

PERCOSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEI TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Dr Vincenzo Ricci – Dr.ssa Teresa Fabozzi

Il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) è la sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni, ambulatoriali e/o di ricovero, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per le neoplasie del distretto testa-collo.

Il PDTA ospedaliero delle “Neoplasie Testa-Collo” si pone i seguenti obiettivi:

- assicurare una continuità assistenziale, efficiente ed efficace, in coerenza con le linee guida regionali, nazionali e internazionali basate sulle prove di evidenza e in sintonia con le più recenti acquisizioni della ricerca scientifica;
- ottimizzare le reti di servizi esistenti e condividere gli standard professionali e organizzativi favorendo la tempestività nella diagnosi, nella terapia e nell’accesso al supporto psico-sociale;
- migliorare l’approccio al paziente sotto l’aspetto comunicativo per garantire un flusso omogeneo di informazioni mettendo i bisogni del paziente al centro dell’attenzione;
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate.

RISORSE DISPONIBILI

Gruppo Oncologico Multidisciplinare composto da medici appartenenti alle seguenti discipline :

1. Oncologia
2. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
3. Chirurgia Maxillo-Facciale
4. Neuroradiologia
5. Radioterapia
6. Anatomia Patologica
7. Dietologia
8. Cure Palliative
9. Terapia Antalgica

Durante la discussione multidisciplinare si prende visione degli esami strumentali di stadiazione eseguiti dal paziente e si prendono decisioni sulle possibilità curative o palliative degli eventuali trattamenti sulla base dello stato di malattia, età e comorbidità. La decisione terapeutica viene presa in occasione della riunione GOM non appena disponibile la diagnosi istologica, e condivisa con il paziente durante la riunione collegiale oppure in separata sede mediante prenotazione, da parte del case-manager, di visita specialistica ambulatoriale.

Il paziente può essere nuovamente rivalutato e possono essere fornite indicazioni per approfondimenti diagnostici mediante ulteriori accertamenti, effettuabili tramite il GOM anche a seconda della sede di insorgenza della neoplasia. Vengono inoltre ridiscussi i casi dopo trattamento chirurgico, radioterapico o chemioterapico. In taluni casi è possibile che il paziente sia presente alla riunione GOM contattato dal case manager.

Il corretto inquadramento diagnostico della malattia consente di definirne la classificazione sulla base dei criteri stabili dalla TNM classification (UICC/AICC 8° edizione)

CARCINOMA DEL CAVO ORALE

A livello del cavo orale si riconoscono le seguenti sottosedì: labbro inferiore e superiore, gengive inferiore e superiore, pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori), guance, trigono retromolare e palato duro. Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica,

generalmente completata dalla fibroscopia delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, della diagnostica per immagini, in cui la MRI (Risonanza Magnetica) ha un ruolo predominante, della TC torace con mdc se clinicamente indicato e della PET per gli stadi III (selezionati) e IV, del bilancio nutrizionale e di eventuali altri esami sulla base delle indicazioni cliniche.

Per la peculiarità della sede anatomica la stadiazione della malattia deve essere completata da una visita odontoiatrica con ortopantomografia per eventuale bonifica dentaria e valutazione del paziente per eventuale posizionamento di una PEG.

Per quanto riguarda il trattamento, la chirurgia e la radioterapia (RT) sono le due modalità principali, usate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate dalla chemioterapia (CT).

La RT adiuvante deve essere iniziata entro massimo 7 settimane dall'intervento chirurgico.

Generalmente in tutte le neoplasie del distretto testa-collo la rivalutazione strumentale deve essere effettuata dopo almeno 7-8 settimane dal termine del trattamento integrato CT/RT.

- Per il trattamento di tumori T1 e T2 "piccoli" (< 3 cm) la chirurgia, quando non comporti conseguenze funzionali significative, rimane il trattamento di scelta.
- Nel caso di T2 > 3 cm il trattamento di scelta rimane quello chirurgico, ma andrà prevista, fin dall'inizio della programmazione terapeutica, l'associazione con RT adiuvante, con o senza CT.
- Nei casi di T avanzato operabile (T3 e T4) la chirurgia resta il trattamento di elezione, seguita da RT con o senza CT concomitante a seconda dei fattori di rischio.
- Nelle neoplasie avanzate non operabili il trattamento di scelta è la terapia concomitante RT-CT, se le condizioni del paziente lo consentono.
- Il trattamento del collo N0 deve tenere conto di fattori legati al T primitivo (sede, profondità di invasione < o > di 3-4 mm), al paziente (accesso al follow up) e alla modalità di trattamento scelta per il T primitivo. La tecnica del linfonodo sentinella, da alcuni considerata utile per personalizzare l'estensione di una neck-dissection (ND) profilattica, non è ancora standardizzata e deve essere considerata sperimentale.
- Nei casi N+ è necessaria una ND che comprenda i livelli dal I a V (evitabile quest'ultimo se le metastasi non coinvolgono i livelli III e IV). Se il T è operabile in monoblocco con N può essere utilizzata la chirurgia (radical neck dissection eventualmente modificata), seguita da RT esclusiva o trattamento concomitante.

CARCINOMI DELL'OROFARINGE

A livello dell'orofaringe si riconoscono le seguenti sottosedì: base lingua (1/3 posteriore lingua, che comprende la plica faringo-epiglottica e la plica glosso-epiglottica), palato molle, tonsilla palatina e parete faringea posteriore e laterale.

Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, completata dalla fibroscopia delle vie aero-digestive superiori, della biopsia (eventualmente in narcosi), della diagnostica per immagini, in cui la MRI ha un ruolo predominante, dalla PET o TC torace con mdc per gli stadi avanzati, dal bilancio nutrizionale e da eventuali altri esami se clinicamente indicati. La visita odontoiatrica può essere utile se finalizzata a un'eventuale bonifica dentaria ai fini dell'irradiazione. E' raccomandabile la determinazione di HPV (p16), utile ai fini prognostici e predittivi di risposta. La presenza di HPV in immunoistochimica è fortemente predittiva della presenza di HPV nel tumore; l'analisi di mRNA può essere utile nei casi dubbi.

Per quanto riguarda il trattamento, la chirurgia e la RT sono le due modalità principali, usate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate dalla CT.

- Per le lesioni più piccole (T1) sono possibili interventi chirurgici limitati.
- Nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a conseguenze funzionali che dipendono dalla sede del T.

- Nelle lesioni a sede laterale (loggia tonsillare, ponte amigdaloglossale), le demolizioni prevedono in genere accessi transmandibolari e fasi ricostruttive talvolta complesse, con possibili conseguenze estetiche e funzionali su masticazione e deglutizione.
- Nelle sedi posteriori mediane (base lingua, vallecule glosso-epiglottiche) il frequente coinvolgimento di strutture laringee può comportare interventi di laringectomia parziale, subtotale o totale, con conseguenti disturbi della funzione deglutitoria e fonatoria. Nella maggior parte dei casi si rende necessaria la ND, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane.
- Nei T1-T2 può essere presa in considerazione la RT, che è la terapia di elezione nei tumori della parete posteriore.
- Negli stadi più avanzati la RT, associata alla CT, mantiene un ruolo come preservazione d'organo. La RT post-operatoria associata a CT è indicata nei casi ad alto rischio di ricaduta dopo l'intervento.

CARCINOMI DELL' IPOFARINGE

A livello dell'ipofaringe si riconoscono 3 sottosedi: seni piriformi, parete posteriore e area retrocricoidale. Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, completata dalla fibroscopia delle vie aereo-digestive superiori, della biopsia in narcosi, della diagnostica per immagini (MRI, TC collo e torace), dalla PET per gli stadi avanzati, dal bilancio nutrizionale. Poiché non sono infrequenti le lesioni sincrone a carico delle vie digestive superiori, è indicato completare la stadiazione eseguendo una valutazione endoscopica dell'esofago (esofagoscopia con tubo rigido o con fibroscopio). Altri esami e accertamenti, come la valutazione di fonazione e deglutizione, devono essere presi in considerazione se clinicamente indicati.

- Per quanto riguarda il trattamento, i risultati ottenuti con chirurgia o RT nelle lesioni iniziali (stadio I e II) sono sovrapponibili, RT si contraddistingue per il minore impatto funzionale.
- Nelle lesioni in stadio III e IV operabili la chirurgia seguita dalla RT, concomitante o meno con la CT a seconda dei fattori di rischio, è il trattamento di scelta. La RT e CT concomitanti possono avere un ruolo in termini di conservazione d'organo, con probabilità di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili alla chirurgia.
- Nelle forme non operabili il trattamento RT/CT è quello di prima scelta.

CARCINOMI DELLA LARINGE

La suddivisione della laringe in 3 regioni, sopraglottica, glottica e sottoglottica, è importante non soltanto dal punto di vista descrittivo, ma soprattutto per le implicazioni diagnostiche e terapeutiche, in relazione in maniera particolare con il diverso pattern di diffusione linfatica di malattia.

Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, cruciale è il ruolo della laringoscopia con fibre ottiche, eventualmente completata in casi selezionati dalla laringostroboscopia per meglio valutare la motilità cordale. Si procede quindi alla biopsia in narcosi, mentre la TC del collo con mdc fornisce informazioni sulla estensione della malattia nelle porzioni intra e paralaryngee. La MRI presenta una sensibilità maggiore nella valutazione dello spazio paraglottico e dell'infiltrazione cartilaginea, pur avendo come limiti gli artefatti da movimento e i tempi di acquisizione. Non sono infrequenti le lesioni sincrone polmonari, per cui è indicato completare lo studio con una TC del torace.

- Per quanto riguarda il trattamento, in linea generale le lesioni in stadio iniziale (stadio I e II) possono essere trattate con chirurgia o RT;
- Negli stadi avanzati la chirurgia prevede la laringectomia totale e la CT/RT, preceduta da eventuale CT di induzione, può rappresentare un'alternativa per la preservazione d'organo, con l'eccezione dei casi di invasione massiva della cartilagine tiroidea o della base della lingua > 1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta il trattamento di scelta. In molti casi vi è indicazione, in presenza di fattori di rischio, alla RT post-operatoria.

- **LARINGE SOPRAGLOTTICA** : le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa con RT. Nei casi di insuccesso con RT, il recupero chirurgico può essere ancora conservativo, se indicato. In caso di margini R1 è preferibile una radicalizzazione chirurgica, se con ragionevole certezza di radicalità, e in alternativa RT. In caso di margini “close” è indicato un follow up stretto o in alternativa una RT postoperatoria. Nei tumori avanzati l’indicazione è chirurgica (subtotale nei T3, totale nei T4) seguita da RT. Si può ricorrere a trattamento CT/RT e riservare la chirurgia al salvataggio dei fallimenti. In caso di malattie non operabili per patologie concomitanti o non resecabili, o in caso di rifiuto del paziente, la CT/RT o la RT restano l’unica possibilità di terapia. In quei pazienti in cui potrebbe essere indicata una chirurgia conservativa, ma in cui è preventivabile un successivo trattamento CT/RT adiuvante, si dovrebbe considerare una strategia di preservazione d’organo per il rischio di sequele funzionali tardive post-operatorie. La laringectomia totale è indicata in sostituzione della ricostruttiva in quei pazienti per i quali si preveda, considerate le condizioni generali, l’età ed il grado di collaborazione, l’impossibilità di una riabilitazione deglutitoria
- **LARINGE GLOTTICA** : radioterapia esclusiva e chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La cordectomia endoscopica laser è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II anche quando la neoplasia si estenda alla commessura anteriore senza infiltrazione profonda (tumore cordo-commissurale), quando essa sia estesa alla regione sovraglottica o a quella ipoglottica non oltre i 5 mm; la radioterapia è efficace se vi è un interessamento della commessura anteriore (tumore commissurale primario) o della laringe sottoglottica oltre i 5 mm. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre in caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o nuova chirurgia. I tumori avanzati della laringe glottica possono essere trattati con chirurgia (laringectomia subtotale nei T3, totale nei T4) + RT o CT/RT postoperatoria. E’ possibile ricorrere al trattamento CT/RT e limitare la chirurgia al fallimento dei trattamenti.
- **LARINGE SOTTOGLOTTICA** : la RT è indicata negli stadi I e II, mentre negli stadi avanzati è indicato il trattamento chirurgico + RT postoperatoria. Nei tumori T3N0 può essere utilizzata una strategia di preservazione d’organo con CT/RT.

CARCINOMI DEL RINOFARINGE

Dal punto di vista istopatologico, sono comprese solo le forme derivanti dall’epitelio mucoso squamocellulare: carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato), carcinoma spinocellulare cheratinizzante, carcinoma spinocellulare basaloide. Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, completata dalla fibroscopia anche con metodica di enhancement ottico quali sistemi NBI e PIET delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, della diagnostica per immagini (MRI e/o TC), dalla PET negli stadi avanzati, dal bilancio nutrizionale, dalla visita odontoiatrica. Va preso in considerazione il dosaggio sierico del DNA per l’ Epstein Barr Virus (EBV) utile ai fini prognostici e predittivi di risposta.

- La radioterapia (IMRT) è il trattamento di scelta con potenzialità curative per tutti gli stadi di malattia. La chirurgia è limitata al ruolo di salvataggio in caso di residui linfonodali, o in caso di recidive.
- Negli stadi I è indicato il solo trattamento radiante;
- Negli stadi II studi recenti hanno dimostrato un beneficio a favore del trattamento CT/RT rispetto alla sola RT;
- Negli stadi III e IV a-b il trattamento è CT/RT. In caso di risposta parziale su N è indicata la ripresa chirurgica mediante neck dissection.

CARCINOMI DELLE CAVITA’ NASALI E DEI SENI PARANASALI

Dal punto di vista istopatologico i tumori più frequenti sono quelli di derivazione epiteliale. Fanno parte di questo gruppo i carcinomi squamocellulari, il carcinoma linfoepiteliale, l’adenocarcinoma di tipo intestinale (ITAC) il carcinoma indifferenziato, il carcinoma delle ghiandole salivari e i carcinomi neuroendocrini.

Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, è necessaria una visita clinica ORL, completata dalla fibroscopia, anche con metodica di enhancement ottico quali sistemi NBI e PIET, dalla biopsia, dalla diagnostica per immagini (MRI e/o TC) e dall’RX torace, o dalla TC torace se clinicamente indicato. Nelle forme più aggressive è consigliata una stadiazione mediante PET-TC.

- Negli stadi iniziali il trattamento chirurgico per via endoscopica rappresenta la prima scelta. L’estensione della resezione può arrivare al basicranio ed estendersi sino alle meningi ed a parte del tessuto cerebrale della fossa cranica anteriore (es. bulbo olfattivo). L’approccio chirurgico al basicranio per i tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali viene eseguito da una equipe chirurgica composta da otorinolaringoiatra e neurochirurgo.
- Nei pazienti non operabili e nelle neoplasie non resecabili la RT è il trattamento di scelta, mantenendo un potenziale curativo. La CT ha un ruolo potenziale, specie se utilizzata in concomitanza con RT.
- La RT post-operatoria trova indicazione in presenza di fattori di rischio: margini positivi o “close”, tumore avanzato (T3, T4). In considerazione dell’elevato rischio di recidiva, la RT trova indicazione sempre dopo chirurgia per tumori del seno etmoidale

CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

I tumori delle ghiandole salivari sono caratterizzati da una ampia eterogeneità istologica, e sono classificati in base al grado di aggressività, considerando ad alto grado il carcinoma adenoideocistico, il mucoepidermoide ad alto grado, l’adenocarcinoma, il salivary duct, l’oncocitico, il carcinoma ex-adenoma pleomorfo invasivo, il sarcomatoide, il carcinoma spinocellulare, il carcinoma a piccole cellule, il carcinoma a grandi cellule ed il carcinoma linfoepiteliale.

Per il primo inquadramento diagnostico, l’ecografia è l’esame di prima scelta, associata ad un’ agobiopsia. TC e MRI sono esami complementari per estendere la stadiazione. Nelle forme più aggressive è consigliata una stadiazione mediante PET-TC.

- Il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Nei T1 – T2 è indicata una parotidectomia esofacciale o totale con preservazione del VII paio nervo cranico o una scialoadenectomia della ghiandola sottomandibolare. Nei tumori ad alto grado o profondi della ghiandola parotide è indicata una parotidectomia totale con preservazione del VII nc. Se è presente un’ infiltrazione macroscopica del nervo, il VII nc va sacrificato. Possono essere necessarie resezioni ossee (osso temporale, mandibola). Una ND selettiva o un trattamento RT va eseguito in caso di tumori ad alto grado o con diametro maggiore o uguale a 4 cm. La RT post-operatoria trova indicazione in caso di tumori del lobo profondo, lesioni avanzate, R1 o R2 dopo chirurgia, tumori G3-G4, infiltrazione ossea o connettivale, diffusione perineurale, metastasi linfonodali, rottura capsulare, exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia.
- I T1-T2 a istotipo favorevole sono trattati con la sola chirurgia.
- Nel carcinomi adenoideo-cistico e duttale è raccomandata la RT post-operatoria indipendentemente dallo stadio.
- La RT esclusiva può essere indicata in caso di lesioni non resecabili o, a scopo palliativo, in caso di metastasi a distanza.
- In caso di malattia recidivata o comparsa di metastasi vanno prese ancora in considerazione la chirurgia e la RT.
- Per le situazioni non suscettibili di trattamento chirurgico o RT può essere presa in considerazione la CT, che andrebbe utilizzata soltanto in caso di franca progressione o nei pazienti sintomatici.

METASTASI LINFONODALI CERVICALI DA SEDE PRIMITIVA IGNOTA

In un paziente che si presenti con un linfadenopatia cervicale il primo accertamento richiesto è una visita specialistica ORL, che preveda l’esame di tutte le vie aero-digestive superiori con fibroscopia, anche con metodica di enhancement ottico quali sistemi NBI e PIET, l’analisi della cute e degli annessi cutanei della testa e del collo, oltre ad un’attenta raccolta anamnestica. Può essere utile associare una valutazione ematologica.

In caso di negatività di tutte le precedenti valutazioni, si dovrà procedere a un agoaspirato con ago sottile sotto guida ecografica (FNAB), eventualmente ripetibile in caso di risultati non dirimenti.

In caso di diagnosi di metastasi da carcinoma squamocellulare si procederà con una TC-PET, e a successive biopsie mirate. L'esecuzione di TC o MRI testa-collo-torace completa la stadiazione della malattia. Ulteriori indagini potranno essere richieste sulla base degli esiti del percorso diagnostico (FBS, EGDS). In casi selezionati, per orientare la strategia terapeutica, è raccomandata la ricerca dei marcatori HPV e EBV sull'adenopatia metastatica. Altri esami (fibrobroncoscopia, EGDS) possono essere effettuati se clinicamente indicati.

In linea generale, in caso di metastasi da carcinoma squamoso l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da RT con o senza CT in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da RT con o senza CT, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo con parotidectomia se clinicamente indicato + RT postoperatoria. Se viene eseguita una dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare), la RT postoperatoria può essere omessa, se è possibile un follow up intensivo, e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di stadi avanzati di N la RT postoperatoria è obbligatoria, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato.

L'evidenza di marcatori virali nelle metastasi può indirizzare a limitare il campo di irradiazione postoperatoria (HPV + = orofaringe, EBV + = rinofaringe).

LINEE GUIDA TERAPIA SISTEMICA “NCCN”



NCCN Guidelines Version 1.2024 Head and Neck Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Oral Cavity [including mucosal lip], Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, and Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy). Next-generation sequencing (NGS) genomic profiling, including testing for combined positive score (CPS), may be considered to guide patient treatment options, including clinical trials.
- The preferred chemoradiotherapy approach for fit patients with locally advanced disease remains concurrent cisplatin and radiotherapy.
- Cisplatin-based induction chemotherapy can be used, followed by radiation-based locoregional treatment (ie, sequential chemoRT). However, an improvement in overall survival with the incorporation of induction chemotherapy compared to proceeding directly to state-of-the-art concurrent chemoRT (cisplatin preferred, category 1) has not been established in randomized studies.
- Cisplatin-based induction chemotherapy followed by high-dose, every-3-week cisplatin chemoradiotherapy is associated with toxicity concerns.^{1,2}
- After induction chemotherapy, multiple options can be used for the radiation-based portion of therapy, including radiotherapy alone, particularly for patients with CR after induction chemotherapy.

Primary Systemic Therapy + Concurrent RT
Preferred Regimens • High-dose cisplatin (category 1)^{3,4} • Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{5,6} Other Recommended Regimens • Weekly cisplatin (40 mg/m²)^{7,8} • Carboplatin/paclitaxel (category 2B)⁹ Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • 5-FU/hydroxyurea (category 2B)¹¹ • Cetuximab (category 2B)¹² • Cisplatin/infusional 5-FU (category 2B)¹³ • Cisplatin/paclitaxel (category 2B)¹¹ Select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): • Carboplatin/etoposide ± concurrent RT¹⁴ • Cisplatin/etoposide ± concurrent RT^{14,15} • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine¹⁶ (followed by RT-based treatment) (category 2B)

Induction ⁹ /Sequential Systemic Therapy
Preferred Regimens • Docetaxel/cisplatin/5-FU¹⁷⁻²⁰ (category 1 if induction is chosen) Other Recommended Regimens • Paclitaxel/cisplatin/infusional 5-FU²¹ Useful in Certain Circumstances • Carboplatin/paclitaxel/cetuximab²² (category 2B) For Newly Diagnosed T3, T4a Ethmoid Sinus Tumor • Etoposide/cisplatin (category 2B) • Docetaxel/cisplatin/fluorouracil (category 2B).
Systemic Therapy/RT Following Induction Therapy, or Combination Chemotherapy for Recurrent/Persistent Disease ^{4,23,24}
Preferred Regimens • Weekly carboplatin + concurrent RT • Weekly cisplatin (category 2B) + concurrent RT Useful in Certain Circumstances Regimens • Weekly cetuximab + concurrent RT

Postoperative Systemic Therapy/RT
Preferred Regimens • Cisplatin (category 1 for high-risk^b non-oropharyngeal cancers)²⁵⁻³⁰ Other Recommended Regimens • None Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • Docetaxel/cetuximab (category 2B)³¹ (if cisplatin ineligible and extranodal extension and/or positive margins)

[Regimens for Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease](#)



NCCN Guidelines Version 1.2024 Head and Neck Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Oral Cavity [including mucosal lip], Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, and Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)	Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)
First-Line^c • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,32} • Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥1)^{c,32} (category 1) Subsequent-Line (if not previously used) • Nivolumab³³ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) • Pembrolizumab³⁴⁻³⁶ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1)	Combination Regimens • Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁷ (category 1) • Cisplatin/cetuximab³⁸ • Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁹ or paclitaxel⁴⁰ • Cisplatin/5-FU^{40,41} • Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab⁴² • Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴³ • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel^{32,39} • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel^{32,40,44} Single Agents • Cisplatin^{38,45} • Carboplatin⁴⁶ • Paclitaxel⁴⁷ • Docetaxel^{48,49} • 5-FU⁴⁵ • Methotrexate^{41,50} • Cetuximab^{51,52} • Capecitabine⁵³ • Afatinib⁵⁴ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B)	• Squamous cell carcinoma ▶ Cetuximab/nivolumab⁵⁵ ▶ Cetuximab/pembrolizumab⁵⁶ • For select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): ▶ Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁵ ▶ Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B)¹⁶ • Paclitaxel/cetuximab⁵⁷ • Docetaxel/cetuximab (category 2B)⁴² • Pembrolizumab (for MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb] tumors)⁵⁸ • Cisplatin/pemetrexed (for PS 0–1) (category 2B)⁵⁹ • Gemcitabine/paclitaxel (category 2B)⁶⁰ • Nivolumab/ipilimumab (CPS ≥20 and first-line only) (category 2B)⁶¹

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS^a

• The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, performance status [PS], goals of therapy).

Induction ^b /Sequential Systemic Therapy	
Preferred Regimens - Gemcitabine/cisplatin (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)¹ - Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴ Other Recommended Regimens - Cisplatin/5-FU⁵ - Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶ - Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin⁸	
Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy	
Preferred Regimens - Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,9} Other Recommended Regimens - Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹⁰ - Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy^{c,11} - Cisplatin + RT followed by capecitabine (for T4,N1–3 or any T,N2–3) (category 2B)¹² Useful in Certain Circumstances - If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative: - Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,13}	
Reirradiation + Concurrent Systemic Therapy	
Platinum-based regimens (eg, cisplatin, or carboplatin only if cisplatin ineligible/intolerant)^{14,15}	

^a The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.

^b The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site (see disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#)).

^c Use of cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy is a category 2B recommendation for stage T3–4,N1–3,M0 or any T,N2–3,M0 disease; it is a category 2A recommendation for all other stages when indicated.

^d If not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line therapy as other recommended regimens.

Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)

Preferred Regimens First-Line^d - Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{16,17} - Cisplatin/gemcitabine + PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{18,19} Other Recommended Regimens First-Line^d - Combination Therapy - Cisplatin/5-FU^{20,21} - Cisplatin or carboplatin/docetaxel²² or paclitaxel²⁰ - Carboplatin/cetuximab²³ - Gemcitabine/carboplatin¹ - Single Agents - Cisplatin^{24,25} - Carboplatin²⁶ - Paclitaxel²⁷ - Docetaxel^{28,29} 5-FU²⁵ - Methotrexate^{21,30} - Gemcitabine³¹ - Capecitabine³² Subsequent-Line - Immunotherapy - Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{33,34} - Pembrolizumab if previously treated, PD-L1–positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁵	
Useful in Certain Circumstances Subsequent-Line Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶	

SYSTEMIC THERAPY FOR SALIVARY GLAND TUMORS

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Salivary Gland Tumors (with no surgery or RT option)	
• The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).	
Preferred Regimens None	
Other Recommended Regimens - Cisplatin/vinorelbine¹ - Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide² (category 2B) - Paclitaxel (category 2A for non-adenoid cystic carcinoma [ACC]; category 2B for ACC)³ - Carboplatin/paclitaxel^{4,5} - Carboplatin/gemcitabine⁶	Useful in Certain Circumstances - Androgen receptor (AR) therapy for AR+ tumors - Leuprolide⁷ - Bicalutamide⁸ - Abiraterone⁹ - Goserelin (category 2B)^{10,11,12} <i>NTRK</i> therapy for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors - Larotrectinib^{13,14} - Entrectinib¹⁵ - HER2-targeted therapy for HER2+ tumors^a - Trastuzumab^{b,16} - Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)¹⁷ - Trastuzumab/pertuzumab^{b,18} - Docetaxel/trastuzumab^{b,19} - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁰ - Sorafenib (category 2B)²¹ - Axitinib (category 2B)²² - Axitinib + avelumab for ACC (category 2B)²³ - Lenvatinib for ACC (category 2B)²⁴ - Pembrolizumab (for microsatellite instability-high [MSI-H], mismatch repair deficient [dMMR], TMB-H [≥10 mut/Mb] tumors)²⁵ - Dabrafenib/trametinib for <i>BRAF</i> V600E-positive tumors²⁶ - Selpercatinib for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors²⁷