



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika otorinolaryngologická

Lenka Cimalová

**Frekvence multiplicitních nádorů hlavy a krku na
pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do
roku 2009**

*Frequency of multiple head and neck tumors on
department of otorhinolaryngology of FNKV hospital
from 1984 to 2009*

Diplomová práce s preventivním zaměřením

Praha, červenec 2010

Autor práce: Lenka Cimalová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor

Vedoucí práce: **MUDr. Dr. med. Aleš Čoček, Ph. D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika otorinolaryngologická FNKV**

Datum a rok obhajoby: 3. září 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 12. srpna 2010

Lenka Cimalová

Obsah

OBSAH	4
ÚVOD	6
1. NÁDORY HLAVY A KRKU – SPOLEČNÁ CHARAKTERISTIKA	7
1.1 PROCES KANCEROGENEZE.....	8
1.1.1 <i>Etapy postupné maligní transformace</i>	8
1.1.2 <i>Kancerogenní faktory</i>	8
1.1.3 <i>Genetické vlivy</i>	9
1.2 RIZIKOVÉ FAKTORY NÁDORŮ HLAVY A KRKU	9
1.3 NEJČASTĚJŠÍ PŘÍZNAKY	10
1.4 DIAGNOSTIKA A STAGING	12
1.5 LÉČEBNÉ MOŽNOSTI.....	12
1.6 MOŽNOSTI PREVENCE NÁDORŮ HLAVY A KRKU	13
1.6.1 <i>Primární prevence</i>	13
1.6.2 <i>Sekundární prevence</i>	14
1.6.3 <i>Terciární prevence</i>	14
1.6.4 <i>Evropský kodex proti zhoubným nádorům</i>	14
2. PŘEHLED SPECIÁLNÍCH NOZOLOGICKÝCH JEDNOTEK A JEJICH FREKVENCE VÝSKYTU NA ORL KLINICE FNKV	16
2.1 NÁDORY OBLIČEJOVÉ ČÁSTI C00 – C06.....	19
2.1.1 <i>Zhoubný novotvar rtu - C00</i>	19
2.1.2 <i>Nádory dutiny ústní - C01 – C06</i>	19
2.2 NÁDORY SLINNÝCH ŽLÁZ - C07, C08.....	20
2.3 NÁDORY HLTANU A TONSILY - C09 – C13.....	20
2.3.1 <i>Zhoubný novotvar tonsily C09</i>	21
2.3.2 <i>Zhoubný novotvar ústní části hltanu – orofaryngu C10</i>	21
2.3.3 <i>Zhoubný novotvar nosohltanu – nazofaryngu C11</i>	21
2.3.4 <i>Zhoubný novotvar pyřiformního sinu C12</i>	21
2.3.5 <i>Zhoubný novotvar hypofaryngu C13</i>	22
2.4 ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU – KRČNÍ ČÁST C15.0.....	22
2.5 ZHOUBNÝ NOVOTVAR DUTINY NOSNÍ A PARANASÁLNÍCH SINŮ C31	22
2.6 ZHOUBNÝ NOVOTVAR HRTANU C32.....	23
2.7 NÁDORY KŮŽE OBLIČEJE, HLAVY A KRKU – C43, C44.....	24
2.8 ZHOUBNÉ NOVOTVARY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY C73	27
2.9 MALIGNÍ LYMFOMY,	28
3. MULTICLIPTNÍ NÁDORY HLAVY A KRKU	29
3.1 VZNIK MULTICLIPTNÍCH NÁDORŮ	29
3.1.1 <i>Genetické aspekty</i>	29
3.1.2 <i>Důkazy společného klonálního původu</i>	30
3.1.3 <i>Vliv léčby</i>	30
3.1.4 <i>Ovlivnění stejnými rizikovými faktory</i>	30
3.1.5 <i>Klinické důsledky</i>	31
3.2 STUDIE FREKVENCE MULTICLIPTNÍCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU NA PRACOVÍŠTI ORL KLINIKY FNKV OD ROKU 1984 DO ROKU 2009	31
3.2.1 <i>Metodika</i>	31
3.2.2 <i>Výsledky studie ve FNKV</i>	31
3.2.3 <i>Diskuze k výsledkům studie</i>	34
ZÁVĚR	35
SOUHRN	36
SUMMARY	37

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK	41
SEZNAM PŘÍLOH	41
PŘÍLOHY	42

Úvod

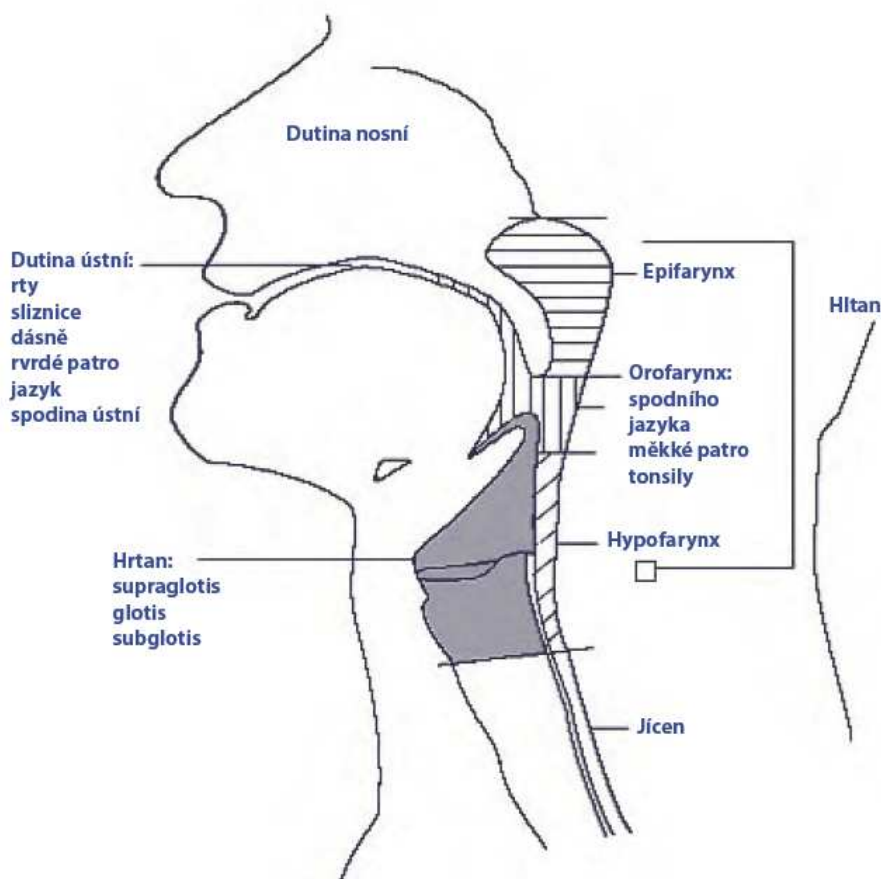
Téma své diplomové práce „Frekvence multiciplitních nádorů hlavy a krku na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009“ jsem si vybrala na základě svého zájmu o otorinolaryngologickou a onkologickou problematiku. V České republice představují nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinu všech úmrtí. Nádory hlavy a krku tvoří souhrnně asi 5% ze všech zhoubných novotvarů a jejich incidence stoupá. Následné primární novotvary se v České republice vyskytují u 8,4% onkologicky nemocných, průměrná doba mezi primárním a následným onemocněním je 6 let u mužů a 6,6 roku u žen a nejvyšší kumulativní výskyt je ve věku 50-69 lety (1).

Ve své práci jsem se kladla důraz na preventivní opatření proti vzniku jednotlivých nádorů. Chtěla jsem upozornit na vysokou incidenci duplicitních a multiciplitních nádorů v ORL oblasti a nutnost přistupovat aktivně k detekci sekundárně primárních malignit. Následné malignity mají zásadní vliv na prognózu a dlouhodobé přežívání pacientů.

Práci jsem rozdělila do 3 hlavních částí. V první části jsem se věnovala společným znakům, rizikovým faktorům vzniku nádorů hlavy a krku, etiopatogenezi kancerogeneze a základním diagnostickým a terapeutickým metodám. V druhé části se věnuji vymezení pojmu „zhoubné novotvary hlavy a krku“ a jiných nosologických jednotek této oblasti. Pro úzký vztah k topické lokalizaci jsem si do své studie zahrнула nejen zhoubné novotvary rtu, dutiny ústní a hltanu (C00 – C14) ale i jiné malignity jako například zhoubné novotvary štítné žlázy (C73), zhoubný melanom kůže obličeje a krku a jiné. Ve třetí části jsem se zaměřila na zhodnocení frekvencí jednotlivých duplicitních a multiplicitních nádorů hlavy a krku s upozorněním na teorie vzniku primárně sekundárních nádorů.

1. Nádory hlavy a krku – společná charakteristika

Společným rysem nádorů ORL oblasti je jejich histologická skladba (90-95% tvoří dlaždicobuněčné karcinomy s různým stupněm diference) a tendence k lokálnímu šíření s časným vznikem lokoregionálních metastáz. Metastázy v regionálních uzlinách bývají u 50 - 80% nemocných zjišťovány již v období diagnózy. Naproti tomu vzdálené metastázy jsou poměrně vzácné (u 10 – 12% nemocných) a vyskytují se převážně v plicích. Částečně společné jsou i rizikové faktory. Pro nádory hlavy a krku byla vyslovena teorie o zvýšené vnímavosti této oblasti ke karcinogenním podnětům (field cancerization, condemned-mucosa syndrom). Relativně častý výskyt nových primárních ložisek se zdá být v souladu s touto teorií (2).



Obrázek č. 1: Schématicovaná anatomie ORL oblasti

1.1 Proces kancerogeneze

Nádorová onemocnění lze charakterizovat jako neregulovaný růst buněk o autoimunitní povaze buněčné proliferace spojený s poruchou kontrolních mechanismů a s alterací buněčné diferenciaci. Nekontrolovatelný růst vede ke zvětšení takto postižené tkáně, která může stlačovat okolní struktury, nebo postupné invazi do okolních struktur a k metastazování (2).

1.1.1 Etapy postupné maligní transformace

Maligní transformace probíhá obecně v 5 základních etapách, kdy iniciálním faktorem mohou být nejrůznější kancerogenní faktory:

Iniciace: zahájení procesu účinkem zevních či vnitřních faktorů, kdy dochází ke genetické poruše, která může zůstat řadu let bez funkčních důsledků.

Promoce: spoluúčast dalších podnětů, při kterém se objevují poruchy diferenciaci a v klinickém obraze nacházíme tzv. karcinom in situ. V tomto období existuje ještě možnost zastavení abnormálního vývoje.

Konverze či transformace: mění se zásadním způsobem fenotyp buněk a vzniká maligní klon.

Progrese: transformované buňky ztrácejí schopnost odpovědi na regulační mechanismy a dochází k lokálnímu nárůstu nádoru.

Metastazování: šíření nádoru mimo původní ložisko.

1.1.2 Kancerogenní faktory

Kancerogenní faktory jsou faktory zevního prostředí, které hrají důležitou úlohu při vzniku malignit. Jejich společnou vlastností je působení genetických změn, na jejichž podkladě dochází k aktivaci onkogenů nebo inaktivaci antionkogenů (tumor supresorových genů). Onkogeny prostřednictvím svých proteinových produktů (onkoproteinů) působí transformaci buňky. Jedná se o patologicky alterované varianty normálních buněčných genů (protoonkogenů), které za fyziologických okolností kontrolují buněčnou proliferaci a diferenciaci. Jejich produkty jsou tvořeny buď ve zvýšeném množství nebo jsou kvalitativně odlišné a jeví zvýšenou aktivitu. Antionkogeny prostřednictvím svých proteinových produktů omezují buněčnou proliferaci. Ztráta jejich funkce je

důsledkem mutace příslušného genu a projeví se usnadněnou buněčnou transformací. Kromě toho existuje v buňkách systém kontroly replikace a mechanismy opravy DNA, jejichž porucha usnadňuje maligní transformaci (2).

Kancerogenní faktory rozdělujeme na:

Faktory fyzikální: záření (ionizující, ultrafialové), lokální tepelné změny, chronické dráždění, trauma a podobně.

Chemické faktory: kancerogeny ze zevního prostředí: těžké kovy, arsen, azbest, polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v dehtu a tabákovém kouři, přírodní kancerogeny (aflatoxiny) a jiné. Mezi endogenní karcinogeny jsou řazeny především steroidní hormony (estrogeny a androgeny).

Biologické vlivy: viry (HPV a jiné), bakterie a parazité.

1.1.3 Genetické vlivy

Dědičná nádorová onemocnění představují 1 - 5% všech zhoubných nádorů (3), jsou za ně zodpovědné především mutace v supresorových a „opravných“ genech. Existují ve formě autozomálně dominantních, autozomálně recesivních a dědičné konstitucionální chromozomální anomálie.

1.2 Rizikové faktory nádorů hlavy a krku

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je **kouření**, a to nejen kouření cigaret, ale i kouření doutníků, dýmek a žvýkání tabáku. Kouření se považuje za vyvolávající příčinu 20 – 30% všech nádorů. Tabákový kouř totiž obsahuje více než 40 kancerogenních látek, nejen z tabáku ale zejména z cigaretového papíru (2). Za zvláště karcinogenní je považováno kouření marihuany pro vysoký obsah dehtových látek. Dokonce podle American Cancer Society je 85 – 90% malignit hlavy a krku způsobeno tabákovými produkty (5).

Významným promotorem kancerogeneze je také **alkohol**. Zvláště nebezpečná je pak kombinace chronického abúzu alkoholu, především lihovin, a kouření cigaret. Tyto dva rizikové faktory mají multiplikační účinek a podle některých zdrojů zvyšují riziko až 100x oproti skupině osob, která pouze kouří, nebo pouze užívá alkohol (4).

Za kofaktor kancerogeneze se považují **viry**, především se jedná o HSV-1 (herpes simplex virus 1), HPV typ 16, 18 (human papillomavirus) u karcinomu orofaryngu a EBV virus u nasofaryngeálního karcinomu (5).

Dále se může jednat o profesionální vlivy (dřevní prach u truhlářů), karenci vitamínu (především vitamínu A), ionizující záření (karcinom slinných žláz) a UV záření (karcinom dolního rtu) (2).

Mezi příčiny multicentrických nádorů jsou také předpokládána rizika spojená s předcházející radioterapií, chemoterapií, dědičnými predispozicemi a průběžnými komorbiditami (1).

Tabulka č. 1: Přehled nejdůležitějších rizikových faktorů nádorů hlavy a krku (5)

Hlavní rizikové faktory
Věk nad 45 let
Mužské pohlaví
Kouření - cigarety, doutníky, dýmky, marihuana
Alkohol - hlavně lihoviny
Sluneční záření - dlouhodobá expozice
Ionizující záření
Viry - HSV1, HPV, EBV
Špatná výživa a nedostatek vitaminů - hlavně vit. A
Špatná ústní hygiena
Nekvalitní ústní náhrady
Průmyslové prachy- dřevo, kůže textil
Sloučeniny chromu, niklu, azbest, nitrosaminy

1.3 Nejčastější příznaky

Příznaky se vždy odvíjí od lokalizace nádoru, ale zpozornět je třeba v následujících situacích (6):

Nádory oblasti nosu, nosohltanu a vedlejších nosních dutin

- Huhňavost
- Nosní neprůchodnost (zejména jednostranná)
- Krvácení z nosu (zejména jednostranné)
- Zápach z nosu
- Porucha čichu
- Bolest hlavy
- Porucha sluchu (zejména jednostranná)
- Bolesti uší (zejména jednostranná)
- Zduření na krku
- Zduření v obličeji
- Obrny hlavových nervů
- Dvojité vidění
- Zhoršení zraku

Nádory v oblasti tonsil a dolní části nosohltanu

- Bolesti v krku a uších
- Pocit cizího tělesa
- Bolestivost při polykání
- Obtíže při polykání
- Zápach z úst
- Krvácení z dutiny ústní
- Zduření na krku

Nádory hrtanu

- Chrapot
- Dušnost
- Pocit cizího tělesa
- Bolesti v hrtanu
- Polykací obtíže
- Váhový úbytek
- Zduření na krku

Nádory velkých slinných žláz

- Zduření v oblasti slinných žláz (příušní, podjazykové a čelistí)
- Bolestivost v těchto krajinách
- Parestézie nebo obrna lícního nervu

1.4 Diagnostika a staging

Diagnostika vychází z podrobné anamnézy, fyzikálního vyšetření a použití jiných zobrazovacích nebo laboratorních metod. Rozhodující je ale bioptické vyšetření. Určí histopatologický typ nádoru, stupeň diferenciaci (grading) a stupeň vaskularizace, což jsou zároveň prognostické faktory. K nim také patří velikost nádoru (podle TMN klasifikace), věk nemocného a jeho stav výživy (2).

1.5 Léčebné možnosti

Klíčové postavení v léčbě nádorů hlavy a krku zaujímá **chirurgická léčba**, která je první léčebnou modalitou pro počáteční stadia a malé nádory, kde se provádí excize ložiska s bezpečnostním lemem. U velkých nebo pokročilých nádorů využíváme kombinace s dalšími léčebnými metodami (2).

Radioterapie je také velmi účinná u nádorů hlavy a krku. Používá se buď samostatně jako zevní ozáření nebo v kombinaci s ostatními terapeutickými zákroky. Častá je kombinace s chirurgickou léčbou ve formě pooperační (adjuvantní) radioterapie (2),

Chemoterapie má omezený účinek, který vyplývá z omezené citlivosti epidermoidních karcinomů k cytostatické léčbě (za nejúčinnější je považován metotrexát, který má 30% odpověď na monoterapii) (2). V monoterapii se využívá hlavně paliativní chemoterapie. Nejčastěji je používána neoadjuvantní chemoterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie.

Nové možnosti léčby epiteliálních nádorů ORL oblasti představuje **biologická léčba** s využitím monoklonálních protilátek (2).

1.6 Možnosti prevence nádorů hlavy a krku

Narůstající incidence nádorů představuje medicínský i ekonomický problém, proto by měla být prioritní snaha o omezení vzniku nádorů, především ovlivněním primární eventuálně i sekundární prevence.

1.6.1 Primární prevence

Primární prevence má za úkol omezovat příčiny vzniku nádorového onemocnění, a to především omezením rizikových faktorů nebo podporou protektivních faktorů.

Rizikové faktory zevního prostředí jsou: kouření, alkohol, virové infekce, chemické látky a způsob výživy. Boj proti kouření se stal jedním z hlavních preventivních programů.

Tabulka č. 2: Přehled protektivních nutričních faktorů a jejich hlavní zdroje (2)

Látky s předpokládaným protinádorovým účinkem	Mechanismus protinádorového účinku	Hlavní zdroje
Vláknina ligniny pektiny	adsorbce kancerogenů zrychlení pasáže zkrácení tranzitu střevem ovlivnění bakteriální flóry	obilniny, luštěniny ovoce, zelenina celozrnné pečivo
Vitaminy A, D A, E C B2, B6	stimulace diferenciaci antioxidační účinky inhibice tvorby nitrosaminů	zelenina (mrkev) Ovoce ovoce, brambory
Minerály, stopové prvky Ca Se Cu, Mo	antioxidační účinky	mléko, sýry
Flavonoidy	inhibice kovalentní vazby kancerogenu na DNA antioxidační účinky	ovoce, zelenina, zelený čaj červené víno
Benzothiocyany	ovlivnění metabolismu kancerogenů	zelí, brokolice
Kyselina elagová	inhibice topoizomeráz	borůvky, jahody, maliny
Curcumin	ovlivnění metabolismu kys. arachidonové	Okurky
Resvetatrol	detoxikace kancerogenů, inhibice COX	hrozny, víno, burské oříšky
Organosulfáty		česnek, cibule, pažitka
Inhibitory proteáz		cereálie, luštěniny

1.6.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence je založena na vyhledávání a sledování rizikových jedinců nebo skupiny obyvatelstva, ve vyhledávání prekanceróz. K tomu složí důsledné preventivní prohlídky směřující k včasnému odhalení počínajícího nádorového onemocnění. Na sekundární prevenci se podílejí zdravotníci i široká veřejnost.

1.6.3 Terciární prevence

Terciární prevence znamená sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním, která si klade za cíl včasné odhalení relapsu, recidivy nebo sekundární malignity.

1.6.4 Evropský kodex proti zhoubným nádorům

Ve snaze o co nejširší rozšíření informací o možnostech preventivního opatření byl vypracován Evropský kodex proti zhoubným nádorům. Kodex je tvořen souborem deseti doporučení, jejichž dodržováním se může jedinec do určité míry ochránit před nádorovým onemocněním (7):

1. Nekuřte! Kuřáci, přestaňte kouřit co nejdříve a nekuřte v přítomnosti jiných osob. Jste-li nekuřáci, neexperimentujte s kouřením!
2. Pokud pijete alkoholické nápoje ať už pivo, víno nebo lihoviny, omezte jejich spotřebu!
3. Zvyšte svůj denní příjem zeleniny a čerstvého ovoce, jezte často obilniny s vysokým obsahem vlákniny!
4. Chraňte se před nadměrnou tělesnou hmotností, zvyšujte tělesnou aktivitu a omezte příjem tučných jídel!
5. Nevystavujte se nadměrně slunečnímu záření. Vyhněte se přílišnému opalování, vyvolávajícímu popálení kůže, zejména v dětském věku!
6. Dodržujte přísně všechna opatření a bezpečnostní předpisy na pracovištích, zaměřené na zamezení expozice známým kancerogenním látkám!

7. Navštivte lékaře, zjistíte-li zduření (bouli), nehojící se ránu, névus (mateřské znaménko), který změnil barvu, velikost, tvar, anebo zjistíte -li jakékoli abnormální krvácení!

8. Navštivte lékaře, máte-li dlouhodobé zdravotní obtíže, např. přetrvávající kašel, chrapot, změny ve vyprazdňování stolice nebo nevysvětlitelný úbytek hmotnosti!

9. Absolvujte pravidelné gynekologické prohlídky, spojené s odběrem stěrů z děložního krčku!

10. Provádějte pravidelně samovyšetření prsů. Zúčastňujte se organizovaných mamografických screeningových vyšetření (nad 45 let věku)!

Plus poslední bod Masarykova onkologického ústavu: 11. Hemokult nad 50 let věku!

2. Přehled speciálních nozologických jednotek a jejich frekvence výskytu na ORL klinice FNKV

Tabulka č. 3: Frekvence sledovaných primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009 (podrobná MKN klasifikace viz Příloha č.1)

MKN	Nosologická jednotka	Celkem
C00	Zhoubný novotvar rtu	15
C01	Zhoubný novotvar kořene jazyka	89
C02	Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka	86
C03	Zhoubný novotvar dásní – gingivy	12
C04	Zhoubný novotvar ústní spodiny	51
C05	Zhoubný novotvar patra	44
C06	Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst	16
C07	Zhoubný novotvar příušní (parotické) žlázy	76
C08	Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz	17
C09	Zhoubný novotvar mandle – tonzily	220
C10	Zhoubný novotvar ústní části hltanu – orofaryngu	19
C11	Zhoubný novotvar nosohltanu [nazofaryngu]	82
C12	Zhoubný novotvar pyriiformního sinu	19
C13	Zhoubný novotvar hypofaryngu	40
C14	Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu	4
C15.0	Zhoubný novotvar jícnu - krční část	4
C31	Zhoubný novotvar vedlejších dutin	49
C32	Zhoubný novotvar hrtanu	536
C41.0, C41.1	Zhoubný novotvar kostí lebky a obličeje, mandibuly	8
C43.0 - C43.4	Zhoubný melanom kůže obličeje a krku	20
C44.0 - C44.4	Jiný zhoubný novotvar kůže obličeje a krku	80
C47.0	Zhoubný novotvar periferních nervů hlavy, obličeje a krku	4
C49.0	Zhoubný novotvar poj. a měkké tkáně hlavy, obličeje a krku	23
C73	Zhoubný novotvar štítné žlázy	113
C77.0	Sekundární zhoubný novotvar mízních uzlin hlavy a krku	73
	Celkem	1700

Tabulka č. 4: Frekvence sledovaných primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku s jejich procentuálním zastoupením na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009 (všechny zhoubné novotvary se týkají pouze hlavy a krku)

MKN	Nosologická jednotka	Celkem	%
C00	ZN rtu	15	0,88%
C01	ZN kořene jazyka	89	5,24%
C02	ZN jiných částí jazyka	86	5,06%
C03	ZN dásní – gingivy	12	0,71%
C04	ZN ústní spodiny	51	3,00%
C05	ZN patra	44	2,59%
C06	ZN jiných částí úst	16	0,94%
C07	ZN příušní žlázy	76	4,47%
C08	ZN jiných slinných žláz	17	1,00%
C09	ZN mandle – tonzily	220	12,94%
C10	ZN orofaryngu	19	1,12%
C11	ZN nazofaryngu	82	4,82%
C12	ZN pyrifonního sinu	19	1,12%
C13	ZN hypofaryngu	40	2,35%
C14	ZN jiných lokalizací	4	0,24%
C15	ZN jícnu - krční část	4	0,24%
C31	ZN vedlejších dutin	49	2,88%
C32	ZN hrtanu	536	31,53%
C41	ZN kostí lebky	8	0,47%
C43	Melanom kůže	20	1,18%
C44	ZN kůže	80	4,71%
C47	ZN periferních nervů	4	0,24%
C49	ZN měkké tkáně	23	1,35%
C73	ZN štítné žlázy	113	6,65%
C77	ZN mízních uzlin	73	4,29%
	Celkem	1700	100,00%

Tabulka č. 5: Frekvence primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku mužů a žen na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009
(všechny zhoubné novotvary se týkají pouze hlavy a krku)

MKN	Nosologická jednotka	Muži		Ženy		Celkem
		počet	%	počet	%	
C00	ZN rtu	7	46,7%	8	53,3%	15
C01	ZN kořene jazyka	68	76,4%	21	23,6%	89
C02	ZN jiných částí jazyka	65	75,6%	21	24,4%	86
C03	ZN dásní – gingivy	8	66,7%	4	33,3%	12
C04	ZN ústní spodiny	41	80,4%	10	19,6%	51
C05	ZN patra	24	54,5%	20	45,5%	44
C06	ZN jiných částí úst	11	68,8%	5	31,3%	16
C07	ZN příušní žlázy	45	59,2%	31	40,8%	76
C08	ZN jiných slinných žláz	8	47,1%	9	52,9%	17
C09	ZN mandle – tonzily	166	75,5%	54	24,5%	220
C10	ZN orofaryngu	13	68,4%	6	31,6%	19
C11	ZN nazofaryngu	61	74,4%	21	25,6%	82
C12	ZN pyrififormního sinu	18	94,7%	1	5,3%	19
C13	ZN hypofaryngu	38	95,0%	2	5,0%	40
C14	ZN jiných lokalizací	4	100,0%	0	0,0%	4
C15	ZN jícnu - krční část	3	75,0%	1	25,0%	4
C31	ZN vedlejších dutin	26	53,1%	23	46,9%	49
C32	ZN hrtanu	459	85,6%	77	14,4%	536
C41	ZN kostí lebky	4	50,0%	4	50,0%	8
C43	Melanom kůže	14	70,0%	6	30,0%	20
C44	ZN kůže	59	73,8%	21	26,3%	80
C47	ZN periferních nervů	4	100,0%	0	0,0%	4
C49	ZN měkké tkáně	16	69,6%	7	30,4%	23
C73	ZN štítné žlázy	35	31,0%	78	69,0%	113
C77	ZN mízních uzlin	51	69,9%	22	30,1%	73
	Celkem	1248	73,4%	452	26,6%	1700

2.1. Nádory obličejové části C00 – C06

Mezi nádory obličejové části se zahrnují nádory rtů a tváře, nádory dutiny ústní a jazyka. Histologicky se jedná zpravidla o karcinomy. Jako primární nádor se tyto nádory vyskytly na pracovišti FNKV v letech 1984 – 2009 u 313 pacientů, z toho u 89 žen (28,5%) a 224 mužů (71,5%).

2.1.1. Zhoubný novotvar rtu - C00

Jedná se o nejčastější nádor v oblasti dutiny ústní. V 90% je postižen dolní ret, nejvyšší výskyt je u mužů v 6. a 7. dekádě (2). Prezentuje se ve formě exofytické (papilární) nebo endofytické (tuhý ulcerující útvar).

Většinou se vyskytuje ve formě dobře diferencovaného spinocelulárního karcinomu, ale může se objevit i jako bazocelulární karcinom, jejímuž vzniku předchází keratóza nebo leukoplakie.

Hlavním patogenetickým faktorem je UV záření.

2.1.2. Nádory dutiny ústní - C01 – C06

Karcinom dutiny ústní vyrůstá z volné části jazyka, tvářové sliznice, dásňového výběžku, spodiny ústní tvrdého patra a retromolární oblasti a bukoalveolární rýhy. Vyskytuje se po 40. roce častěji u mužů, v poměru 3:1 (2). Mezi rizikové faktory patří kouření a alkohol, ale také individuální genetická vnímavost, karence vitamínu A, viry (HSV1, HPV), nedostatečná hygiena dutiny ústní a dlouhodobá mechanická iritace vadnou denticí. Histologicky nejčastěji jde o dlaždicobuněčný karcinom (3).

C01, C02 Zhoubný novotvar jazyka: se průměrně diagnostikují okolo 60. roku a muži jsou postiženi 3x více než ženy (2). Mohou být infiltrativní nebo exofytické. Hlavním symptomem je bolest. Mají velké riziko časného postižení uzlin a bilaterálního šíření.

C03 Zhoubný novotvar dásně – gingivy: k jejich symptomatice patří bolest zhoršující se při žvýkání, vypadávání zubů a krvácení z dásní.

C04 Zhoubný novotvar ústní spodiny: se vyskytují okolo 60. roku věku, 3 krát častěji u mužů a typicky se prezentují jako velmi bolestivé léze (4).

C05 Zhoubný novotvar patra: zde se jedná o squamózní karcinomy eventuálně nádory malých slinných žláz.

C06 Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst

2.2. Nádory slinných žláz - C07, C08

Na pracovišti FNKV v letech 1984 – 2009 se objevily jako primární nádor u celkem 93 pacientů, z toho 40 žen (43%) a 53 mužů (57%)

Benigní formy:

- Pleiomorfni adenom (tzv. smíšený tumor): je nejčastějším nádorem slinných žláz s maximem výskytu v 4. - 6. dekádě. Růst nádoru je obvykle pomalý, většinou dosahuje velikosti do 6 cm a maligní transformace je poměrně vzácná (8).

- Cystický adenolymfom: se vyskytuje převážně v dolním pólu glandula parotis, za úhlem mandibuly.

- Ostatní typy benigních nádorů slinných žláz jsou poměrně vzácné. Nejvýznamnější jsou: myoepiteliom, adenom z bazálních buněk, kanalikulární adenom.

Maligní formy: se vyskytují převážně jako karcinomy s různým histologickým obrazem. Například se jedná o:

- mukoepidermoidní karcinom
- adenokarcinom
- karcinom z acinárních buněk
- adenoidně cystický karcinom (cylindrom)
- smíšené formy
- nediferencované a dlaždicobuněčné karcinomy

2.3. Nádory hltanu a tonsily - C09 – C13

Karcinomy hltanu představuje druhou nejčastější lokalitu výskytu zhoubných nádorů v ORL oblasti, incidence v ČR se souhrnně pro všechny zhoubné novotvary faryngu udává 3/100 000 (2).

Ve FNKV se v letech 1984 – 2009 objevily jako primární nádory u 380 pacientů – 84 žen (22,1%) a 296 mužů (77,9%).

2.3.1. Zhoubný novotvar tonsily C09

U nádorů tonsil byl prokázán přímý etiologický vztah k HPV viróze. Muži bývají postiženi častěji, klinicky může být němý, zejména bývá lokalizovaný v kryptách tonsily - první příznak může být metastáza v krční uzlině.

2.3.2. Zhoubný novotvar ústní části hltanu – orofaryngu C10

Klinický obraz těchto nádorů bývá nenápadný a necharakteristický, právě proto bývá diagnostikován až v pozdních stádiích, kdy se projeví polykacími obtížemi, poruchou fonace a bolestí.

Orofaryngeální karcinom je častější u mužů a typicky se vyskytuje mezi 50. – 70. rokem života (4).

2.3.3. Zhoubný novotvar nosohltanu – nazofaryngu C11

Karcinomy nazofaryngu se vyskytují ve třech histologických variantách. Je to keratinizující (diferencovaný) dlaždicobuněčný karcinom, nekeratinizující dlaždicobuněčný karcinom a nediferencovaný karcinom, kterému se pro silnou příměs lymfocytů říká lymfoepiteliom (2).

Nejčastěji se jedná o nediferencované nádory, které mohou růst expanzivně nebo infiltrativně, mnohdy infiltruje okolní tkáň. Keratinizující karcinom má největší riziko nekontrolovatelného růstu a nízký potenciál regionálního nebo distančního šíření. Nekeratinizující a nediferencované nádory mají vysokou frekvenci metastazování do regionálních lymfatických uzlin.

Nekeratinizující a nediferencovaný nazofaryngeální karcinom je zhoubný nádor, u něhož se předpokládá etiologická souvislost s infekcí EBV. Vyskytuje se na celém světě, zvláště často v Číně a jihovýchodní Asii (5).

2.3.4. Zhoubný novotvar pyriformního sinu C12

Časná stádia těchto nádorů jsou obtížně diagnostikovatelná, obvykle se projevují až ve fázi, kdy se vyskytnou obtíže s polykáním a bolesti vystřelující do ucha. Více než 70% pacientů má v době diagnózy uzlinové metastázy, často bilaterální.

2.3.5. Zhoubný novotvar hypofaryngu C13

Karcinomy hypofaryngu mají u nás narůstající incidenci, která činí 1,4/100 000. Vyskytují se až 12krát častěji u mužů. Počáteční růst může být asymptomatický, proto se nádor zpravidla diagnostikuje až v pokročilém stádiu. U pokročilého nádoru jsou nejčastějšími příznaky odynofagie, dysfagie nebo otalgie, při prorůstání do laryngu též chrapot (2).

Z patologického hlediska se jedná zejména o squamózní karcinomy. Obecně se chovají agresivně, šíří se lokálně, brzy metastazují do lymfatických uzlin, často bilaterálně, s vysokou frekvencí základních metastáz.

2.4. Zhoubný novotvar jícnu – krční část C15.0

Z benigních epitelových nádorů se může v jícnu vzácněji vyskytnout dlaždicobuněčný papilom. V některých případech může být i mnohočetný, někdy vykazuje známky papilomové infekce. Maligní epitelové nádory jsou zastoupeny především dlaždicovým karcinomem a adenokarcinomem. Dlaždicový karcinom se vyskytuje ve 20% v horní (cervikální) třetině jícnu, zde je riziko prorůstání do průdušnice. Nádor postihuje hlavně starší muže (2).

2.5. Zhoubný novotvar dutiny nosní a paranasálních sinů C31

Nádory v této oblasti jsou vzácné, s incidencí méně než 1/100 000, častější jsou u mužů. Nejčastější jsou malignity maxilárního sinu (2).

Nejčastějším typem nádoru v této oblasti je squamózní karcinom. Většinou je dobře ohraničený a pomalu rostoucí, s malou tendencí metastazovat. V horní části dutiny nosní se vyskytuje také adenokarcinom a esthesioneuroblastom, v paranasálních sinech též adenokarcinom, adenoidně cystický karcinom a mukoepidermoidní karcinom.

Kromě obecných rizikových faktorů se za možné kancerogeny uvádějí i chromáty, nikl, azbest a prach vznikající v dřevozpracovatelském průmyslu a při zpracování kůže, pravděpodobně i chronická sinusitida.

2.6. Zhoubný novotvar hrtanu C32

Více než 90% maligních nádorů laryngu má charakter invazivního dlaždicobuněčného karcinomu. Současně je i nejčastějším nádorem v ORL oblasti ve FNKV se vyskytl jako primární nádor u 536 pacientů, 77 žen (14,4%) a 459 mužů (85,6%), z čehož vyplývá, že v uplynulých letech se nádor vyskytoval přibližně 6x častěji u mužů.

V ČR se popisuje incidence nádorů laryngu 9,5/100 000. Postižení jsou především jedinci starší 50 let s dlouhodobou kuřáckou anamnézou. Jedním z prvních příznaků bývá chrapot.

Podle lokalizace dělíme nádory hrtanu na: glotické, supraglotické a subglotické. Nejčastější jsou v supraglotické a glotické oblasti (8).

Podle způsobu růstu je rozlišován verukózní karcinom a karcinom rostoucí endofytiky. Verukózní varianta spinocelulárního karcinomu nemetastazuje, takže jeho prognóza je velice příznivá. Naopak konvenční squamózní karcinom hrtanu vykazuje zřetelné buněčné atypie, vysokou mitotickou aktivitu a známky infiltrativního růstu. Roste endofyticky a jeho prognóza je horší (9).

Určité rozdíly v prognóze souvisejí i s anatomickou lokalizací nádoru: Karcinomy glotis poměrně pozdě metastazují do regionálních uzlin a metastázy do regionálních uzlin jsou vzácné. Prognóza je nejpříznivější u glotických karcinomů, kde ve stádiu T1 se dosáhne vyléčení až u 90% nemocných. Léčba pokročilejších stádií může zaručit pětileté přežití zhruba u 50% nemocných (2). Subglotický karcinom metastazuje v časných fázích a má podstatně horší prognózu. Špatná prognóza se vyskytuje i u supraglotických karcinomů, které jsou považovány za nejméně příznivé. U těchto nádorů se udává pětileté přežití kolem 60%, v případě uzlinových metastáz pouze 30%.

Léčba se volí podle lokalizace nádoru, podle rozsahu, způsobu růstu (endofytický nebo exofytický), přítomnosti invaze do chrupavky, pohyblivosti hlasivek a celkového stavu nemocného. Jednou z terapeutických metod je radioterapie, která může být kurativní u počínajících nádorů nebo jako adjuvantní u pokročilých nádorů. Rovněž chirurgická léčba může být aplikována u iniciálních i pokročilých forem. Nejčastěji se používá chordektomie a částečná nebo totální resekce hrtanu – laryngektomie, eventuálně i s resekci

paratracheálních uzlin. Chemoterapie má u karcinomu laryngu jen omezené uplatnění.

2.7. Nádory kůže obličeje, hlavy a krku – C43, C44

Nejčastějšími zhoubnými nádory kůže jsou karcinomy. Jejich usnadněná diagnostika je dána povrchovou lokalizací, což souvisí s vysokým procentem vyléčitelnosti (až 97%) (2). Často vznikají na podkladě prekanceróz.

Celkově se na ORL klinice FNKV tyto nádory včetně melanomu vyskytly ve 100 případech – u 27 žen a 73 mužů, ale malé procento těchto nádorů může souviset s disperzí těchto pacientů i na jiná oddělení – klinika chirurgie, plastické chirurgie a dermatologie.

Vznik kožních karcinomů souvisí s genetickými poruchami, které vznikají na účinkem různých kancerogenů. Nejvýznamnějším kancerogenem je UV záření, především v pásmu UVB, dále se může jednat o ionizující záření a papilomatózní infekce (virus HPV). Genetické mutace (hlavně mutace p53) působí poruchy regulačních mechanismů, inhibici apoptózy keratinocytů a posléze jejich klonální expanzi. Náchylnost ke vzniku těchto mutací může být částečně geneticky podmíněná.

Bazocelulární karcinom – bazaliom

Etiologie tohoto nádoru je multifaktoriální, ale mezi nejdůležitější etiologický faktor patří sluneční záření – bazaliom se vyskytuje hlavně u starších mužů v insolačních oblastech, většinou vzniká právě na obličeji. Nádor se vyskytuje velmi často a může být i mnohočetný. Infiltruje a destruuje okolní tkáň, ale nemá tendenci k metastazování.

Bazaliom vychází z bazálních buněk epidermis a z terminálního folikulu. Řada histologických variant tohoto nádoru se biologickým chováním a prognózou neliší.

Obvykle začíná jako čoučkovité zduření, často kryté drobnou krustou, které se postupně zvětšuje v polokulovitý hrbol s teleangiektáziemi na povrchu. Centrum hrbolu může vklesnout nebo se v centru rozpadat. Takto vzniká ulcus rodens – nebolestivý vřed s navalitymi okraji. Sklerodermiformní varianta vypadá jako

plošné hladké ložisko tuhé konzistence. Terapie obvykle spočívá v totální excizi s úzkým lemlem zdravé kůže.

Spinocelulární karcinom – spinaliom

Jedná se o maligní nádor z buněk stratum spinosum kůže. Příčinou může být sluneční záření, některé chemikálie (arsen, dehet) nebo dlouhotrvající zánět, ale může se vyskytovat i bez zjevné příčiny. Vzniká intraepidermálně a postupně přechází v destruktivně rostoucí nádor s tendencí k metastazování, především lymfatickou cestou. Incidence spinaliomu se v České republice odhaduje na 11 případů na 100 000 obyvatel (2).

Spinaliomy jsou nejčastěji lokalizovány na rtu, na vulvě nebo penisu. Klinický obraz záleží na pokročilosti nádoru a jeho formě. Rozlišujeme tyto formy: - difúzně infiltrující: asymptomatické tuhé ložisko s hrboletým povrchem; - ulcerózní: v centru se nádor rozpadá a tvoří se vřed s navalitymi okraji; - exofytická: kdy se jedná o exofytický, rychle rostoucí útvar, který krvácí, rozpadá se a zakládá časné metastázy do regionálních uzlin.

Terapie bývá založena na totální excizi s širokým lemlem zdravé kůže.

Maligní melanom – melanoblastom - C43

Jedná se o neuroektodermální nádor vycházející z melanocytů, který je nejčastěji lokalizován na kůži. K jeho špatné pověsti přispívá malá léčebná ovlivnitelnost a někdy nevypočitatelné klinické chování. Výskyt tohoto nádoru celosvětově dramaticky narůstá, v České republice se hrubá incidence pohybuje přibližně okolo 11,4 případů na 100 000 obyvatel (2). Ale výskyt tohoto nádoru se posunuje do mladších věkových skupin, dnes se setkáváme i s pacienty v prepubertálním věku.

Etiologie není u maligního melanomu známá, ale na jeho vzniku má výrazný podíl ultrafialové záření. Ohrožení jsou především lidé se světlou pletí a světlými vlasy, kteří reagují na oslunění spálením a špatně se opalují. Dále jsou ohroženi lidé s pozitivní anamnézou a s velkým počtem névů (normální počet névů je cca 20 na celém těle).

Příznaky časného melanomu jsou poměrně chudé. Jedná se o výskyt pigmentové léze, u které je možno pozorovat růst, změnu okrajů, změny pigmentace, později může přistoupit svědění. Poměrně pozdním příznakem je krvácení. Velmi pozdním příznakem je tvorba satelitů, zánětlivého lemu, zvětšení lymfatických uzlin nebo intranzitních metastáz (podkožní metastázy mezi primárním ložiskem a regionálními uzlinami). Vzdálené metastázy se mohou objevit kdekoli, ale hlavně v podkoží, lymfatických uzlinách, kůži, plicích, mozku, GIT a játrech. Bývají popsány i pozdní metastázy, například i po 25 letech. Tendence k metastazování a horší prognóza se popisuje u melanomů právě s primární lokalizací v oblasti hlavy a krku.

Klinicko-histologicky se rozlišují následující typy (10):

- lentigo maligna melanom: se vyskytuje především na obličeji starších lidí jako nepravidelně pigmentované ložisko, nepřesně ohraničené, s dobrou prognózou;
- superficiálně se šířící melanom (asi 70% případů melanomů): je nejčastější formou melanomu, vypadá jako nerovnoměrně pigmentové ložisko, nepřesně ohraničené, lehce vyvýšené, na obvodu má zářezy a výběžky, prognosticky nepříznivé jsou známky regrese;
- nodulární melanom (druhá nejčastější forma, 15 – 20% případů): vzniká na nezměněné kůži nebo na podkladě dysplastického nebo kongenitálního névu během pár měsíců, jeví se jako různě velký, nepravidelný, bledě ohraničený, s povrchem, který rychle eroduje a krvácí, prognóza je špatná;
- akrolentiginózní melanom: jedná se o melanom na místech bez vlasových folikulů (plosky, prsty, dlaně, subungvální oblast);
- desmoplastický melanom: se vyskytuje vzácně, především na krku, může připomínat tuhou pigmentovou jizvu;
- amelanotický melanom: diagnostika tohoto typu melanomu je obtížná, může mít květákovitý nebo nodózní vzhled.

Diagnostika se stanovuje klinickým vyšetřením podle ABCD pravidla (asymetrie, borderline, colour, diameter), eventuálně se využívá dermatoskop, biopsie nebo stanovení sérových markerů.

Prognóza i možnosti terapie značně závisí na včasnosti záchytu, proto k tomuto tématu je nutná osvěta a především prevence.

2.8. Zhoubné novotvary štítné žlázy C73

Jako nejčastější nádory štítné žlázy se objevují karcinomy, které vznikají z folikulárních buněk (folikulární, papilární, oxyfilní karcinom) nebo z parafolikulárních C buněk (medulární karcinom); mohou být též nediferencované nebo smíšené.

Incidence karcinomů štítné žlázy se udává u mužů 0,1 – 3,7/100 000 a u žen 0,4 – 9,6/100 000 obyvatel. Ve FNKV se podle onkologické databáze nádor vyskytl za dané období ve 113 případech – 78 u žen (69%) a 35 u mužů (31%).

Hlavním rizikovým faktorem je expozice ionizujícím zářením, které způsobují mutace různých onkogenů, kterými je určen typ nádoru.

Klinicky se nádory projevují nejčastěji jako solitární uzel tužší konzistence, který dále roste jako struma nebo se objevuje bolestivost a změny konzistence. Eventuálně je prvním příznakem krční lymfadenopatie, která je již projevem metastáz nádoru. Stejně tak se nádor může projevit nejprve metastázami v jiných lokalizacích (2). Z hlediska tyroidálních funkcí je většina nemocných eutyroidních.

Histologicky rozeznáváme tyto typy nádorů:

- folikulární karcinom: může vznikat maligním zvratem folikulárního adenomu, metastazuje krevní cestou nejčastěji do plic a kostí;
- papilární karcinom: je nejčastějším maligním nádorem ve štítné žláze, postiženy jsou především ženy ve středním věku, nádor roste pomalu a metastazuje hlavně lymfatickou cestou, má tendence k lokálním recidivám;
- karcinom z oxyfilních buněk a smíšené formy;
- anaplastický (nediferencovaný) karcinom: je poměrně vzácný, velmi záhy zakládá metastázy krevní i lymfatickou cestou tento typ karcinomu má velmi špatnou prognózu;
- medulární karcinom: představuje cca 10 –15% karcinomů štítné žlázy (9), vyskytuje se ve formě sporadické nebo familiární (izolované

nebo v rámci mnohotné endokrinní neoplazie), produkuje kalcitonin a jiné působky, proto se projevuje nejprve paraneoplastickým syndromem.

Diagnóza se stanovuje pomocí ultrazvukového, bioptického nebo eventuálně scintigrafického vyšetření. Metodou první volby pro všechny histologické typy nádorů je chirurgická léčba.

2.9. Maligní lymfomy,

Jedná se o heterogenní skupinu nádorů zastoupených především primárně extranodálními nádory non-Hodgkinsova typu.

Nejčastěji se jedná o tyto nádory (4):

Lymfomy Waldeyrova okruhu

Lymfomy nosní dutiny

Lymfomy paranasálních sinů

Lymfomy slinných žláz

Orbitální a okulární lymfomy

Lymfomy štítné žlázy

3. Multicpilitní nádory hlavy a krku

Za multicpilitní (vícečetné) nádory se považují následné primární novotvary. Jedná se o výskyt zhoubného nádoru u nemocného léčeného pro jiné nádorové onemocnění. Vývoj následného primárního nádoru má negativní vliv na prognózu. V České republice se popisuje výskyt sekundárních nádorů u 8,4% onkologicky nemocných, kde průměrná doba intervalu mezi primárním a následným onemocněním byla 6 let u mužů a 6,6 roku u žen (1).

Jejich výskyt se dříve považoval za koincidenci, ale dnes četné studie ukazují na souvislost s předchozí radioterapií, chemoterapií, dědičnými faktory, průběžnými komorbiditami a stejným vlivem rizikových faktorů, především kouření (11).

Pokud je primární nádor nádorem hlavy a krku, incidence vzniku následného primárního (duplicitního) nádoru se pohybuje mezi 2 až 3% každý rok (12).

3.1. Vznik multicpilitních nádorů

3.1.1. Genetické aspekty

Vývoj nádorů hlavy a krku je vícestupňový proces, který zahrnuje kumulaci genových a epigonových alterací v klíčových genech. Ve většině epitelových nádorů hlavy a krku bývá nalezena mutace genu p53 - tumor-supresorový gen. Produkt tohoto genu je transkripční faktor zabraňující vzniku nádorů.

Protein p53 reguluje expresi mnohých genů, které mohou kontrolovat růst buněk, apoptózu (programovanou buněčnou smrt), opravu DNA, stárnutí buněčných populací a angiogenezi. Jeho význam dokládá i to, že je gen pro tento protein zmutovaný u téměř poloviny všech lidských nádorů. Protein p53 vyhledává na DNA poškozená místa a pokud takové najde, spustí transkripci genu p21, který zastaví dělení buňky, dokud není poškozené místo reparováno. Pokud to nelze, buňka apoptuje (13).

Epitelové nádory hlavy a krku jsou způsobeny právě mutací genu p53, nebo genů ležících před genem p53. Dále se výzkum věnuje alelickým ztrátám na chromosomu 9p a 3p. Předpokládá se, že změny těchto chromozomů vedou ke genetické progresi nádorů.

3.1.2. Důkazy společného klonálního původu

Původně se předpokládalo, že všechny primární i následné nádory se vyvíjejí nezávisle po rozsáhlé expozici karcinogeny. Dnes se výskyt mnohočetných nádorů může vykládat dvěma hypotézami:

- a) vícečetné mutagenní vlivy způsobí vznik geneticky nezávislých nádorů. Toto pozorování je založeno na konceptu plošné kancerogeneze (field of carcinogenesis), který spočívá v hypotéze prolongované expozice karcinogenům, což vede k nezávislé transformaci mnoha epiteliálních buněk na několika vzdálených místech.
- b) jediná buňka je geneticky transformována a skrz slizniční rozšíření dává vzniknout geneticky příbuzným nádorům.

Důkazy genetických studií podporují obě tyto možnosti a mnohé práce potvrzují, že alespoň část případů následných nádorů hlavy a krku je způsobena jediným mutovaným klonem (12, 14).

3.1.3. Vliv léčby

Radioterapie i chemoterapie poškozují strukturu a funkci nukleových kyselin a snadno mohou způsobit chybu v kódování a tím změnu v genomu buňky – mutaci.

Mutagenní účinky se mohou týkat buněk pohlavních nebo buněk somatických. Gametické mutace se projevují u potomstva a somatické mutace mohou být příčinou nového, neoplastického fenotypu buňky, z čehož vyplývá jejich kancerogenní účinek.

Kancerogenní účinek cytostatik se uplatňuje nejen cytogenetickým účinkem, ale i epigenetickým mechanismem a imunosupresivním zásahem do mechanismů protinádorové imunity.

Kancerogenní účinek lze očekávat především u alkylačních látek nebo u cytostatik s podobným mechanismem účinku (nitrozomočoviny) (15).

3.1.4. Ovlivnění stejnými rizikovými faktory

Faktory zevního prostředí ovlivňují řadu orgánů, to znamená, že mutagenní vliv rizikového faktoru může způsobit genetické změny buněk různých orgánů.

Například cigaretový kouř může indukovat celou řadu malignit. Tumory pozorované častěji u kuřáků jsou nádory: plic, dutiny ústní, pankreatu, děložního čípku, ledvin, močového měchýře, střev a konečníku.

3.1.5. Klinické důsledky

Klinicky se tyto nové nádory objevují buď současně s primární lézí (synchronní nádory) nebo po určitém časovém období (nádory metachronní).

3.2. Studie frekvence multicipltních nádorů hlavy a krku na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009

3.2.1. Metodika

Tato studie vychází z novotvarů nahlášených do registru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady od ledna 1984 do prosince 2009 pro diagnózy uvedené v tabulce č. 3. Sestavy nemocných byly převedeny do souborných tabulek podle diagnózy a rodného čísla a následně byla provedena anonymizace a sumarizace výsledků do přehledových tabulek.

3.2.2. Výsledky studie ve FNKV

V záznamech FNKV od roku 1984 do konce roku 2009 bylo evidováno 1700 pacientů s hledanou diagnózou, 1245 mužů (73,4%) a 452 žen (26,6%), z toho se u 106 (6,2%) onkologicky nemocných vyskytlo 119 (6,5%) následných novotvarů.

Z uvedené tabulky č. 6 vyplývá, že na ORL klinice se primární nádory hlavy a krku vyskytují téměř 3krát (přesněji 2,76krát) častěji u mužů než u žen.

Ke vzniku duplicitního nádoru došlo u 93 (5,5%) pacientů, z toho počet postižených mužů byl 71 (76,3%) a 22 (23,7%) postižených žen. Celkově počet mužů s duplicitním nádorem byl asi 3krát (přesněji 3,22krát) vyšší než žen.

Triplicitní výskyt byl zaznamenán u 13 (0,8%) pacientů, konkrétněji u 12 mužů a jedné ženy.

Poměr duplicitních a triplicitních nádorů je 7,15.

Tabulka č. 6: Přehled zaznamenaných multiciplít ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009

Pacienti	Primární nádory		Duplicity		Triplicity		Celkem následné novotvary	
	počet	%	počet	%	Počet	%	počet	%
Muži	1248	73,4%	71	76,3%	12	92,3%	95	79,8%
Ženy	452	26,6%	22	23,7%	1	7,7%	24	20,2%
Celkem	1700	100%	93	100%	13	100%	119	100%

Nejčastější primární nádory, u kterých se objevily následné malignity, jsou nádory hrtanu (36,8%), tonzily (16,0%) a kořene jazyka (7,5%).

Zajímavostí může být, že procentuální zastoupení primárních nádorů se výrazně liší u mužů a u žen. U mužů je nejčastější prvotní lézí nádor hrtanu (43,4%), zatímco u žen je to nádor mandle (30,4%).

Tabulka č. 7: Přehled frekvence primárních nádorů u multiciplítních případů

MKN	Nosologická jednotka	Primární nádor		Muži		Ženy	
		Počet	%	Počet	%	Počet	%
C01	ZN kořene jazyka	8	7,5%	6	7,2%	2	8,7%
C02	ZN jiných částí jazyka	7	6,6%	6	7,2%	1	4,3%
C03	ZN dásní – gingivy	1	0,9%	1	1,2%	0	0,0%
C04	ZN ústní spodiny	2	1,9%	1	1,2%	1	4,3%
C07	ZN příušní žlázy	7	6,6%	3	3,6%	4	17,4%
C09	ZN mandle – tonzily	17	16,0%	10	12,0%	7	30,4%
C10	ZN orofaryngu	1	0,9%	1	1,2%	0	0,0%
C11	ZN nazofaryngu	4	3,8%	4	4,8%	0	0,0%
C12	ZN pyriformního sinu	2	1,9%	1	1,2%	1	4,3%
C13	ZN hypofaryngu	3	2,8%	3	3,6%	0	0,0%
C31	ZN vedlejších dutin	1	0,9%	0	0,0%	1	4,3%
C32	ZN hrtanu	39	36,8%	36	43,4%	3	13,0%
C43	Melanom kůže	1	0,9%	1	1,2%	0	0,0%
C44	ZN kůže	8	7,5%	6	7,2%	2	8,7%
C47	ZN periferních nervů	1	0,9%	1	1,2%	0	0,0%
C73	ZN štítné žlázy	1	0,9%	0	0,0%	1	4,3%
C77	ZN mízních uzlin	3	2,8%	3	3,6%	0	0,0%
	Celkem	106	100,0%	83	100,0%	23	100,0%

Tabulka č. 8: Přehled frekvence následných nádorů

MKN	Nosologická jednotka	Následné novotvary		Muži		Ženy	
		počet	%	Počet	%	Počet	%
C01	ZN kořene jazyka	5	4,2%	4	4,2%	1	4,2%
C02	ZN jiných částí jazyka	3	2,5%	3	3,2%	0	0,0%
C03	ZN dásní – gingivy	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C04	ZN ústní spodiny	1	0,8%	0	0,0%	1	4,2%
C05	ZN patra	1	0,8%	0	0,0%	1	4,2%
C07	ZN příušní žlázy	3	2,5%	2	2,1%	1	4,2%
C09	ZN mandle – tonzily	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C10	ZN orofaryngu	1	0,8%	0	0,0%	1	4,2%
C13	ZN hypofaryngu	3	2,5%	3	3,2%	0	0,0%
C15	ZN jícnu	6	5,0%	6	6,3%	0	0,0%
C16	ZN žaludku	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C18	ZN tlustého střeva	7	5,9%	6	6,3%	1	4,2%
C20	ZN konečníku	3	2,5%	3	3,2%	0	0,0%
C25	ZN slinivky břišní	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C31	ZN vedlejších dutin	1	0,8%	0	0,0%	1	4,2%
C32	ZN hrtanu	5	4,2%	5	5,3%	0	0,0%
C34	ZN plic	23	19,3%	19	20,0%	4	16,7%
C43	Melanom kůže	6	5,0%	5	5,3%	1	4,2%
C44	ZN kůže	19	16,0%	16	16,8%	3	12,5%
C47	ZN periferních nervů	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C49	ZN měkké tkáně	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C50	ZN prsu	4	3,4%	0	0,0%	4	16,7%
C53	ZN děložního hrdla	1	0,8%	0	0,0%	1	4,2%
C60	ZN pyje	2	1,7%	2	2,1%	0	0,0%
C61	ZN prostaty	4	3,4%	4	4,2%	0	0,0%
C64	ZN Ledviny	2	1,7%	1	1,1%	1	4,2%
C67	ZN moč. měchýře	6	5,0%	6	6,3%	0	0,0%
C69	ZN oka	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C73	ZN štítné žlázy	4	3,4%	1	1,1%	3	12,5%
C85	Non-Hodgkin lymfom	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
C91	Lymfoidní leukemie	1	0,8%	1	1,1%	0	0,0%
	Celkem	119	100,0%	95	100,0%	24	100,0%

Jako následné malignity, pokud je primárním tumorem nádor hlavy a krku, se nejčastěji objevují nádory: plic (19,3%), kůže (16,0%) a tlustého střeva (5,9%).

U mužů se nejčastěji objevuje nádor plic (20,0%) a u žen ve shodném procentu nádor prsu (16,7%) a nádor plic (16,7%).

3.2.3. Diskuze k výsledkům studie

V různých zdrojích jsou uváděny odlišné procentuální výpočty nádorových multiplicit. Průměrně se jedná o 2 – 3% u nádorů hlavy a krku (12) a také z celorepublikových výpočtů se u nádorů hlavy a krku objevují následné novotvary ve 2,1% (1). V této studii byl ale vypočítán dvojnásobně až trojnásobně vyšší výskyt multiciclitních nádorů. Tato početní nesrovnalost se mohla vyskytnout v souvislosti s omezením této studie. Nejedná se o studii celonárodní ani omezenou regionem, ale pouze o sběr dat z jednoho ORL – onkologického centra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Je nutné brát v úvahu, že jako ve fakultní nemocnici zde nesporně dochází ke kumulaci komplikovaných případů, kterými následné novotvary jsou. K zpřesnění a celkové generalizaci výsledků by bylo nutné použít data z Národního onkologického registru, čemuž se věnují jiné práce (např. 1).

Za zmínku také nepochybně stojí nejčastější kombinace primárního a následného novotvaru – jedná se o kombinaci karcinomu hrtanu a karcinomu plic. Zde je možné vyslovit předpoklad o společném kancerogenním účinku kouření cigaret, protože u obou se jedná o hlavní rizikový faktor a hlavní kancerogen s prokázanou souvislostí.

Procentuální zastoupení mužů a žen v případech následných nádorů hlavy a krku odpovídá dostupné literatuře, kdy všechny zdroje uvádí výrazně vyšší zastoupení mužů (1, 12), což odpovídá zjištěné skutečnosti na pracovišti ORL kliniky FNKV.

Z uvedených údajů vyplývá nezbytnost screeningových programů a důležitost dostatečně dlouhé dispenzarizace zejména vzhledem k primárním a následným solidním novotvarům. Dosud je nedostatečná široká informovanost a výchova populace o prvních příznacích nádorů a zlepšení životních návyků.

Závěr

Mnohočetné nádory u pacientů v oblasti hlavy a krku mají vliv na jejich prognózu a dlouhodobé přežívání, které nepříznivě ovlivňují. Cílem práce bylo zjistit jejich frekvenci na ORL a onkologické klinice FNKV a zaměřit se na zdůraznění možnosti prevence. Dále bylo poukázáno na rizikové faktory vzniku nádorů oblasti hlavy a krku a nutnost dispenzarizace onkologicky nemocných v souvislosti s časnou diagnostikou následných malignit.

Během posledních 26 let (od ledna roku 1984 do prosince roku 2009) bylo v registru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady zaznamenáno 1700 pacientů s nádorovým onemocněním ORL oblasti. Z celkového počtu se u 106 (6,2%) pacientů vyskytlo 119 (6,5%) následných novotvarů. Počet mužů s nádorovými multiciplitami byl přibližně 3krát vyšší než počet žen.

Je nutné pamatovat v rámci diagnostiky na vysokou incidenci mnohočetných novotvarů u pacientů se zhoubnými nádory v ORL oblasti a aktivně přistupovat k detekci sekundárně primárních malignit s ohledem na jejich negativní vliv na prognózu pro pacienta. Častou příčinou smrti u nemocných s karcinomem hlavy a krku je právě rozvoj následné malignity.

Souhrn

Celosvětově stoupá výskyt zhoubných novotvarů hlavy a krku, proto stoupá i výskyt následných novotvarů v této oblasti. Diagnostika může být mnohdy nesnadná. Většina příznaků bývá pacienty bagatelizována, proto je velká část těchto onemocnění diagnostikována až v pozdním stádiu.

Společným rysem nádorů ORL oblasti je jejich histologická skladba (90-95% tvoří dlaždicobuněčné karcinomy s různým stupněm diferenciací) a tendence k lokálnímu šíření s časným vznikem lokoregionálních metastáz (2).

Nejvíce ohroženou skupinou jsou muži nad 45 let věku, především kuřáci cigaret a konzumenti alkoholu – hlavně lihovin. Mezi další rizikové faktory patří infekce HPV a HSV viry, profesní znečištění, špatná výživa, nedostatečná ústní hygiena a nevhodné zubní náhrady a podobně. Role prevence se zdá být v případě nádorů hlavy a krku zásadní. Podle American Cancer Society je až 85 – 90% malignit hlavy a krku způsobeno tabákovými produkty (5). Mimo jiné proto se boj proti kouření stal celosvětově jedním z hlavních preventivních programů.

Klíčovou rolí v léčbě těchto nádorů zaujímá chirurgická léčba a radioterapie, zatímco chemoterapie má omezený účinek. Budoucnost terapie představuje pravděpodobně biologická léčba.

Za multiciplitní (vícečetné) nádory se považují následné primární novotvary. Vývoj následného primárního nádoru má negativní vliv na prognózu. V České republice se popisuje výskyt sekundárních nádorů u 8,4% onkologicky nemocných. Pokud je primární nádor nádorem hlavy a krku, incidence vzniku následného primárního (duplicitního) nádoru se pohybuje mezi 2 až 3% každý rok (12).

Rozvoj nádorových mutiplicit může probíhat zcela nezávisle nebo se může jednat o společný klonální původ primárního a následného novotvaru. Ke vzniku následných novotvarů také přispívá vliv společných rizikových faktorů – hlavně kouření nebo mutagenní účinek léčby primárního nádoru.

Tato studie byla zaměřena na pacienty ORL kliniky, kde se za dobu 26 let vyskytlo 1700 onkologických pacientů a u 106 (6,2%) pacientů vyskytlo 119 (6,5%) následných novotvarů. Počet mužů s nádorovými multiciplitami byl přibližně 3krát vyšší než počet žen.

Summary

The incidence of malignant tumors of head and neck is rising worldwide and the incidence of subsequent neoplasms in this area is increasing as well. Diagnosis can be difficult. Most patients underestimate symptoms and a large proportion of disease is diagnosed at a late stage.

The common feature of head and neck tumors is their histological composition (90-95% are squamous cell carcinomas with varying degrees of differentiation) and a tendency to locally spread with the early emergence of locoregional metastases (2).

The group most at risk is men over 45 years old, especially cigarette smokers and drinkers - especially spirits. Other risk factors include infection of HPV and HSV viruses, occupational pollution, poor nutrition, poor oral hygiene and inadequate dental prosthesis and so on. The role of prevention seems to be essential in case of head and neck cancer. According to the American Cancer Society 85-90% of head and neck tumors is caused by tobacco products (5). This is one of the reasons why the fight against smoking has become a major global prevention effort.

The crucial role in the treatment of these tumors has a surgical treatment and radiotherapy, but chemotherapy has just a limited effect. The future way of therapy is likely to be a biological treatment.

The multiple tumors mean subsequent primary neoplasms. Subsequent development of the primary tumor has a negative impact on prognosis. In the Czech Republic, the incidence of secondary tumors is described as 8.4% of patients with cancer. If the primary tumor is head and neck cancer, the incidence of subsequent primary (duplicate) tumor is between 2-3% each year (12).

Multiple tumor development may be completely independent or it may be from a common clonal origin. To the emergence of subsequent neoplasms also contributes to the impact of common risk factors - mainly smoking or mutagenic effect of treatment of primary tumor.

This study is focused on patients from otorhinolaryngology clinic. For the period of 26 years, it was found out 1700 head and neck cancer patients and 106

(6.2%) patients experienced 119 (6.5%) subsequent neoplasms. The number of men with multiple tumors was approximately 3 times higher than the number of women.

Seznam použité literatury

1. GERYK, E.; DÍTĚ, P.; PEŠEK, M.; KOZEL, J. Následné primární novotvary u 125 262 onkologicky nemocných v české republice 1976-2005. *Onkologie*, Solen s.r.o. ISSN 1802-4475, 2009, vol. 2009, no. 3, s. 92-100
2. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. 686 s. ISBN 80-7262-151-3
3. NOVOTNÝ, J.; VÍTEK, P.; PETRŽELKA, L. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. 1. české vydání. Praha : Triton s.r.o., 2005. 308s. ISBN 80-7254-736-4
4. DIMERY, I. W. Head and neck cancer. In PAZDUR, R. *Medical oncology – A comprehensive review*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1993, pp.397 - 406
5. SIU, L. L. *Head and neck cancer* . Philadelphia : Saunders , 2008 . xv, 1099-1326s. . (Hematology/oncology clinics of North America, vol. 22, no. 6, December 2008) . ISBN 1-4160-6307-2
6. SALZMAN, R. *Bát se či nebát nádorových onemocnění hlavy a krku?*. Vyd. 1. . Brno : GAD Studio , 2006 . 4s. ISBN 80-239-6940-4
7. SKÁLA, B. *Informovaný pacient: o nádorové prevenci a péči praktického lékaře*. Praha : Liga proti rakovině Praha, 2007. 88s. . ISBN 978-80-254-1556-6
8. POVÝŠIL, C.; ŠTEINER, I. *Speciální patologie*. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha : Galén , c2007 . xix, 430s. . ISBN 978-80-7262-494-2
9. KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, R. S. *Robbins basic pathology*. 7th ed . Philadelphia : Saunders , c2003 . xii, 873 s., il. . ISBN 0-7216-9274-5
10. ŠTORK, J. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. . Praha : Galén , 2008 . xv, 502s. . ISBN 978-80-246-1360-4
11. DONG, C. et al. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *International Journal of Cancer*, 2001, volume 93, issue 2, pp.155–161. Dostupný z WWW:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410860>>
12. BEDI, G. C.; WESTRA, W. H.; GABRIELSON, E.; KOCH, W.; SIDRANSKY, D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Research*, 1996; volume 56: pp. 2484–7. Dostupný z WWW:
< <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/11/2484.short> >

13. ALBERTS, B. *Základy buněčné biologie : úvod do molekulární biologie buňky*. 2. vydání. Ústí nad Labem : Espero Publishing , 1998 . 1 sv. 630 s. ISBN 80-902906-2-0

14. TABOR, M. P.; BRAKENHOFF, R. H.; RUIJTER-SCHIPPERS, H. J.; VAN DER WAL, J. E.; SNOW, G. B.; LEEMANS, C. R., et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *American Journal of Pathology*, 2002; volume 161, pp. 1051–1060. Dostupný z WWW:

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867244/> >

15. KLENER, P. *Protinádorová chemoterapie*. Praha : Galén , 1996 . 614 s. . ISBN 80-85824-36-1

Seznam obrázků a tabulek

Obrázek č. 1: Schématicizovaná anatomie ORL oblasti	8
Tabulka č. 1: Přehled nejdůl. rizikových faktorů nádorů hlavy a krku	11
Tabulka č. 2: Přehled protektivních nutričních faktorů a jejich hlavní zdroje	14
Tabulka č. 3: Frekvence sledovaných primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009	16
Tabulka č. 4: Frekvence sledovaných primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku s jejich procentuálním zastoupením na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009	17
Tabulka č. 5: Frekvence primárních zhoubných novotvarů hlavy a krku mužů a žen na pracovišti ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009	18
Tabulka č. 6: Přehled zaznamenaných multiciplit ORL kliniky FNKV od roku 1984 do roku 2009	32
Tabulka č. 7: Přehled frekvence primárních nádorů u multiciplitních případů	33
Tabulka č. 8: Přehled frekvence následných nádorů	34

Seznam příloh

Příloha č. 1: Mezinárodní klasifikace nemocí zkoumaných novotvarů	
--	--

Přílohy

Příloha č. 1: Mezinárodní klasifikace nemocí zkoumaných novotvarů

- C00 Zhoubný novotvar rtu
 - . 0 Horní ret, zevní
 - . 1 Dolní ret, zevní
 - . 2 Ret zevní NS
 - . 3 Horní ret, vnitřní strana
 - . 4 Dolní ret, vnitřní strana
 - . 5 Ret neurčen, vnitřní strana
 - . 6 Komisura rtů
 - . 8 Léze přesahující ret
 - . 9 Ret NS
- C01 Zhoubný novotvar kořene jazyka
- C02 Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka
 - . 0 Hřbetní strana jazyka
 - . 1 Hrana jazyka
 - . 2 Spodní strana jazyka
 - . 3 Přední dvě třetiny jazyka, část NS
 - . 4 Jazyková mandle
 - . 8 Léze přesahující jazyk
 - . 9 Jazyk NS
- C03 Zhoubný novotvar dásně – gingivy
 - . 0 Horní dásně
 - . 1 Dolní dásně
 - . 9 Dásně NS
- C04 Zhoubný novotvar ústní spodiny
 - . 0 Přední část spodiny ústní
 - . 1 Postranní část spodiny ústní
 - . 8 Léze přesahující spodinu ústní
 - . 9 Spodina ústní NS
- C05 Zhoubný novotvar patra
 - . 0 Tvrdé patro

- . 1 Měkké patro
- . 2 Čípek – uvula
- . 8 Léze přesahující patro
- . 9 Patro NS
- C06 Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst
 - . 0 Sliznice tváře
 - . 1 Ústní předsíň – vestibulum oris
 - . 2 Retromolární oblast
 - . 8 Léze přesahující jiné a neurčené části úst
 - . 9 Ústa NS
- C07 Zhoubný novotvar průšní (parotické) žlázy
- C08 Zhoubný novotvar jiných a neurčených slinných žláz
 - . 0 Podčelistní žláza – glandula submandibularis
 - . 1 Podjazyková žláza – glandula sublingualis
 - . 8 Léze přesahující velké slinné žlázy
 - . 9 Velká slinná žláza NS
- C09 Zhoubný novotvar mandle – tonzily
 - . 0 Fossa tonsillaris
 - . 1 Tonzilární oblouky
 - . 8 Léze přesahující mandli
 - . 9 Mandle – tonsilla NS
- C10 Zhoubný novotvar ústní části hltanu – orofaryngu
 - . 0 Vallecula
 - . 1 Přední strana příklopky hrtanové – epiglottis
 - . 2 Boční stěna orofaryngu
 - . 3 Zadní stěna orofaryngu
 - . 4 Branchiální rozštěp
 - . 8 Léze přesahující orofarynx
 - . 9 Orofarynx NS
- C11 Zhoubný novotvar nosohltanu [nazofaryngu]
 - . 0 Horní stěna – strop nosohltanu
 - . 1 Zadní stěna nosohltanu

- . 2 Boční stěna nosohltanu
- . 3 Přední stěna nosohltanu
- . 8 Léze přesahující nosohltan
- . 9 Nosohltan – nasopharynx NS
- C12 Zhoubný novotvar pyriformního sinu
- C13 Zhoubný novotvar hypofaryngu
 - . 0 Postkrikoidní krajina – regio postcricoidea
 - . 1 Aryepiglotická řasa, hypofaryngeální strana
 - . 2 Zadní stěna hypofaryngu
 - . 8 Léze přesahující hypofarynx
 - . 9 Hypofarynx NS
- C14 Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu
 - . 0 Hltan – pharynx NS
 - . 2 Waldeyerův kruh
 - . 8 Léze přesahující ret, ústní dutinu a hltan
- C15 Zhoubný novotvar jícnu
 - . 0 Krční část jícnu
- C31 Zhoubný novotvar vedlejších dutin
 - . 0 Čelistní dutina – sinus maxillaris
 - . 1 Čichová dutina – sinus ethmoidalis
 - . 2 Čelní dutina – sinus frontalis
 - . 3 Klínová dutina – sinus sphenoidalis
 - . 8 Léze přesahující vedlejší (nosní) dutiny
 - . 9 Vedlejší dutina NS
- C32 Zhoubný novotvar hrtanu
 - . 0 Glottis
 - . 1 Supraglottis
 - . 2 Subglottis
 - . 3 Hrtanová chrupavka
 - . 8 Léze přesahující hrtan
 - . 9 Hrtan – larynx NS

- C41 Zhoubný novotvar kosti a kloubní chrupavky jiných a neurčených lokalizací
 - . 0 Kostí lebky a obličeje
 - . 1 Dolní čelist – mandibula
- C43 Zhoubný melanom kůže
 - . 0 Zhoubný melanom rtu
 - . 1 Zhoubný melanom očního víčka včetně koutku
 - . 2 Zhoubný melanom ucha a zevního zvukovodu
 - . 3 Zhoubný melanom jiných a neurčených částí obličeje
 - . 4 Zhoubný melanom vlasové části hlavy a krku
- C44 Jiný zhoubný novotvar kůže
 - . 0 Kůže rtu
 - . 1 Kůže očního víčka včetně koutku
 - . 2 Kůže ucha a zevního zvukovodu
 - . 3 Kůže jiných a neurčených částí obličeje
 - . 4 Kůže vlasové části hlavy a krku
- C47 Zhoubný novotvar periferních nervů a autonomní nervové soustavy
 - . 0 Periferní nervy hlavy, obličeje a krku
- C49 Zhoubný novotvar jiné pojivové a měkké tkáně
 - . 0 Pojivová a měkká tkáň hlavy, obličeje a krku
- C73 Zhoubný novotvar štítné žlázy
- C77 Sekundární a neurčený zhoubný novotvar mízních uzlin
 - . 0 Mízní uzliny hlavy, obličeje a krku