



**UNIVERZITA KARLOVA  
V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---

---



Klinika otorinolaryngologická

**Petra Sůrová**

**Duplicitní zhoubné nádory u pacientů  
s karcinomy hlavy a krku.**

*Second primary tumors in patients with head and  
neck cancers.*

*Diplomová práce s preventivním zaměřením.*

Praha, říjen 2006.

Autor práce: Petra Sůrová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor.

Vedoucí práce: **MUDr. Aleš Čoček**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika otorinolaryngologie FNKV**

Datum a rok obhajoby: . . 2006

## **Prohlášení**

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

V Praze dne 13. října 2006

Petra Sůrová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala zadavateli mé práce MUDr. Aleši Čočkovi, dále MUDr. Kateřině Pancové, MUDr. Radce Lohynské, Ing. Janě Vránové za velice ochotnou pomoc při zpracování této diplomové práce.

# Obsah

Obsah .....	5
Úvod .....	7
<b>1. Vymezení pojmu „zhoubné nádory hlavy a krku“ .....</b>	<b>8</b>
1.1 <i>Zhoubné nádory rtu a dutiny ústní</i> .....	10
1.1.1 <i>Karcinom rtu C 00</i> .....	10
1.1.2 <i>Karcinom dutiny ústní C01 - 06</i> .....	10
1.2 <i>Zhoubné nádory dutiny nosní a vedlejších dutin         paranasálních C30 – 31</i> .....	11
1.3 <i>Zhoubné nádory faryngu</i> .....	11
1.3.1 <i>Nasopharyngeální karcinom C 11</i> .....	11
1.3.2 <i>Zhoubné nádory hypofaryngu C 13</i> .....	12
1.3.3 <i>Zhoubné nádory orofaryngu C 10</i> .....	13
1.4 <i>Zhoubné nádory laryngu C 32</i> .....	13
1.5 <i>Zhoubné nádory slinných žláz C 07 - 08</i> .....	14
1.6 <i>Zhoubné nádory štítné žlázy C 73</i> .....	14
1.7 <i>Zhoubné nádory kůže hlavy a krku C 44 - 43</i> .....	15
1.8 <i>Maligní lymfomy hlavy a krku</i> .....	17
<b>2. Rizikové faktory vzniku nádorů hlavy a krku .....</b>	<b>18</b>
2.1 <i>Etiopatogeneze nádorového procesu ( kancerogeneze )</i> .....	18
2.1.1 <i>Etapy maligní transformace</i> .....	18
2.1.2 <i>Genetická podmíněnost nádorových onemocnění</i> .....	19
2.1.3 <i>Nádorová imunologie</i> .....	20
2.1.4 <i>Nejčastější rizikové faktory spojené s rozvojem             zhoubných nádorů hlavy a krku</i> .....	21
<b>3. Duplicita nádorů u pacientů se zhoubnými nádory hlavy a krku .....</b>	<b>24</b>
3.1 <i>Teorie duplicitního výskytu</i> .....	24
3.2 <i>Studie sekundárně primárních nádorů u pacientů s malignitou         v oblasti hlavy a krku hospitalizovaných ve FNKV</i> .....	24
3.3 <i>Prevence zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku</i> .....	27
3.3.1 <i>Kouření a alkohol</i> .....	28
3.3.2 <i>Význam chemoprevence deriváty vitamínu A</i> .....	29
3.3.3 <i>Nesteroidní antirevmatika ( COX – 2 inhibitory )             jako chemoprevence nádorů hlavy a krku</i> .....	30
3.3.4 <i>Genová terapie a malignity hlavy a krku</i> .....	30
3.4 <i>Kontrola rizik zhoubných nádorů</i> .....	31
<b>Souhrn .....</b>	<b>32</b>
<b>Summary .....</b>	<b>33</b>
<b>Závěr .....</b>	<b>34</b>

<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>35</b>
<b>Příloha 1 .....</b>	<b>36</b>
Tabulka č.8 <b>TNM klasifikace karcinomu rtu a dutiny ústní .....</b>	<b>36</b>
Tabulka č.9 <b>Rozdělení podle stádií.....</b>	<b>37</b>
Tabulka č.10 <b>TNM klasifikace karcinomu dutiny nosní a paranazálních dutin.....</b>	<b>37</b>
Tabulka č.11 <b>Rozdělení dle stádií.....</b>	<b>39</b>
Tabulka č.12 <b>TNM klasifikace karcinomu faryngu.....</b>	<b>39</b>
Tabulka č.13 <b>Rozdělení dle stádií.....</b>	<b>41</b>
Tabulka č.14 <b>TNM klasifikace karcinomu hrtanu .....</b>	<b>41</b>
Tabulka č.15 <b>Rozdělení dle stádií.....</b>	<b>43</b>
<b>Příloha 2 – Kazuistika .....</b>	<b>44</b>

## Úvod

Téma této diplomové práce „Duplicitní zhoubné nádory u pacientů s karcinomy hlavy a krku“ jsem si vybrala na základě mého zájmu o onkologickou problematiku. Nádorová onemocnění představují a patrně ještě dlouhou dobu představovat budou druhou nejčastější příčinu všech úmrtí. Celosvětová incidence přesahuje v průměru půl milionu případů. Nádory hlavy a krku patří mezi nejvíce agresivní malignity s vysokou incidencí zakládání metastáz. Karcinomy ORL oblasti souhrnně představují asi 5 % všech zhoubných nádorů a jejich počet ročně stále stoupá. Muži jsou postiženi 2 – 8x častěji než ženy. Vícečetné nádory u pacientů s karcinomem v oblasti hlavy a krku mají vysokou incidenci a nepříznivě se podílejí na jejich prognóze. Sekundárně primární nádor vzniká ve 3 – 7 % případů pacientů se squamózním karcinomem v oblasti hlavy a krku.

Příčiny, vedoucí ke vzniku nádorových onemocnění, jsou nám jednak dány a jsou tedy těžce ovlivnitelné ( genetická predispozice, různá onemocnění zasahující negativně do imunitního systému organismu, věk...), jednak jsou způsobeny faktory ovlivnitelnými částečně ( chemické látky v životním a pracovním prostředí...) a úplně ( kouření, alkoholismus, nevhodná strava, nedostatek pohybu... ). Vzhledem k tomuto faktu je nejlepší léčbou těchto zhoubných nádorů jejich prevence. Tato práce má dva smysly. Prvním je potřeba poukázat na význam preventivních opatření. Druhým je nutnost pamatovat v rámci diagnostiky na vysokou incidenci mnohočetných nádorů u pacientů se zhoubnými tumory v ORL oblasti a aktivně přistupovat k detekci sekundárně primárních malignit, které mají zásadní vliv na prognózu a dlouhodobé přežívání pacientů. Vedoucí příčinou smrti u pacientů s karcinomem hlavy a krku je totiž rozvinutí sekundárně primární malignity.

# 1. Vymezení pojmu „zhoubné nádory hlavy a krku“.

Nádory hlavy a krku jsou pojmem, který v sobě zahrnuje celkem pestrou nehomogenní skupinu maligních tumorů, jež se objevují v těchto topograficky blízkých oblastech :

- **dutina ústní** – rty, tvář, jazyk, gingiva s alveolárním výběžkem, spodina dutiny ústní;
- **hltan** – epipharynx, oropharynx, nasopharynx;
- **dutina nosní a paranasální siny**;
- **hrtan**;
- **velké slinné žlázy** ( příušní, podčelistní, podjazyková) a **malé slinné žlázy** ( jsou řazeny dle anatomické lokalizace svého původu ).

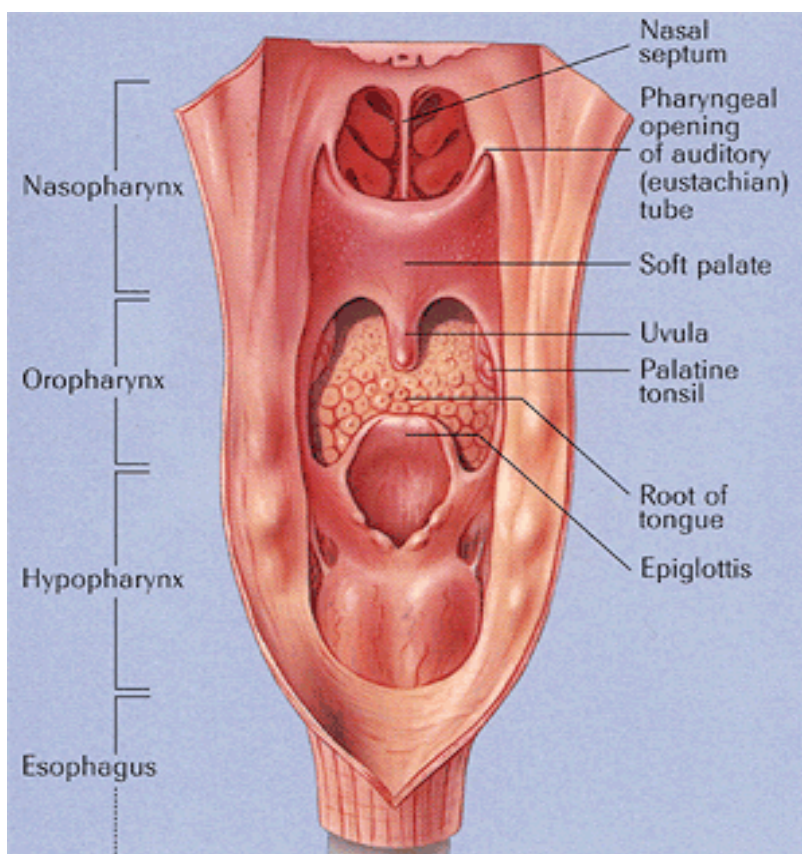


Image made available by a generous grant from Bristol-Myers Squibb

Obrázek č.1 Anatomie orofaryngeální oblasti



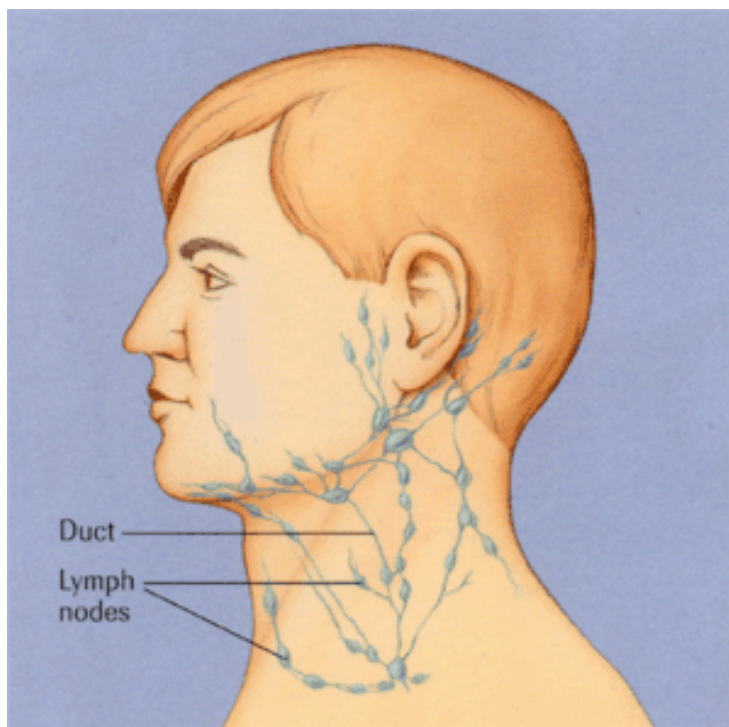


Image made available by a generous grant from Bristol-Myers Squibb

## Obrázek č.2 Lymfatický systém hlavy a krku

Mnoho autorů do tohoto pojmu zahrnuje též **zhoubné kožní nádory** hlavy a krku, **malignity krčních lymfatických uzlin a štítné žlázy**.

Histopatologicky se nejčastěji jedná o maligní epitelové novotvary – **karcinomy**. Z histologicky odlišných malignit jsou v této oblasti relativně časté **maligní lymfomy** a **uzlinové metastázy** nádorů ze vzdálených oblastí ( karcinom prsu, ovaria, varlat,...). Vzácné jsou nádory mesenchymové – **sarkomy**, a **nádory z nervové tkáně**.

Společnou charakteristikou nádorů ORL oblasti je jednak jejich histologická skladba, kdy **90 – 95 % malignit tvoří dlaždicobuněčné ( squamózní, spinocelulární ) karcinomy** s různým stupněm vyžívání, jednak tendence k **lokálnímu šíření s časným vznikem lokoregionálních metastáz ( 8 )**. Metastázy v regionálních uzlinách bývají u 50 – 80 % nemocných zjišťovány již v období diagnózy, naproti tomu vzdálené metastázy jsou relativně vzácné ( 10 – 12 % nemocných ) a pokud se vyskytnou, tak převážně v plicích ( 8 ). Částečně společné jsou i rizikové faktory ( 8 ).

## 1.1 Zhoubné nádory rtu a dutiny ústní.

Z hlediska histologického se jedná téměř výlučně o karcinomy.

### 1.1.1 Karcinom rtu C 00

Tento nádor je nejčastějším nádorem v oblasti dutiny ústní. V 90 % případů je postižen dolní ret ( 8 ). Nejvyšší výskyt je u mužů v 6. a 7. dekádě ( 8 ). Prezentuje se ve formě exofytické ( papilární ) nebo endofytické ( tuhý infiltrát záhy ulcerující ).

V patogenezi hraje roli zejména expozice UV záření. Prekancerózní lézi je keratóza nebo leukoplakie.

Většinu tvoří dobře diferencované **dlaždicobuněčné karcinomy**. Na horním rtu se mohou objevit též **bazaliomy**.

### 1.1.2 Karcinom dutiny ústní C01 - 06

Nádory dutiny ústní vycházejí z těchto struktur – volného jazyka, tvrdého a měkkého patra, bukální sliznice, spodiny dutiny ústní, dásní a zubů.

Vyskytují se zejména po 40. roce věku, častěji u mužů s poměrem 3 : 1 ( 8 ). Převažujícím histologickým typem je **dlaždicobuněčný karcinom**.

Studie ukazují, že jejich vývoj má úzkou spojitost s kouřením a užíváním alkoholu. Mezi další rizikové faktory patří genetická vnímavost, strava ( deficit vitamínu A ), viry ( HSV – 1, HPV ), chronická mechanická iritace ( zubní náhrady ), ústní malhygiena, expozice UV.

**Nádory alveolárního výběžku a trigonum retromolaris** se vyskytují 4x častěji u žen ( 13 ). Průvodními symptomy jsou bolest zhoršující se při žvýkání, vypadávání zubů, intermitentní krvácení.

**Nádory spodiny dutiny ústní** se nejčastěji vyskytují okolo 60. roku věku ( 13 ). Nachází se 3x častěji u mužů a typicky se prezentují jako velmi bolestivé infiltruující léze ( 13 ).

**Nádory jazyka** se průměrně diagnostikují okolo 60. roku a muži jsou postiženi 3x více než ženy ( 13 ). Mohou být infiltrativní nebo exofytické. Hlavním symptomem je bolest. Mají velké riziko časného postižení lymfatických uzlin a bilaterálního šíření.

**Nádory tvrdého patra** jsou 8x častější u mužů ( 13 ). Jedná se o **squamózní karcinomy**, minoritní podíl mají **nádory malých slinných žláz** ( adenoidně cystický karcinom, adenokarcinom ).

**Nádory vycházející z bukální mukózy** jsou často exofytické. Průvodním symptomem je obvykle bolest, následovaná krvácením a obtížným žvýkáním.

## **1.2 Zhoubné nádory dutiny nosní a vedlejších dutin paranazálních C30 – 31**

Nádory této oblasti jsou vzácné, s incidencí méně než 1 / 100 000 ( 8 ). Častější jsou u mužů s poměrem 2 : 1 ( 8 ). Malignity maxilárního sinu jsou 2x častější než léze dutiny nosní ( 8 ).

Nejčastějším typem nádoru v této oblasti je **squamózní karcinom**. Většinou je dobře ohraničený a pomalu rostoucí, s malou tendencí metastazovat jak lokálně, tak i regionálně a distálně. V horní části dutiny nosní se vyskytuje také **adenokarcinom** a **esthesioneuroblastom**, v paranazálních sinech též **adenokarcinom**, **adenoidně cystický karcinom** a **mukoepidermoidní karcinom**. Vzácné jsou **nádory kostí**, **teratokarcinomy**, **sarkomy** a **lymfomy**.

Rizikové faktory spojené s jejich vznikem zahrnují expozici niklu, chrómu, azbestu, prachu vznikajícím ve dřevozpracovatelském průmyslu a při zpracování kůže. Pravděpodobně i chronická sinusitis může být rizikovým faktorem nádorů vedlejších dutin paranazálních.

## **1.3 Zhoubné nádory faryngu.**

Karcinomy hltanu představují druhou nejčastější lokalitu výskytu zhoubných nádorů orofaciální oblasti. Incidence v ČR se souhrnně udává 3 / 100 000 ( 8 ).

### **1.3.1 Nasopharyngeální karcinom C 11**

Tento nádor se vyskytuje ve 3 histologických formách :

- **typ 1 - keratinizující ( diferencovaný ) dlaždicobuněčný karcinom,**
- **typ 2 - nekeratinizující dlaždicobuněčný karcinom,**

- **typ 3 - nediferencovaný karcinom** ( pro silnou příměs lymfocytů též nazýván lymfoepiteliom ).

**Nediferencované nádory** jsou nejčastější. Mohou růst jak infiltrativně, tak expanzivně. Mnoho z nich infiltruje okolní tkáň. Klinicky má **typ 1** největší riziko nekontrolovatelného lokálního růstu a nízký potenciál regionálního nebo distančního šíření než **typy 2 a 3**, které mají vysokou frekvenci metastazování do regionálních lymfatických uzlin.

Hlavní vrchol výskytu NP karcinomu je u osob ve 40. – 50. roce věku ( 8 ). Poměr muži – ženy je 2 : 1 ( 8 ).

Hlavní kauzativní faktory, způsobující vznik tohoto nádoru, jsou strava, viry a genetická vnímavost. V některých oblastech světa, jako je např. Severní Afrika, Jižní Čína či Aljaška, je výskyt NP karcinomu endemický. Úlohu v etiopatogenezi hrají virová agens a stravovací návyky. Mnoho lidí zde konzumuje nasolené maso a ryby. Vařením těchto pokrmů se uvolňují nitrosaminy, které se dostávají horními dýchacími cestami přes mukózní membrány nazofaryngu a dávají zde vzniku změnám, které zvyšují riziko vzniku karcinomu. Neméně významným agens je EBV, který latentně perzistuje v těle mnoha lidí. Je spojen s takovými nádory, jako je Burkittův lymfom, imunoblastický lymfom a nasopharyngeální karcinom. Byl nalezen ve vzorcích tohoto karcinomu a je prokázána jeho schopnost vyvolat maligní změny u laboratorní buněčné populace. Genetická predispozice u osob s určitým typem HLA, zvláště H2, BW46 a B17, zvyšuje incidenci této nemoci.

### 1.3.2 Zhoubné nádory hypofaryngu C 13

Okolo 70 % lézí je nalezeno v pyriforních recesech, následují léze zadní faryngeální stěny ( okolo 25 % ) a postkrikoidní oblasti ( okolo 5 %). Tyto nádory mají u nás narůstající incidenci, která činí 1,4 / 100 000 obyvatel ( 8 ). Většina se vyskytuje u mužů, a to až 12x častěji než u žen ( 8 ).

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 zakládání vzdálených metastáz.

### 1.3.3 Zhoubné nádory orofaryngu C 10

Dle anatomické lokalizace je dělíme na karcinomy :

- kořene jazyka,
- tonzilární oblasti ( tonzily, tonzilární oblouky, měkké patro )
- zadní stěny faryngu.

Orofaryngeální karcinom je 5 - 8x častější u mužů a typicky se vyskytuje mezi 50. – 70. rokem života ( 13 ). Histologicky se jedná zejména o **squamózní karcinom**. Má velkou tendenci šířit se lymfatiky, roste jak exofyticky, tak infiltrativně.

### 1.4 Zhoubné nádory laryngu C 32

Larynx tvoří 3 části :

- glottis ( pravé hlasivkové vazy );
- supraglottis ( nepravé hlasivkové vazy, epiglottis, aryepiglottické vazy );
- subglottis ( část pod pravými hlasivkovými vazy ).

Více jak 95 % primárních nádorů laryngu tvoří **squamózní karcinom**, který je současně i nejčastějším zhoubným nádorem ORL oblasti ( 8 ). Z 95 % postihuje zejména muže, s incidencí 9,5 / 100 000 ( 8 ). Objevuje se po 40. roce věku s maximem výskytu okolo 60 let ( 8 ). Jedná se zejména o kuřáky a nadměrné konzumenty alkoholu. Další rizikové faktory představuje dlouhodobé přetěžování hlasu, chronická laryngitis, stravovací návyky, chronický gastrický reflux, expozice dřevěnému prachu, azbestu a ionizujícímu záření. Kromě této histologické varianty zde vznikají **sarkomy, adenokarcinomy, neuroendokrinní tumory** a raritně **metastázy** karcinomů ledvin, prsu, plic, prostaty a gastrointestinálního traktu.

**Supraglottické karcinomy** představují méně diferencované formy, které mají tendenci k lokálně agresivnímu chování. Často vznikají na epiglottis, některé z nich ale vznikají na nepravých hlasových vazech a aryepiglottických valech. Tyto nádory téměř nikdy nedestruují chrupavku štítnou. Často metastazují do lymfatických uzlin.

**Léze glottis** jsou povětšinou dobře diferencované a zároveň jsou nejčastější. Díky malému množství lymfatických cest v této oblasti se

metastazování do lymfatických uzlin neobjevuje v časných stádiích ( T1, T2 ). Karcinomy glottis jsou často detekovány brzy, protože je typicky provází změna pacientova hlasu. Experti proto doporučují, aby každý pacient se změnami hlasu, které neodezní do 1 měsíce, měl podstoupit vyšetření na ORL oddělení.

**Léze subglotické** oblastí jsou nejméně časté. Tyto nádory bývají nediferencované s neomezeným infiltrativním růstem. Bohužel jsou tyto typy nádorů relativně asymptomatické, a proto jsou diagnostikovány v daleko pokročilejších stádiích.

### **1.5 Zhoubné nádory slinných žláz C 07 - 08**

Jsou nazývány též **sialomy** a zahrnují pouze nádory velkých slinných žláz. Tvoří přibližně 5 % všech maligních nádorů hlavy a krku ( 8 ). Nejvíce malignit vychází z příušní žlázy ( 80 %, téměř 3/4 jsou však benigní povahy ) ( 8 ).

Mezi nejvíce diskutované rizikové faktory patří ionizující záření, inhalace dřevěnému prachu a genetická predispozice.

Histopatologické typy, z nichž převažují karcinomy, zahrnují :

- **Mukoepidermoidní karcinom** ( 32 % ), unikátní v tom, že má různou škálu agresivity od low-grade stupně a pomalého růstu až k high-grade stupni a velice rychlému růstu.
- **Adenokarcinomy** ( 16 % ) nejčastěji vycházejí z malých slinných žláz nosní dutiny a paranazálních nosních dutin.
- **Maligní smíšený nádor** ( 14 % ) je typický pomalým, protrahovaným růstem.
- **Adenoidně cystický karcinom** ( 11 % ) se vyskytuje nejčastěji v malých slinných žlázách a jeho zvláštností je pomalý růst a velice brzké metastazování.
- **Nediferencované a dlaždicobuněčné** ( 16 % ).

Z nádorů jiné histogeneze jsou relativně časté **lymfomy**.

### **1.6 Zhoubné nádory štítné žlázy C 73**

Tyto nádory patří mezi relativně vzácnější. Histopatologicky se může jednat o **sarkomy**, **maligní lymfomy**, nejčastěji však jde o **karcinomy**. Jejich

incidence je u mužů 0,1 – 3,7 / 100 000 a u žen 0,4 – 9,6 / 100 000 ( 8 ). Do štítné žlázy **metastazují** také jiné primární nádory, zejména karcinom plic, prsu, ledvin.

Z hlediska etiopatogeneze je prokázáný vztah k ionizujícímu záření, a to jak zevnímu, tak vnitřnímu. O tomto faktu svědčí epidemiologická data potvrzující vyšší incidenci karcinomu štítné žlázy u nemocných, kteří byli ozařováni v oblasti krku ( např. pro hyperplazii thymu, Hodgkinovu chorobu ). Svou roli zde hrají mutace různých onkogenů, určující typ karcinomu ( onkogeny s tyrozinázovou aktivitou *ret* a *trk*, *p53*, *APC* ).

Biologické chování karcinomů štítnice, jejich průběh, prognóza i odpověď na léčbu závisí na histologickém typu karcinomu :

- **Diferencované** ( 80 – 85 % ), vycházejí z epitelu lalůček a dělí se na formy **papilární** ( pomalu rostoucí, se značnou tendencí k lokálním recidivám a metastazování lymfatickou cestou – zejména do krčních uzlin ), **folikulární** ( metastazující krevní cestou, nejčastěji do kostí nebo plic ), **smíšené**.
- **Anaplastické** ( 4 – 5 % ), velmi záhy metastazující krevní i lymfatickou cestou, jejich prognóza je špatná.
- **Medulární**, vychází z parafolikulárních buněk. Biologická povaha a často i morfologický obraz se podobají karcinoidu. Na vzniku se podílí alterace protoonkogenu *ret*, který je zodpovědný za vznik syndromu MEN. 65 – 70 % se vyskytuje ve sporadické formě, 30 – 35 % má hereditární původ ( manifestace v rámci syndromu MEN-II ).

## **1.7 Zhoubné nádory kůže hlavy a krku C 44 - 43**

Nejčastějšími malignitami kůže jsou **karcinomy**. Dále se zde vyskytují **sarkomy, maligní melanom, maligní lymfomy a metastázy** jiných primárních tumorů.

Vznik karcinomů je přisuzován genetickým poruchám, vznikajícím účinkem různých karcinogenů. Nejvýznamnějšími z nich je UVB záření, dále ionizující záření a infekce HPV. Náchylnost k jejich vzniku může být též geneticky podmíněna. Z hlediska histologického se jedná zejména o :

- **Bazaliom**

Vychází z buněk epidermis a z terminálního folikulu. Častěji se vyskytuje u mužů chronicky exponovaných slunečnímu záření, většinou na kůži obličeje.

Infiltruje a destruuje okolní tkáň, nemá tendenci k metastazování. Bazaliomy větších rozměrů často recidivují.

- **Spinaliom**

Vychází z keratinocytů. Vzniká často na podkladě aktinické keratózy a postupně přechází v destruktivně rostoucí nádor s tendencí k metastazování zejména lymfatickou cestou. Nicméně časté je i perineurální šíření. Incidence se odhaduje na 11 případů na 100 000 obyvatel. V kancerogenezi se uplatňují chemické látky jako arsen či polycyklické uhlovodíky. Nejvýznamnější je však vliv UV záření. Určitým rizikovým faktorem vzniku je i dříve poškozená kůže (jizvy po popáleninách, v místě ozářené kůže,...).

- **Maligní melanom**

Jedná se o nádor neuroektodermálního původu, vycházející z melanocytů. V naprosté většině se vyskytuje v kůži. Incidence celosvětově dramaticky stoupá. Geograficky je nejvyšší výskyt u bělošské populace v Austrálii a na Novém Zélandě. Vysokou incidenci vykazují i státy severní Evropy s převahou obyvatelstva nordického a keltského typu. Incidence v ČR v roce 1998 činila 11,1 u mužů a 11,8 u žen na 100 000 obyvatel ( 8 ). Jeho výskyt se posunuje do mladších věkových kategorií. Etiologie maligní transformace melanocytů není přesně známa. Významně se zde ale uplatňuje UV záření ( množství a velikost jednotlivých excesů pobytu přímému slunci se uplatňuje více než rozložená kumulativní dávka! ). Nejvyšší riziko vzniku mají jedinci s fototypem kůže I a II. V patogenezi jsou významné i genetické faktory. Svědčí o tom familiární výskyt melanomu a dysplastických névů. Kožní forma má několik klinicko – histologických variant :

- **Lentigo maligna melanoma ( 4 – 10% )**

Téměř výhradně vzniká v ložisku prekancerózy lentigo maligna ( zejména v oblasti hlavy a krku ). Vyskytuje se nejčastěji po 55. roce věku. Jde o velmi pomalu rostoucí formu.

- **Superficiálně se šířící melanom ( 65 – 75% )**

Horizontální fáze růstu trvá měsíce až roky. Po určité době dochází k vertikálnímu růstu, tvorbě nodularity a metastázování.. Prekurzorem může být dysplastický či junkční névus. Výskyt je nečastější v 5.dekádě.



➤ **Nodulární melanom** ( 15 – 30% )

Od počátku rostoucí nádor s vysokou pravděpodobností metastazování po celou dobu růstu. Může vznikat v prekurzorové lézi nebo na intaktní kůži.

➤ **Amelanotické formy** ( 1 – 7% )

## **1.8 Maligní lymfomy hlavy a krku**

Jedná se o primárně extranodální non-Hodgkinské formy, tvořící velmi heterogenní skupinu. :

- **Lymfomy Waldeyerova okruhu**

- **Lymfomy nosní dutiny**

Postihují častěji muže než ženy. Jedná se zejména o buněčné fenotypy T nebo NK s angiocentrickým a angioinvasivním rysem, s nekrózami a destruktivním růstem do okolí.

- **Lmfomy paranazálních sinů**

Vycházejí většinou z B řady, s častým sekundárním postižením CNS.

- **Lymfomy slinných žláz**

Nejvíce postihují příušní žlázu, často jim předcházejí příznaky Sjogrenova syndromu.

- **Orbitální a okulární lymfomy**

- **Lymfomy štítné žlázy**

Nejvíce postiženou skupinou jsou starší ženy, které prodělaly Hashimotovu thyreoiditidu ( 13 ).

## 2. Rizikové faktory vzniku nádorů hlavy a krku

### 2.1 Etiopatogeneze nádorového procesu ( kancerogeneze )

Nádorové onemocnění lze charakterizovat jako neregulovaný růst buněk o autonomní povaze buněčné proliferace spojený s poruchou kontrolních mechanismů a s alterací buněčné diferenciaci. Nekontrolovaný růst vede ke zvětšení takto postižené tkáně, která může stlačovat okolní struktury, nebo postupně invazi do okolních struktur a k metastazování ( 8 ).

#### 2.1.1 Etapy maligní transformace

**Kancerogeneze** probíhá v 5 relativně dobře charakterizovaných etapách :

- **Iniciace** - zahájení procesu účinkem zevních i vnitřních faktorů, při kterém dochází ke genetické poruše ( může zůstat bez funkčních následků po řadu let ).
- **Promoce** – za spoluúčasti dalších podnětů ( promotorů ) dochází k dalšímu vývoji, objevují se poruchy diferenciaci ( v klinickém obraze nacházíme karcinoma in situ ). Sama o sobě však není schopna vyvolat nádorový proces ( navazuje na iniciaci ).
- **Transformace** ( konverze ) – zásadním způsobem se mění fenotyp buněk a vzniká maligní klon.
- **Progrese** – transformované buňky ztrácejí schopnost odpovídat na regulační mechanismy, dochází k lokálnímu růstu nádoru.
- **Metastazování** – šíření nádoru mimo prvotní ložisko.

**Kancerogenní faktory**, podílející se na vzniku nádoru, jsou značně různorodé. Dělíme je na :

- **Fyzikální** – záření ( ionizující, UV ), azbestová vlákna, chronické dráždění při dlouhodobé mechanické iritaci,...
- **Chemické** – **exogenní** : těžké kovy ( Cd, Pb,...), arzen, polycyklické aromatické uhlovodíky ( dehet, tabákový kouř ), nitrosaminy, ...
  - **endogenní** : steroidní hormony ( estrogeny, androgeny )
- **Biologické** – viry ( DNA, RNA )
  - bakterie ( *Helicobacter pylori* )
  - parazité ( schistosomy )

Jejich společnou vlastností je působení genetických změn, na jejichž podkladě dochází k **aktivaci onkogenů** a **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 ve všech buňkách systém kontroly replikace a opravných mechanismů DNA ( **mismatch repair geny** ). Jejich porucha usnadňuje maligní transformaci.

### 2.1.2 Genetická podmíněnost nádorových onemocnění

Dědičná nádorová onemocnění představují 1 – 5 % všech zhoubných nádorů ( 7 ). Zárodečné mutace v tumor - supresorových genech a „opravných“ genech jsou zodpovědné za dědičná nádorová onemocnění. Existují formy autosomálně dominantní, autosomálně recesivní a dědičné konstitucionální chromosomální anomálie. Pro autosomálně dědičná onemocnění byla Knudsonem vyslovena **teorie dvojího zásahu**. U nosiče zárodečné mutace dojde k úplnému vyřazení antionkogenu z funkce somatickou mutací či ztrátou zbývající „funkční“ kopie genu. Tato ztráta heterozygoty vede k nádorovému bujení.

Molekulárně biologické a cytogenetické studie ukázaly posloupnost genetických změn od preinvazivních forem až po formy invazivní. Chromozomální abnormality jsou provázány poruchami exprese důležitých regulačních proteinů. Jedná se zejména o mutace p21 a p53 ( tuto mutaci lze prokázat u 60 – 70 % nádorů ORL oblasti ). U invazivních forem přibývá abnormalit, objevuje se zvýšená exprese genu pro epidermoidní růstový faktor ( EGRF ) ( 12 ). Zmíněné změny korelují s postupně narůstající proliferací a agresivitou nádoru.

Vyšší náchylnost ke vzniku onemocnění je též zaznamenána u osob s HLA antigeny A2 a SIN-2 ( 7 ).

### 2.1.3 Nádorová imunologie

Nádorově transformované buňky se od normálních buněk organismu odlišují též změněným antigenním systémem. Jedná se zejména o expresi různých **nádorových neoantigenů**, které imunitní systém rozeznává jako cizí. Imunologické mechanismy jsou důležitou součástí pochodů, kterými se organismus brání vzniku zhoubného nádorového bujení. Příčiny jejich selhání jsou různorodé :

- **Vrozená imunitní nedostatečnost** pro genetickou poruchu.
- **Získaná imunitní nedostatečnost** – navozená léčbou
  - navozenou onemocněním
  - trvalé imunosupresivní působení kancerogenu
- **Imunotolerance** – ztráta antigenu MHC – I a zablokování efektorových mechanismů nutných pro imunitní odpověď.
- **Imunoselekce** – selekce antigenně chudých nádorových klonů, které dále proliferují.
- **Antigenní ochuzení** – ztráta specifického antigenu dříve, než se rozvine imunitní odpověď.
- **Oslepení lymfocytů** – nadměrné uvolnění antigenu může bránit cytotoxické reakci vazbou na receptory cytotoxických lymfocytů.
- **Enhancement** – antigenní determinanty nádorových buněk mohou být maskovány sérovými, netoxickými protilátkami. Nejsou tedy nalezeny imunokompetentními buňkami, které tak nemohou být imunizovány.
- **Působení imunokomplexů** – tvořeny nádorovým antigenem a specifickou protilátkou. Mohou působit jako blokuující protilátky a inhibovat makrofágy, jsou-li jimi fagocytovány.
- **Proklouznutí nádoru** – nádorové buňky nemusejí být zpočátku dostatečným signálem pro vyvolání imunitní odpovědi a po dosažení určité velikosti populace není již vzniklá imunitní odpověď schopná tuto rozsáhlou populaci ovlivnit.

#### 2.1.4 Nejčastější rizikové faktory spojené s rozvojem zhoubných nádorů hlavy a krku

**Tabákové výrobky a alkohol** jsou nejdůležitějšími a jednoznačně prokázanými rizikovými faktory vzniku zhoubných nádorů hlavy a krku, obzvláště pak dutiny ústní, oropharyngu, hypopharyngu a laryngu. Těžké kouření a nadměrné pití alkoholu způsobují změny dlaždicobuněčného epitelu charakteru prekancerózních lézí. Některé z nich dávají vzniku karcinomům. Podle American Cancer Society je 85 - 90 % rozvinutých zhoubných nádorů hlavy a krku způsobeno **tabákovými produkty**, jakými jsou cigarety, doutníky či tabák ke žvýkání. Kuřáci mají 6x vyšší riziko vzniku těchto nádorů oproti nekuřákům. **Abúzus alkoholu** dle American Cancer Society způsobuje zhoubné nádorové onemocnění hlavy a krku u 75 – 80 % pacientů. Zhodnocení individuálního efektu alkoholu je problematické, neboť většina alkoholiků je také těžkými kuřáky. Nicméně jeho kauzativní vztah k rozvoji zhoubného nádoru byl prokázán epidemiologickými daty u karcinomů dutiny ústní, laryngu a jícnu. Kromě jeho kancerogenního vlivu se zde uplatňuje i jeho toxický účinek a doprovodné stavy malnutrice, při kterých dochází k depleci esenciálních složek potravy, jež mají za následek podstatné zhoršení stavu imunity.

Osoby, užívající alkohol a tabákové výrobky současně, mají mnohem vyšší riziko ( některé zdroje uvádějí až 100x ) vzniku karcinomu v této oblasti než osoby, které buď pouze kouří nebo pouze užívají alkohol ( 13 ). Jejich kombinace nemá aditivní charakter, nýbrž multiplikační. Ačkoliv mají muži 2 – 3x vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru hlavy a krku, což je dáno jejich častějším abúzem alkoholu a tabákových výrobků, ženy se jim incidencí těchto nádorů stále přibližují, neboť narůstá počet kuřáček i poživaterek alkoholu ( 13 ).

Tabulka č.1 **Kouření**

<b>V cigaretovém kouři bylo zjištěno kolem 4 000 chemických látek, mezi nimiž kromě dráždivých látek najdeme i iniciátory, promotory a ko-karcinogeny nádorového procesu.</b>	
<b>Plynná fáze ( 92% )</b> obsahuje :	orgánově nespecifické iniciátory ( nitrosamin, hydrazin, vinylchlorid ) a promotory ( formaldehyd )
	ciliotoxický kyanovodík, acetaldehyd
<b>Hmotná fáze ( 8% )</b> obsahuje :	nespecifické ( benz-a-pyren, 5-metylchrysen ) i specifické ( polycyklické aromatické uhlovodíky – jícen, plíce, pankreas, ledviny, MM ) iniciátory, promotory ( prchavé fenoly ), ko-karcinogeny ( katechol, naftaleny )
<b>Riziko nádorového bujení je závislé na počtu vykouřených cigaret za den, počtu kuřáckých let, na hloubce inhalace a věku, kdy daná osoba začala kouřit.</b>	

**Prekancerózy**, které vedou k malignímu zvratu v oblasti hlavy a krku, představují nejčastěji **leukoplakie** ( riziko maligní transformace 1,6 – 6 % ), **erytroplakie**, **erytroleukoplakie** a **anemické epiteliální léze** ( Hunterova glossitis či sidorepenická dysfagie jako součást syndromu Plummer – Vinson ).

**UV záření** v pásmu vlnové délky B má kancerogenní a imunosupresivní účinky. Způsobuje většinu zhoubných nádorů rtu.

Některé karcinomy hlavy a krku mají **virovou etiologii**. Jedná se zejména o **HSV-1**, **HPV** ( 16 a 18 ) a **EBV**. DNA HPV byla detekována ve tkáni orálních karcinomů a karcinomů tonzil. Narůstající incidence HPV způsobených zhoubných nádorů dutiny ústní je spojena s rostoucí sexuální promiskuitou ve světě. EBV infekce je asociována s nasopharyngeálním karcinomem, který se endemicky vyskytuje v oblasti Středomoří a Dálného Východu. Zde mohou sloužit měřené titry EBV protilátek jako metoda screeningového programu u rizikové populace. Kromě EBV je častým původcem tohoto karcinomu vysoký obsah nitrátů v potravě místních obyvatel ( prosolené maso a ryby ), jejíž tepelnou úpravou se uvolňují kancerogenní nitrosaminy.

U karcinomů kůže, slinných žláz a žlázy štítné se jako rizikový faktor uplatňuje nadměrná **expozice Rtg-záření** za účely diagnostickými či terapeutickými.

Jiné možné rizikové faktory představují **orální malhygienu** a **chronické mechanické dráždění** zubními náhradami, **inhalace azbestu** a **dřevěného prachu**, **nedostatečná výživa** (zejména nedostatek ovoce a zeleniny ve stravě, vedoucí ke **karenci vitamínu A** ) a **terapie zasahující do funkce imunitního systému**.

Tabulka č.2 **Rizikové faktory zhoubných nádorů hlavy a krku**

<b>Etiologie</b>	<b>Lokalita</b>
<b>Tabákové výrobky*</b>	
Cigarety	Všechny nádory hlavy a krku
Dýmka	Rty, dutina ústní
Šňupací a žvýkáci tabák	Bukální sliznice
<b>Alkoholické nápoje</b>	
Alkohol	Všechny nádory hlavy a krku
<b>Pracovní prostředí***</b>	
Nikl, chrom	Dutina nosní, paranazální siny
Kožedělní průmysl	Paranazální siny
Dřevozpracovatelský průmysl	Paranazální siny
Azbest	Larynx
Zpracování kovů	Larynx
<b>Virové</b>	
HPV ( 16, 18 )	Dutina ústní
HSV-1	Dutina ústní
EBV	Nasopharynx
<b>Strava**</b>	
Vitamin C, A a beta – karoten deficit	Všechny nádory hlavy a krku
Plummer – Vinson ( Paterson – Kelly ) syndrom	Dutina ústní, pharynx
Solí konzervované potraviny ( maso, ryby )	Nasopharynx
<b>Záření</b>	
UVB	Dutina ústní
RTG ( diagnostické, terapeutické )	Kůže hlavy a krku, slinné žlázy, štítná žláza

\* též plíce, močový měchýř, slinivka, jícen ( zejména v souvislosti s konzumací alkoholu ), ledviny, děložní čípek, žaludek, leukémie

\*\* též prso, tlusté střevo, prostata,

\*\*\* též mesotheliom

### **3. Duplicita nádorů u pacientů se zhoubnými nádory hlavy a krku**

#### **3.1 Teorie duplicitního výskytu**

Pacienti s karcinomy hlavy a krku mají vysokou incidenci vzniku **sekundárně primární ( duplicitní ) léze**, průměrně se udává hodnota 2 – 3 % / rok ( 14 ). Klinicky tyto nové léze detekujeme buď **simultánně ( synchronně )** s primární lézí nebo po určité době ( **metachronně** ) od objevení se primární léze. Toto pozorování odráží koncept „mnohočetných postižených sliznic“, či „**plošné kancerogeneze**“ ( „field of carcinogenesis“ ), který je založený na hypotéze **prolongované expozice karcinogenům**, vedoucí k nezávislé transformaci mnoha epitelálních buněk na několika vzdálených místech ( 13 ). Tyto transformované buňky dávají vzniku geneticky nezávislým mnohočetným nádorům.

Alternativou k této hypotéze je teorie **společného transformovaného klonu**, který se šíří skrze mukózu a dává vzniku topograficky odlišným, ale geneticky příbuzným mnohočetným nádorům ( 13 ). Tuto teorii podporují i nedávné molekulární studie.

#### **3.2 Studie sekundárně primárních nádorů u pacientů s malignitou v oblasti hlavy a krku hospitalizovaných ve FNKV**

Tato studie byla založena na sběru dat o pacientech kliniky onkologie a otorhinolaryngologie FNKV. Od roku 1990 do roku 2005 bylo ve FNKV na těchto odděleních hospitalizováno 649 pacientů se zhoubným nádorovým bujením v oblasti hlavy a krku ( diagnózy MKN C 00 – C 14, C 30 – 32, C 73, C 76 – 80, C 430 - 434, C 440 – 444 ). Ke vzniku duplicitního nádoru došlo u 84 pacientů ( 12,9 % ), z toho počet postižených mužů byl 61 ( 9,4 % ) a žen 23 ( 3,5 % ). Poměr muži ženy činil 2,65. Triplicitní výskyt byl zaznamenán u 6 pacientů ( 0,92 % ) a ve všech těchto případech šlo pouze o samé muže. Ze zhoubných nádorů hlavy se nejčastěji vyskytoval karcinom laryngu ( 27 ), tonzily ( 13 ) a příušní žlázy ( 12 ). Z duplicitních nádorů se vyskytoval nejčastěji karcinom plic ( 14 ), zhoubné nádory kůže ( 9 ) a ledvin ( 8 ). Nejčastější duplicitní kombinací byl primární karcinom laryngu a sekundárně primární



karcinom plic ( 8 ), což je vysvětlitelné jejich kauzálním vztahem s prokázaným rizikovým faktorem – kouřením.

Tabulka č.4 **Přehled sledovaných diagnóz**

<b>Sledované diagnózy :</b>	
C00	Zhoubný novotvar rtu
C01	Zhoubný novotvar kořene jazyka
C02	Zhoubný novotvar jiných a neurčitých částí jazyka
C03	Zhoubný novotvar dásně
C04	Zhoubný novotvar ústní spodiny
C05	Zhoubný novotvar patra
C06	Zhoubný novotvar jiných a neurčitých částí úst
C07	Zhoubný novotvar příušní žlázy
C08	Zhoubný novotvar jiných a neurčitých slinných žláz
C09	Zhoubný novotvar mandle
C10	Zhoubný novotvar orofaryngu
C11	Zhoubný novotvar nazofaryngu
C12	Zhoubný novotvar pyrifonního sinu
C13	Zhoubný novotvar hypofaryngu
C14	Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací tru, ústní dutiny a hltanu
C30	Zhoubný novotvar nosní dutiny a středního ucha
C31	Zhoubný novotvar vedlejších dutin
C32	Zhoubný novotvar hrtanu
C73	Zhoubný novotvar štítné žlázy
C76	Zhoubný novotvar jiných a nepřesně určených lokalizací
C77	Sekundární a neurčený zhoubný novotvar mízních uzlin
C78	Sekundární zhoubný novotvar dýchací a trávicí soustavy
C79	Sekundární zhoubný novotvar jiných lokalizací

C80	Zhoubný novotvar bez určení lokalizace
C430	Zhoubný melanom rtu
C432	Zhoubný melanom ucha a zevního zvukovodu
C433	Zhoubný melanom jiných a neurčených částí obličeje
C434	Zhoubný melanom vlasové části hlavy a krku
C440	Jiný ZN- kůže rtu
C442	Jiný ZN- kůže ucha a zevního zvukovodu
C443	Jiný ZN- kůže jiných a neurčených částí obličeje
C444	Jiný ZN- kůže vlasové části hlavy a krku

Tabulka č.5 **Přehled zaznamenaných multiplicit u pacientů onkologického a ORL oddělení FNKV**

<b>Sběr dat od roku 1990 do roku 2005</b>	<b>649 pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku</b>	<b>Duplicita 84 ( 12,9 % ) *</b>	<b>Muži 61 ( 9,4 % )</b>
			<b>Ženy 23 ( 3,5 % )</b>
		<b>Triplicita 6 ( 0,92 % )</b>	<b>Muži 6 ( 0,92 % )</b>

\* poměr muži ženy 2,65

Tabulka č.6 **Přehled zachycených zhoubných nádorů**

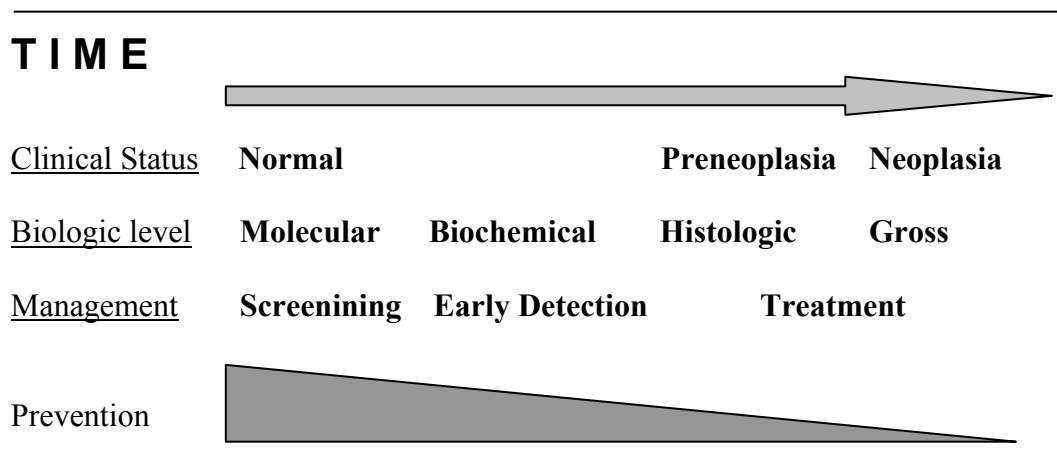
<b>Typy nádorů dle lokalizace :</b>		<b>Nejčastější duplicity :</b>	
<b>Primární nádor :</b>	<b>Sekundární nádor :</b>	<b>Primární nádor :</b>	<b>Sekundární nádor :</b>
<b>hrtan ( 27 )</b>	<b>plice ( 14 )</b>	<b>hrtan a :</b>	<b>plice ( 8 )</b>
<b>tonsila ( 13 )</b>	<b>kůže ( 9 )</b>		<b>ledviny ( 3 )</b>
<b>parotis ( 12 )</b>	<b>ledvina ( 8 )</b>		<b>prostata ( 3 )</b>
<b>jazyk ( 8 )</b>	<b>močový měchýř ( 7 )</b>		<b>hematologické malignity ( 3 )</b>
<b>pharynx ( 6 )</b>	<b>hematologické malignity ( 6 )</b>		<b>močový měchýř ( 2 )</b>
<b>zevní zvukovod, boltec ( 4 )</b>	<b>prostata ( 5 )</b>		<b>pharynx ( 2 )</b>

spodina dutina ústní ( 3 )	maligní melanom ( 4 )		mozek ( 1 )
vedlejší dutiny nosní ( 2 )	mamma ( 4 )		štítná žláza ( 1 )
patrový oblouk ( 1 )	pharynx ( 4 )		střevo ( 1 )
plíce ( 1 )	jazyk ( 3 )		jícen ( 1 )
kůže ( 1 )	karcinom dělohy ( 3 )		měkké patro ( 1 )
močový měchýř ( 1 )	štítná žláza ( 2 )		jazyk ( 1 )
sarkom měkkých tkání ( 1 )	jícen ( 2 )		tonsila ( 1 )
vchod do dutiny nosní ( 1 )	larynx ( 2 )		
submandibulární žláza ( 1 )	penis ( 2 )		
zhoubný nádor jiných, nepřesně určených lokalizací ( 1 )	colon ( 2 )		
	měkké patro ( 1 )		
	zevní zvukovod ( 1 )		
	rhabdomyosarkom ( 1 )		
	VDN ( 1 )		
	tu mozku ( 1 )		
	tonsila ( 1 )		

### **3.3 Prevence zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku**

Protože mnoho karcinomů hlavy a krku vzniká po prolongované expozici známým rizikovým faktorům, může být jejich rozvoj ovlivněn preventivními opatřeními. Prevence je tedy nejvhodnějším způsobem jejich terapie. Je však nutné upozornit na fakt, že u některých lidí se zhoubnými nádory hlavy a krku

zjevně neprokážeme tyto rizikové faktory. V těchto případech nám nezbývá nic jiného, než se zaměřit na metody sekundární prevence – aktivní přístup k detekci sekundárně primárních malignit.



Obrázek č.3 **Multilevel perspective of cancer evaluation and management** ( 12 ).

**Primární prevence** si klade za cíl odstraňovat nebo omezovat možné příčiny vzniku nádorového onemocnění. Opírá se nejen o nové poznatky v etiopatogenezi nádorového procesu, ale bere v úvahu i výsledky epidemiologických studií.

**Sekundární prevence** spočívá ve vyhledávání a sledování rizikových jedinců či skupin v populaci, ve vyhledávání prekanceróz. Slouží k tomu důsledné preventivní prohlídky.

**Terciární prevence** představuje sledování nemocných s vyléčeným nádorovým onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nebo relaps onemocnění. K jejímu zajištění významně přispívá dispenzarizační péče.

### 3.3.1 Kouření a alkohol

Kouření a alkohol představují jednoznačně prokázané rizikové faktory vzniku zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku. Riziko rozvoje karcinomu v oblasti hlavy a krku je u kuřáků 5 – 35x větší než u nekuřáků, u osob požívajících alkohol přibližně 2-5x vyšší než u abstinentů ( 12 ). Studie ukazují, že pokračující kouření i po diagnóze malignity v této oblasti zvyšuje riziko

opakování, komplikací při terapii a rozvoje sekundárně primárního nádoru. Navíc snižuje všeobecné přežití pacientů. Důležitým krokem je tedy eliminovat tyto rizikové faktory, neboť patří do skupiny plně ovlivnitelných. Při kontaktu s pacientem je nutné poukázat na tato oprávněná rizika, aby si uvědomil jejich závažnost ve vztahu k jeho onemocnění, a aktivně mu pomáhat s jejich eliminací.

### 3.3.2 Význam chemoprevence deriváty vitamínu A

Dle velkého množství studií je pravděpodobné, že potrava s vysokým obsahem **vitamínu A** a **karotenoidů** chrání proti řadě **zhoubných epitelálních tumorů** ( 5 ). V potravě se vyskytuje ve 2 formách - jako vitamín A ( retinol, estery retinolu ) a provitamin A ( karotenoidy, v těle konvertované na vitamín A ).

**Chemoprevence** byla definována Spornem jako pokus o zvrácení, potlačení či zabránění procesu karcinogeneze až do stádia invazivního karcinomu ( 12 ).

S tímto cílem bylo zkoušeno podávání vysokých dávek **13 – cis – retinové kyseliny** ( 13-cRA ), která dle některých studií redukovala frekvenci sekundárně primárních malignit u pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku ( 12 ). Během následného sledování pacientů, kteří brali po dobu jednoho roku vysoké dávky 13-cRA, se nevyvinul s kouřením asociovaný karcinom v oblasti hlavy a krku oproti těm, kterým bylo podáváno placebo ( 12 ). Nicméně tito pacienti museli snášet podstatný **toxický efekt vysokých dávek 13-cRA**, který byl důvodem nutnosti redukovat dávku.

Tento efekt zahrnuje nežádoucí účinky :

- **Nehematologické - mukokutánní** ( cheilitis, konjunktivitis, kožní eflorescence )

**chřipkovité příznaky** ( únava, artralgie, myalgie, přechodná teplota či bolest hlavy )

**anorexie**, úbytek tělesné hmotnosti

mírná až střední **hypertriglyceridémie**

**periferní neuropatie** ( parestázie typu necitlivosti nebo naopak brnění )

možné oční projevy ( poruchy vizu na podkladě středně těžké optické neuritidy )

- **Hematologické** – obvykle mírné

Nízké dávky 13-cRA se zkoušejí i u pokročilých dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Užívají se v **kombinaci s interferonem ( IFN )** a **vitamínem E** ( tokoferol ).

Retinoidy ( RA ) a interferony mají **synergistický efekt v modulaci buněčné proliferace, diferenciaci, apoptózy** a dále i **angiogenezi**. RA ovlivňují expresi IFN, které mohou způsobit up-regulaci nukleárních receptorů pro RA. RA i IFN přímo regulují transkripci genu p21 prostřednictvím jeho regulačních faktorů. Produkty genu p21 jsou zodpovědné za kontrolu buněčné proliferace a diferenciaci. Protože IFN má antiangiogenní efekt, který se umocňuje kombinací s 13-cRA, byla zde vyslovena hypotéza, že jejich současné podání omezuje nádorovou neovaskularizaci.

Vitamín E má **chemopreventivní** účinek u nádorů hlavy a krku a navíc snižuje toxicitu 13-cRA. Jejich kombinace je obecně dobře tolerována. Zdá se být tedy slibná pro adjuvantní terapii lokálně pokročilých dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Spolu s vitamínem A patří do skupiny **antioxidantů**, které chrání buněčné membrány před **lipoperoxidací** a tvorbou **volných kyslíkových radikálů**.

### **3.3.3 Nesteroidní antirevmatika ( COX – 2 inhibitory ) jako chemoprevence nádorů hlavy a krku**

Bylo pozorováno, že u nemocných s revmatoidní artritidou, kteří pravidelně užívali antirevmatika, byla nižší incidence kolorektálního karcinomu ( 8 ). Nadprodukce COX – 2 ( cyklooxygenáza 2.typu, inducibilní cyklooxygenáza ) hraje důležitou roli u rakoviny tlustého střeva, což prokázaly následné klinické studie. Práce, jejíž autorem je Altorki et al, poukázala na progresivně stoupající nadprodukcí COX – 2 v procesu kancerogeneze i u zhoubných nádorů hlavy a krku ( 12 ). Ovlivnění této nadprodukce pomocí inhibitorů COX – 2 ( např.celecoxib ) je dalším z možných cílů preventivní i terapeutické intervence.

### **3.3.4 Genová terapie a malignity hlavy a krku**

Inaktivace / mutace genu p 53 je poměrně častá u karcinomů hlavy a krku ( 60 – 70 % nádorů ). Pokusně se využívají adenoviry jako nosiče potřebné

genetické informace, která je začleněna do hostitelského genomu a překládána do proteinového produktu ovlivňujícího diferenciaci a proliferaci buňky.

### 3.4 Kontrola rizik zhoubných nádorů

Tabulka č.7 Kontrola rizik zhoubných nádorů

1.krok	Anamnéza se zaměřením na zhoubný nádor	<b>Rodinná anamnéza</b> ( výskyt zhoubných nádorů v rodině, výskyt familiárních prekancerózních stavů )
		<b>Osobní anamnéza</b> ( prodělané malignity či prekancerózní stavy, rizikové faktory, životní styl )
		<b>Pracovní anamnéza</b> ( výskyt kancerogenů na pracovišti )
2.krok	Vyšetření se zaměřením na zhoubný nádor	
3.krok	Screeningové testy	<b>Osoby s rizikovými faktory</b> v osobní nebo rodinné anamnéze je nutno pravidelně a cíleně sledovat.
4.krok	Poradit pacientovi, jak snížit riziko	<b>Kouření, stravování, slunění, samovyšetření, preventivní prohlídky</b>

## Souhrn

Nádory hlavy a krku patří mezi nejvíce agresivní malignity s vysokou incidencí zakládání metastáz. Mnohočetné nádory u pacientů s karcinomy v oblasti hlavy a krku mají vliv na jejich prognózu a dlouhodobé přežívání, které nepříznivě ovlivňují. Tato práce použila soubor pacientů onkologické a otorhinolaryngologické kliniky FNKV, který obsahoval 649 pacientů se zhoubným nádorem hlavy a krku, léčených na těchto klinikách v letech 1990 – 2005. U 84 pacientů byl diagnostikován sekundárně primární nádor a v 6 případech šlo o triplicitní výskyt. Častěji byli postiženi muži než ženy. Tato práce se zabývá vývojem mnohočetných zhoubných nádorů u pacientů s karcinomy v oblasti hlavy a krku, jejich hlavními rizikovými faktory a možnostmi jejich prevence. Je nutné pamatovat v rámci diagnostiky na vysokou incidenci mnohočetných nádorů u pacientů se zhoubnými tumory v ORL oblasti a aktivně přistupovat k detekci sekundárně primárních malignit, které mají zásadní vliv na prognózu a dlouhodobé přežívání pacientů. Vedoucí příčinou smrti u pacientů s karcinomem hlavy a krku je totiž rozvinutí sekundárně primární malignity.



## Summary

Head and neck cancers are the most aggressive malignities with a high incidence of metastasis. Multiple tumors in patients with carcinomas in the region of head and neck influence their prognosis and long – time survival. These tumors make them much worse. This seminary essay works with a group of patients of oncologic and ENT ward in FNKV. This set contains 649 patients with head and neck malignity. The patients were treated in the years of 1990 – 2005 in FNKV. 86 patients had a secondary primary tumor and in 6 cases a triplicity occurred. Men were affected more frequently than women. This seminary essay considers an etiopatogenesis of multiple head and neck cancers, their major risk factors and a possibility of their prevention. It is very important to remember high incidence of multiple tumors in the patients with head and neck cancers in a process of diagnosis. We have to detect actively secondary primary malignities because they have important influence on a prognosis and a long – time survival of patients. The main cause of death of patients with head and neck carcinomas is a progress of secondary primary tumor.

## Závěr

Současná koncepce považuje rakovinu za geneticky podmíněnou chorobu, kde svou roli hraje i selhání funkce imunity lidského jedince. Postupným hromaděním mnoha mutací v genech dochází k transformaci buněk v nádorové, a pokud je nedokáže imunitní systém rozlišit a eliminovat, je proces kancerogeneze nastartován. Zvýšený zájem je věnován genu p53, neboť se stal předmětem molekulárně genetického výzkumu dlaždicobuněčného karcinomu.

Nádory hlavy a krku patří mezi nejvíce agresivní malignity s vysokou incidencí zakládání metastáz i vysokou incidencí zakládání sekundárně primárních nádorů. Prokázanými rizikovými faktory vzniku mnohočetných zhoubných nádorů je kouření a alkohol. V úvahu však musíme vzít i jejich vztah k pracovním podmínkám.

Jsou vytvořeny dvě teorie vzniku multiplicit. První z nich je teorie plošné kancerogeneze, druhou je teorie společného klonálního původu.

Mnohočetné nádory u pacientů s karcinomy v oblasti hlavy a krku mají vliv na jejich prognózu a dlouhodobé přežívání, které nepříznivě ovlivňují. Vzhledem k vysoké incidenci mnohočetných zhoubných nádorů u pacientů s nádory této oblasti je nutné pamatovat na tuto skutečnost v rámci diagnostiky a aktivně přistupovat k detekci sekundárně primárních nádorů. Pro úspěch léčby je důležitý koordinovaný onkologický tým. Svůj význam mají pravidelná sledování onkologických nemocných léčených pro karcinom ORL oblasti a vyšetření zaměřená na vyhledávání recidiv. Včasná diagnostika vícečetných malignit má zásadní vliv na úspěšnost onkologické léčby.

## Seznam použité literatury

1. KOUTECKÝ, J. *Klinická onkologie*. 1.vydání. Praha : Avicenum, 1989. 320 s. ISBN 08-051-89
2. COTRAN, RAMZI S. *Robbins pathologic basis of disease*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1999. 1425 pp. ISBN 0-7216-7335-X
3. FOLSH, U.R. *Patologická fyziologie*. 1.české vydání. Praha : Grada Publishing a.s., 2003. 588 s. ISBN 80-247-0319-X
4. PROVAZNÍK, K. a kol. *Manuál prevence v lékařské praxi- I.Prevence poruch a nemocí*. 2.vydání. Praha : Fortuna, 1994. 144 s. ISBN 80-7168-387-6
5. PROVAZNÍK, K. a kol. *Manuál prevence v lékařské praxi- II.Výživa*. 1.vydání. Praha : Fortuna, 1995. 104 s. ISBN 80-7168-227-6
6. PROVAZNÍK, K. a kol. *Manuál prevence v lékařské praxi- VII.Doporučené preventivní postupy v primární péči*. 1.vydání. Praha : Fortuna, 1995. 56 s. ISBN 80-7071-135-3
7. NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P., PETRUŽELKA, L. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. 1.české vydání. Praha : Triton s.r.o., 2005. 308 s. ISBN 80-7254-736-4.
8. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1.vydání. Praha : Galén, 2002. 686 s. ISBN 80-7262-151-3
9. KLASS, C. M., SHIN, D. M., KHURI, F. R. New directions in chemoprevention of head and neck cancer. In PERRY, M. C. *American society of clinical oncology: 2005 Educationel book*. Místo, Nakladatelství, 2005, pp.454 - 460
10. GRITZ, E. R., FINGERET, M. C., VIDRINE, D. J. Smoking cessation : A critical component of successful management of head and neck cancer. In PERRY, M. C. *American society of clinical oncology: 2005 Educationel book*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2005, pp 461 – 465.
11. SHERMAN, E. J. Head and neck cancer : Surveillance after definitive treatment. In PERRY, M. C. *American society of clinical oncology: 2005 Educationel book*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2005, pp.466 -471
12. MEYSKENS, F. L. Principles of cancer prevention. In HASKELL, Ch. M. *Cancer treatement*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1995, pp.10 – 13
13. DIMERY, I. W. Head and neck cancer. In PAZDUR, R. *Medical oncology – A comprehensive review*. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1993, pp.397 - 406
14. JEŘÁBEK, L. Incidence duplicitních zhoubných nádorů v ORL oblasti a jejich možná etiopatogeneze. *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 2001, roč. 50, č.1, s. 5 - 9.
15. LIPPMAN, S. M. et al.: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis [on-line]. 1993, vol.15, no.1 [cit. 22.9.2006]. Dostupné z <http://www.content.nejm.org/cgi/content/full/328/1/15>.
16. HONG, W. K. et al.: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck [on-line]. 1990, vol.20, no.12 [cit. 22.9.2006]. Dostupné z <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/323/12/795>

## Příloha 1

Tabulka č.8 TNM klasifikace karcinomu rtu a dutiny ústní

<b>T – Primární nádor</b>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ
T1	Nádor 2 cm nebo méně v největším rozsahu
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru
T3	Nádor větší než 4 cm v největším rozměru
T4a	Ret : nádor narušuje kortikalis kosti, dolní aleolární nerv, spodinu dutiny ústní nebo kůži brady či nosu
	Dutina ústní : nádor narušuje kortikalis kosti, hluboké / extraglosální svaly jazyka ( mm.genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus ), čelistní dutinu nebo kůži tváře
T4b	Nádor narušuje fossa infratemporalis, ploténky výběžku křídlového či bazi lební nebo obrůstá a.carotis interna
<b>N – Regionální mízní uzliny</b>	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru
N2a	Metastáza v jedné stejnostranné uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	Metastázy ve více stejnostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2c	Metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, z nichž žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N3	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

Tabulka č.9 **Rozdělení podle stádií**

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
	T1–3 N1 M0
Stadium IVA	T 1-3 N2 M0
	T4a N0-2 M0
Stadium IVB	Jakékoliv T N3 M0
	T4b jakékoliv N M0
Stadium IVC	Jakékoliv T jakékoliv N M1

Tabulka č.10 **TNM klasifikace karcinomu dutiny nosní a paranazálních dutin**

<b>T – Primární nádor</b>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinoma in situ
<b>Dutina čelistní</b>	
T1	Nádor je omezen na sliznici bez eroze či destrukce kosti
T2	Nádor způsobující erozi či destrukci kosti, včetně šíření do tvrdého patra a / nebo středního nosního průduchu, mimo šíření do zadní stěny čelistní dutiny a plotének kosti křídlovitého výběžku kosti klínové
T3	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur : kost zadní stěny dutiny čelistní, podkožní tkáň, spodinu nebo mediální stěnu orbity, fossa pterygoidea, sinus ethmoidales
T4a	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur : přední obsah očnice, kůži tváře, ploténky křídlovitého výběžku kosti klínové, ossa infratemporalis, lamina cribrosa, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis
T4b	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur : vrchol očnice, dura mater, mozek střední jámy lebeční, hlavové nervy ( jiné než n.maxillaris ),

	nazofarynx, clivus
<b>Dutina nosní a dutina čichové kosti</b>	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci dutiny nosní nebo dutin čichových, s erozí či bez eroze kosti
T2	Nádor postihuje v jedné lokalizaci 2 sublokalizace nebo se rozšiřuje do přiléhající lokalizace v rámci nazoethmoidální oblasti, s erozí či bez eroze kosti
T3	Nádor se šíří do mediální stěny nebo spodiny očnice, do dutiny čelistní, patra či lamina cribrosa
T4a	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur : přední obsah očnice, kůži nosu nebo tváře, minimálně se šíří do přední jámy lební, ploténky křídlovitého výběžku kosti klínové, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis
T4 b	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur : vrchol očnice, dura mater, střední jámu lební, hlavové nervy ( mimo n.maxillaris ), nazofarynx, clivus
<b>N – Regionální mízní uzliny</b>	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru
N2a	Metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	Metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2c	Metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozsahu
N3	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

Tabulka č.11 **Rozdělení dle stádií**

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1-2 N1 M0
	T3 N0-1 M0
Stadium IVA	T1-3 N2 M0
	T4a N0-2 M0
Stadium IVB	Jakékoliv T N3 M0
	T4b jakékoliv N M0
Stadium IVC	Jakékoliv T jakékoliv N M1

Tabulka č.12 **TNM klasifikace karcinomu faryngu**

<b>T – Primární nádor</b>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinoma in situ
<b>Orofarynx</b>	
T1	Nádor 2 cm nebo méně v největším rozsahu
T2	Nádor větší než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozsahu
T3	Nádor větší než 4 cm v největším rozsahu
T4a	Nádor postihuje některou ze struktur : hrtan, hluboké / extraglosální svaly jazyka ( m.genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus ), m.pterygoideus medialis, tvrdé patro a dolní čelist
T4b	Nádor postihuje některou ze struktur : m.pterygoideus lateralis, ploténky výběžku klínovitého, laterální část nazofaryngu, bazi lební nebo obrůstá a.carotis
<b>Nazofarynx</b>	
T1	Nádor je omezen na nazofarynx
T2	Nádor se šíří do měkkých tkání
T2a	Nádor se šíří do orofaryngu a / nebo dutiny nosní, bez parafaryngeálního šíření
T2b	Nádor s parafaryngeálním šířením

T3	Nádor postihuje kostní struktury a / nebo paranazální dutiny
T4	Nádor se šířením intrakraniálním a / nebo s postižením hlavových nervů, fossa infratemporalis, hypofaryngu či orbity
<b>Hypofarynx</b>	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci hypofaryngu a má 2 cm nebo méně v největším rozsahu
T2	Nádor postihuje více než jednu sublokalizaci hypofaryngu či okolní struktury nebo měří více než 2 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru, bez fixace hemilaryngu
T3	Nádor měří více než 4 cm v největším rozměru, nebo s fixací hemilaryngu
T4a	Nádor postihuje některou z následujících struktur : chrupavku štítnou / prstencovou, jazyčku, štítnou žlázu, jícen, centrální část měkkých tkání ( prelaryngeální páskové svaly a podkožní tuk )
T4b	Nádor postihuje prevertebrální fascii, obrůstá a.carotis nebo postihuje struktury mediastina
<b>N – Regionální mízní uzliny ( orofarynx a hypofarynx )</b>	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozsahu
N2a	Metastáza v jediném stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	Metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2c	Metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N3	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru
<b>N – Regionální mízní uzliny ( nazofarynx )</b>	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Jednostranné metastázy v mízní uzlině ( mízních uzlinách ), 6 cm nebo méně v největším rozměru, nad fossa supraclavicularis
N2	Oboustranné metastázy v mízní uzlině ( mízních uzlinách ), 6 cm nebo méně v největším rozměru, nad fossa supraclavicularis
N3	Metastázy v mízní uzlině ( mízních uzlinách ) o rozměru větším než 6 cm nebo ve fossa supraclavicularis



N3a	Metastázy v mízní uzlině ( mízních uzlinách ) o rozměru větším než 6 cm
N3b	Metastázy v mízní uzlině ( mízních uzlinách ) ve fossa supraclavicularis
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

Tabulka č.13 **Rozdělení dle stádií**

<b>Orofarynx a hypofarynx</b>		<b>Nazofarynx</b>	
Stadium 0	Tis N0 M0	Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0	Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0	Stadium IIA	T2a N0 M0
Stadium III	T1-3 N1 M0	Stadium IIB	T1 N1 M0
	T3 N0 M0		T2a N0-1 M0
Stadium IVA	T1-3 N2 M0		T2b N0-1 M0
	T4a N0-2 M0		
Stadium IVB	T4b jakékoliv N M0	Stadium III	T1 N2 M0
	Jakékoliv T N3 M0		T2a-2b N2 M0
Stadium IVC	Jakékoliv T jakékoliv A M1		T3 N0-2 M0
		Stadium IVA	T4 N0-2 M0
		Stadium IVB	Jakékoliv T N3 M0
		Stadium IVC	Jakékoliv T jakékoliv N M1

Tabulka č.14 **TNM klasifikace karcinomu hrtanu**

<b>T – Primární nádor</b>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinoma in situ

<b>Supraglottis</b>	
T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci supraglottis s normální pohyblivostí hlasivek
T2	Nádor postihuje sliznici více než jedné přilehlé sublokalizace supraglottis nebo glottis či oblast mimo supraglottis ( sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu piriformního sinu,...) bez fixace laryngu
T3	Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky a / nebo postihuje jakoukoliv z následujících struktur : postkrikoidní oblast, preepiglotickou tkáň, paraglotický prostor a / nebo s menší erozí chrupavky štítné ( vnitřní povrchové vrstvy )
T4a	Nádor prorůstá chrupavku štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx ( tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka – m.genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus -, páskové svaly, štítnou žlázu, jícen )
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a.carotis
<b>Glottis</b>	
T1	Nádor je omezený na jednu nebo obě hlasivky ( může postihovat přední nebo zadní komisuru ) s jejich normální pohyblivostí
T1a	Nádor je omezen na jednu hlasivku
T1b	Nádor postihuje obě hlasivky
T2	Nádor se šíří na supraglottis a / nebo subglottis a / nebo je narušena pohyblivost hlasivek
T3	Nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek a / nebo postihuje paraglotický prostor a / nebo s menší erozí chrupavky štítné ( vnitřní povrchové vrstvy )
T4a	Nádor prorůstá chrupavku štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx ( trachea, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka – m.genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus -, páskové svaly, štítnou žlázu, jícen )
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a.carotis
<b>Subglottis</b>	
T1	Nádor je omezen na subglottis
T2	Nádor se šíří na jednu nebo obě hlasivky s normální nebo narušenou pohyblivostí
T3	Nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek

T4a	Nádor prorůstá chrupavku prstencovou nebo štítnou a / nebo postihuje tkáň mimo larynx ( trachea, měkké tkáň krku včetně hlubokých / extraglosálních svalů jazyka – m.genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus -, páskové svaly, štítnou žlázu, jícen )
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a.carotis
<b>N – Regionální mízní uzliny</b>	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastáza v jednostranné mízní uzlině, 3 cm nebo méně v největším rozměru
N2a	Metastáza v jedinné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, ne však více než 6 cm v největším rozměru
N2b	Metastázy ve více stejnostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N2c	Metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách, žádná není větší než 6 cm v největším rozměru
N3	Metastáza(y) v mízní uzlině či uzlinách větší než 6 cm v největším rozměru
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

Tabulka č.15 **Rozdělení dle stádií**

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1-2 N1 M0
	T3 N0-1 M0
Stadium IVA	T1-3 N2 M0
	T4a N0-2 M0
Stadium IVB	T4b jakékoliv A M0
	Jakékoliv T N3 M0
Stadium IVC	Jakékoliv T jakékoliv N M1

## Příloha 2 – Kazuistika

Jedná se o případ duplicitního výskytu karcinomu orofaryngu a bronchogenního karcinomu plic u muže, ročník 1948. Tento pacient v únoru 2004 navštívil svého obvodního lékaře pro dlouhodobé chřipkovité příznaky. ATB byla bez efektu. Byl tedy odeslán na ORL, kde mu byl diagnostikován karcinom orofaryngu. Pacient podstoupil bucopharyngectomii a hemimandibuloectomii s dissectio lnn colli 1.sin.radic.modif., pT4 pN3 M0. Histologicky se jednalo o dlaždicobuněčný karcinom s angioinvazí, grade 3, s postižením uzlin v oblasti II, III, V vpravo ( 8 uzlin pozitivních z celkového počtu 16 ). Následně absolvoval pooperační chemoradioterapii do radikální dávky. V rámci „follow up“ mu byl za 1,5 roku diagnostikován solitární ložiskový proces, zhodnocený jako druhý primární nádor. U pacienta byla provedena horní bilobektomie l.dx., pT3 p N0 M0. Histologicky se jednalo o středně diferencovaný dlaždicový rohovějící karcinom, G2, se známkami invazivního růstu až na pleuru. Pacient následně podstoupil 1 cyklus adjuvantní chemoterapie a byl indikován k následné aktinoterapii.

Otec pacienta zemřel v 67 letech na karcinom plic. Sám pacient je exkuřák ( kouřil od 17 do 56 let, cca 20 cigaret denně ) a dopřává si cca 2 piva týdně.