Базирано на KEYNOTE-048 резултатите, 2 различни пристап се потврдени за пациенти со локорегионален релапс, кои не се соодветни за локорегионален третман или метастатска болест. Пристап без хемотерапија со моно Pembrolizumab, со CPS  $\geq$  1. Втора опција независна од PDL1 статусот е комбинација на Pembrolizumab хемотерапија со (Cisplatin/ Carboplatin + 5FU), посебно кај симптоматски пациенти или кога има потреба од брзо намалување на туморот. Базирано на досегашните докази, нема јасни сознанија дека комбинацијата на платина со 5FU + Pembrolizumab го подобрува преживувањето споредено со платина/5-FU/cetuximab. Влијанието на Pembrolizumab врз преживувањето на пациентите со планоцелуларен карцином на глава и врат, со CPS помеѓу 1 и 19 треба да биде доевалуирано.

FDA скоро го одобри Pembrolizumabот во комбинација со хемотерапија, како прва линија на третман независно од PD-L1 експресија и Pembrolizumab монотерапија при PD-L1 експресија со (CPS  $\leq$  1).

ЕМА го одобрува Pembrolizumab со или без хемотерапија само при CPS  $\leq$  1.

EXTREME го подобрува OS споредено со платина /5-FU (10.1 спрема 7.4 месеци), и е одобрен од ЕМА како прва линија на третман при рекурентен или метастатски планоцелуларен карцином на глава и врат. Комбинацијата на Cisplatin/docetaxel/cetuximab (TRex) покажа слични резултати со EXTREME во фаза III од соодветното испитување. Француска ретроспективна анализа

покажа ORR од 30%, среден PFS од 3.6 месеци и среден OS of 7.8 месеци, со salvage хемотерапија, кај пациенти кои прогресирале на имуна терапија со checkpoint инхибитори. Во прва линија на третман на рецидивирачки планоцелуларен карцином на глава и врат EXTREME е стандарден протокол за третман, кај пациенти со контраиндикации за анти PD-1 инхибитори или кај пациенти кои немаат PD-1 експресија. EXTREME исто така може да се земе во предвид како втора линија кај пациенти со прогрес на имуна терапија со checkpoint инхибитори, кај фит пациенти кои што се подобни за платина базирана терапија. Слично на тоа TPeX може да дојде во предвид како алтернативна опција за третман на EXTREME кај некои пациенти ( пр пациенти со дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа дефицит ДПД).

За пациентите кои прогресираат во рок од 6 месеци од платина – базираната терапија, независно од тоа дали била давана како палијативен третман или мултимодален куратаивен третман, Nivolumab\* се покажал како терапија која го подобрува OS споредено со системска терапија со еден агенс (cetuximab, docetaxel or methotrexate) -7,5 наспрема 5,1 месеци. Во KEYNOTE-040 студијата, Pembrolizumabot го пролонгира OS споредено со стандардните протоколи (8.4 наспрема 6.9 m)иако разликата не е статистички значајна. Во популација со PDL1 TPS >/50% средниот OS е 11,6 со Pembrolizumab наспрема 6,6 при стандардни протоколи.

Nivolumab е одобрен од страна на FDA и ЕМА. Pembrolizumab е исто така одобрено од FDA за истите индикации и е одобрен од ЕМА за пациенти со PD-L1 експресија со TPS >/50%

По прогресија на платина – базирана хемотерапија и анти PD1 инхибитори, не постои стандарден протокол за понатамошен третман. Cetuximab е одобрен од FDA по неуспешен третман со платина, што е базирано на single-arm студии во кои OS со Cetuximab по платина базиран режим е помеѓу 5,2 и 6,1 месеци. Таксани со или без Cetuximab и/или methotrexate често се користени после неуспех со платина, иако не постојат рандомизирани иследувања кои го покажуваат бенефитот од нив во овај сетинг.

## Препораки

Оптималната стратегија за третман мора да се разгледа од страна на мултидисциплинарен тим, Pembrolizumab во комбинација со платина +5Fu и монотерапија со Pembrolizumab се два одобрени режими за рецидивирачки/метастатски планоцелуларен карцином на глава и врат, со PD-L1 експресија (CPS >/1 ). Хемотерапија + Pembrolizumab е препорачан протокол кога има потреба од брзо намалување на туморот.

Platinum/5-FU/cetuximab – останува стандарден третман кај пациенти со рецидивирачки/метастатски планоцелуларен карцином на глава и врат кај кои нема PDL1 експресија и онаму каде што имаме потреба од брз одговор на туморот. TPeX е исто така третман од избор кај оваа популација.

Nivolumab е одобрен од страна на FDA и ЕМА кај метастатска болест, која прогресира во рок од 6 месеци од применетиот третман со платински препарат.

DPD тестирање се препорачува пред започнување со 5FU.

## Folow up

Флексибилна ендоскопија во период од 2-3 месеци, за време на првите 2 години, а потоа на 6 месеци во период до 3-5 години по спроведениот третман, по што се правт ендоскопски прегледи, еднаш годишно. За локално напредната болест препорака е да се реализира имицинг иследување на 3 месеци од спроведениот третман. ПЕТ – КТ, КТ или МРИ во период од 3 месеци по спроведена хеморадиотерапија, кај пациенти со позитивни лгл, за да се процени потребата од евентуална дисекција на врат. Во друг случај имицинг се реализира само при појава на симптоми или воочување на одредени абнормалности при клинички преглед.

## Непознато примарно потекло

SCCHN со непознато примарно потекло е SCC локализиран во лимфните јазли на вратот, но без идентификувана примарна мукозна локализација. Дијагностиката на овие пациентите вклучува FDG-PET, сликање на главата и вратот (по можност MRI) и панендоскопија под општа анестезија со билатерална тонзилектомија и мукосектомија на основата на јазикот во случај на HPV-позитивна болест. За p16-позитивен SCC, HPV статусот треба да се потврди со специфичен HPV (DNA, RNA или ISH) тест. Сепак, третманот на HPV-позитивните и негативните болести е ист. Третманот на SCCHN се спроведува со непознато примарно потекло е: или операција (дисекција на лимфните јазли на вратот) самостојно или проследена со RT или CRT врз основа на истите постоперативни фактори на ризик како и за другите SCCHN подлокации; или примарна RT или CRT проследена со дисекција на лимфните јазли на вратот во случај на резидуална болест. Доколку се докаже ХПВ позитивитет пациентот се третира како орофарингеален канцер, доколку се докаже присуство на ЕБВ третманот се насочува како назофарингеален карцином. Типот на дисекцијата на лимфните јазли на вратот треба да се заснова на степенот на проширеност на нодалната болест. Кај пациенти со pN1 болест и ниту еден друг фактор на ризик не е потребна постоперативна RT ако се испитани најмалку 15 јазли. RT на целокупната мукоза е контроверзна бидејќи е поврзана со значаен морбидитет дури и во ерата на IMRT/VMAT и поради тоа не се препорачува. RT на орофаринксот може да се земе во предвид како опција во некои случаи.