

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.5. 2023
	Počet stran:	41
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba nádorů hlavy a krku		
Schválili:		
Garant standardu:	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Petr Čelakovský, Ph.D.	
Stomatologická klinika		
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Jakub Suchánek, Ph.D.	

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro nádory hlavy a krku. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Stomatologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou, II. interní gastroenterologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Protokol zahrnuje diagnostické a léčebné postupy pro karcinomy v oblasti laryngu, hypofaryngu, orofaryngu, nazofaryngu, dutiny ústní a rtu, vedlejších dutin nosních, velkých a malých slinných žláz, včetně nádorů z neznámého primárního zdroje s metastatickým postižením uzlin na krku. Histologicky se jedná o především o karcinomy vycházející z epitelu horních dýchacích a polykacích cest – spinocelulární karcinomy s různým stupněm diferenciací. Zhoubné nádory velkých a malých slinných žláz zahrnují především karcinom z acinárních buněk, mukoepidermoidní karcinom, adenoidně cystický karcinom, polymorfní adenokarcinom, sekreční karcinom, myoepiteliální karcinom, epiteliální myoepiteliální

karcinom, karcinom z pleomorfního adenomu, salivární duktální karcinom a další podstatně vzácněji se vyskytující malignity.

Léčebné postupy pro jiné typy nádorů, např. lymfomy a sarkomy, vycházejí z doporučených postupů pro tyto choroby.

Protokol nezahrnuje ovšem všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Stomatologická klinika

Chirurgická léčba: Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Stomatologická klinika

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Ošetření chrupu před radiační léčbou: Stomatologická klinika

Poléčebné sledování: Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a/nebo Stomatologická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, ÚZIS, Praha, 2018).

TNM klasifikace je uváděna u jednotlivých lokalit.

Diagnóza:

Obligatorní stagingová vyšetření:

- Anamnéza a fyzikální vyšetření, včetně otorinolaryngologického s odběrem histologie
- V rámci histologického vyšetření spinocelulárního karcinomu orofaryngu imunohistochemické vyšetření proteinu p16 a průkaz HPV DNA metodou PCR, u karcinomu nosohltanu průkaz viru Epsteina-Barrové (EBV) metodou in situ hybridizace (detekující tzv. EBER).
- Laboratorní vyšetření: vyšetření krevní obraz, základní biochemické vyšetření,
- Zobrazující vyšetření: UZ a CT vyšetření oblasti krku a primárního nádoru, CT hrudníku, UZ vyšetření dutiny břišní a jater
- Stav výživy (dotazník Pracovní skupina nutriční péče v onkologii)
- Pacienti indikovaní k RT podstupují stomatologické vyšetření k vyloučení infekčních fokusů či jiných patologických stavů v dutině ústní a naplánování příslušného ošetření, včetně případných extrakcí zubů.

Fakultativní stagingová vyšetření: MR vyšetření (vhodná zvláště u tumorů orofaryngu, v oblasti baze lební, očné), pozitronová emisní tomografie, oční vyšetření (u nádorů v oblasti orbit, optických nervů a chiasmatu), EBV DNA v krvi u karcinomu nazofaryngu, další nutná odborná vyšetření vyplývající z lokalizace a vlastností tumoru.

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Léčba zhoubných nádorů oblasti hlavy a krku má být komplexní a týmová. Řídí se lokalizací primárního nádoru, histologií, rozsahem onemocnění, celkovým biologickým stavem pacienta. Hlavními léčebnými modalitami jsou chirurgie a radioterapie. U časných stadií jsou chirurgický zákrok či radioterapie indikovány jako samostatné léčebné modalitty. Pokročilá stadia obvykle vyžadují léčbu kombinovanou (chirurgie, radioterapie, chemoterapie event. biologická léčba).

Při volbě optimálního léčebného postupu je zachována těsná spolupráce otorinolaryngologa a/nebo maxilofaciálního chirurga, onkologa a dalších specialistů (patolog, radiolog, nutricionista, gastroenterolog, stomatolog, plastický chirurg atd.).

Ve FNHK je léčebný postup u každého pacienta probírán multidisciplinárním týmem, který se koná každou středu od 8,00 hodin na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FNHK (ORL nádory) a každý pátek od 12,00 hodin na Stomatologické klinice FNHK (nádory řešené na Stomatologické klinice).

Časná stadia

Radikální radioterapie u časných stadií znamená v mnoha případech rovnocennou alternativu radikálního chirurgického výkonu; přednost má v případech, kde od chirurgického výkonu lze očekávat větší mutilace. Naopak chirurgický výkon je preferován u pacientů, kde je riziko mutilace chirurgickým výkonem minimální (naopak kvalitu života může zhoršit radioterapie) a určitě v případech, kde přináší lepší lokální kontrolu.

Pokročilá stadia operabilní

U lokálně a regionálně pokročilých stadií je léčebnou možností chirurgický výkon s následnou pooperační radioterapií, případně radiochemoterapií, nebo další možností je radikální radioterapie či radiochemoterapie s ponecháním možnosti chirurgického výkonu jako záchranného postupu. Individuálně se zvažuje aplikace neoadjuvantní chemoterapie. Aplikace radiochemoterapie nádorů v oblasti laryngu a hypofaryngu nabízí možnost vyhnout se totální laryngektomii.

Pokročilá stadia inoperabilní

Pro inoperabilní nádory v oblasti hlavy a krku je radioterapie hlavní léčebnou modalitou. Její léčebný účinek může být zvýšen pomocí konkomitantní chemoterapie (radiochemoterapie), alterací frakcionačního režimu (hyperfrakcionace, akcelerace, konkomitantní boost apod.), případně biologickou léčbou (anti-EGFR terapie). V některých případech je možné zvážit neoadjuvantní chemoterapii.

Podpůrná léčba

Významnou součástí komplexní léčby karcinomů hlavy a krku je podpůrná léčba, zahrnující zajištění výživy (včetně perkutánní endoskopické gastrostomie), ošetření chrupu před ozáření (včetně instruktáže a nácviku adekvátní ústní hygieny), léčby bolesti, ošetřování iradiační reakce atd.

V. Léčebné postupy podle klinického stadia a primární lokalizace

1. Nádory dutiny nosní a paranasálních sinusů

Celkem 80-85 % zhoubných nádorů v oblasti dutiny nosní a paranasálních sinusů jsou spinocelulární karcinomy, objevují se zde i karcinomy z malých slinných žláz, melanomy a v oblasti dutiny nosní vzácně olfaktorický neuroblastom. Nádory dutiny nosní na sebe mohou upozornit epistaxí či jednostrannou obstrukcí, ovšem nádory paranasálních sinusů bývají vzhledem k dlouhé asymptomatickosti zachyceny až jako lokálně pokročilé. S časnými stádii se setkáváme spíše jako náhodnými nálezy při vyšetření pro jiné obtíže.

Anatomické sublokalizace:

Dutina nosní (septum, spodina, laterální stěna, vestibulum)

Dutina čelistní

Dutiny čichové (levostranné, pravostranné)

TNM klinická klasifikace

Dutina čelistní

T – Primární nádor

T1	Nádor je omezen na sliznici dutiny 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 pterygoidních (křídlovitých) výběžků kosti klínové
T3	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: kost zadní stěny dutiny čelistní, podkožní tkáň, spodinu nebo mediální stěnu orbity, fossa pterygoidea, sinus ethmoidalis
T4a	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: přední obsah očnice, kůži tváře, pterygoidní (křídlovité) výběžku kosti klínové, fossa infratemporalis, lamina cribrosa, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis
T4b	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: vrchol očnice, dura mater, mozek, střední jámu lební, hlavové nervy – jiné než druhou větev trigeminu (n. maxillaris), nazofarynx, clivus

Dutina nosní a dutiny čichové

T – Primární nádor

T1	Nádor je omezen na jednu sublokalizaci dutiny nosní nebo dutin čichových, s nebo bez porušení kosti
T2	Nádor postihuje v jedné lokalizaci dvě sublokalizace nebo se rozšiřuje do přílehlých lokalizací v rámci nazoethmoidální oblasti, s nebo bez porušení kosti
T3	Nádor se šíří do mediální stěny nebo spodiny očnice, do dutiny čelistní, patra nebo lamina cribrosa
T4a	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: přední obsah očnice, kůži nosu nebo tváře, šíří se v minimálním rozsahu do přední jámy lební, pterygoidních (křídlovitých) výběžků kosti klínové, sinus sphenoidalis nebo sinus frontalis

T4b	Nádor porušuje kteroukoliv z následujících struktur: vrchol očníce, dura mater, mozek, střední jámu lební, hlavové nervy – jiné než druhou větev trigeminu (n. maxillaris), nazofarynx, clivus
-----	--

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu

pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu
------	--

Nádory dutiny nosní i paranasálních sinů mají tendenci především k lokálnímu šíření do okolních tkání. Perineurální šíření podél hlavových nervů směrem k mozku je typické hlavně pro karcinomy pocházející z malých slinných žláz. Lymfatickou spádovou oblastí jsou retrofaryngeální a horní a střední jugulární uzliny. V době diagnózy je postiženo lymfatickými metastázami kolem 10 % pacientů.

U časných lézí, jsou-li zachyceny, je tradičně preferován radikální chirurgický výkon, radikální radioterapie je zde alternativou. Ve většině případů jsou zachyceny nádory lokálně pokročilé. Při jejich resekabilitě je upřednostňována chirurgická resekce tumoru s následnou pooperační radioterapií. Z chirurgického hlediska přichází stále častěji v úvahu endonazální přístup, dnes spíše vzácněji přístup zevní – z laterální rinotomie a provedení parciální nebo totální maxilektomie. U nádorů se vztahem k bazi lební je zvažována kraniofaciální či kranionazální resekce s účastí neurochirurga. Po operaci obvykle následuje pooperační radioterapie nebo radiochemoterapie.

U inoperabilních nádorů je volena konkomitantní radiochemoterapie.

Fixace hlavy pro radioterapii se provádí v hyperextenzi tak, aby se spodina orbity dostala do osy předního svazku. Pro plánování a ozařování se využívá řada pomůcek - depresor pro stlačení jazyka od tvrdého patra, bylo-li tvrdé patro odstraněno, lze vyplnit vzniklou dutinu bolusovým materiálem, podobně se vyplňuje v případě enukleace orbita.

Vzhledem k častému postižení kostěných struktur včetně baze lební je doporučováno plánování radioterapie kromě CT využít i magnetickou rezonanci, nejlépe s využitím fúze obou zobrazovacích metod.

Pětileté přežití po léčbě těchto nádorů se pohybuje od 60-70 % u časných stádií (stádium I-II) po 20-50 % u stádií pokročilých (stádium III-IV).

Protokol:

Karcinomy etmoidálních sinů

Stádium T1-2:

- chirurgický přístup s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií; radioterapie či radiochemoterapie je indikována při kontraindikaci operace.

Stádium T3-4 operabilní:

- chirurgický zákrok s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií (při pozitivních okrajích či perineurální invazi, pozitivních uzlinách); radioterapie či radiochemoterapie je indikována při kontraindikaci operace.

Nádor po nekompletní resekci:

- chirurgický zákrok s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií (při pozitivních okrajích či perineurální invazi); v případě klinického rezidua je jednoznačně preferovaným postupem radioterapie či radiochemoterapie.

Nádor inoperabilní:

- radiochemoterapie či radioterapie.
- paliativní postupy

Karcinom maxilárního sinu

Stadium T1 N0:

- chirurgický zákrok nebo chirurgický zákrok s následnou radioterapií (zvl. při perineurální invazi), event. radiochemoterapií; v případě pozitivních okrajů je nutné zvážit resekci a následnou radioterapii, event. radiochemoterapii.

Stadium T2 N0:

- chirurgický zákrok s případnou pooperační radioterapií nebo chirurgický zákrok s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií; v případě pozitivních okrajů zvážit resekci a následnou radioterapii, event. radiochemoterapii.

Stadium T3-4 operabilní:

- chirurgický zákrok s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií (při pozitivních okrajích či perineurální invazi).

Stadium jakékoliv T, N+ operabilní:

- chirurgický zákrok s následnou radioterapií, event. radiochemoterapií (při pozitivních okrajích, extrakapsulárním šíření či perineurální invazi).

Stadium inoperabilní:

- radiochemoterapie nebo radioterapie.
- paliativní postupy

2. Nádory dutiny ústní

Nádory dutiny ústní se podle sublokality odlišují i rozdílným chováním a léčebnými postupy. K nádorům dutiny ústní jsou přiřazovány karcinomy červeně rtu (jako sublokalizace jsou odlišovány ret horní, dolní a retní komisury). V samotné dutině ústní rozlišujeme jako sublokality: sliznice horního a dolního rtu, sliznice tváří, retromolární oblast, horní a dolní vestibulum, alveolární výběžek horní a dolní čelisti, včetně dásně, tvrdé patro, jazyk - hřbet a zevní hrany předních dvou třetin jazyka, spodní plocha jazyka a spodina dutiny ústní.

TNM klinická klasifikace

T – Primární nádor

T1	Nádor 2 cm a méně v největším rozměru a do 5 mm včetně v hloubce invaze*
T2	Nádor 2 cm a méně v největším rozměru a více než 5 mm, ale méně než 10 mm včetně v hloubce invaze, nebo nádor větší než 2cm, do 4 cm včetně v největším rozměru a hloubka invaze do 10 mm.
T3	Nádor větší než 4 cm v největším rozměru nebo více než 10 mm v hloubce invaze
T4a	Ret: nádor zasahuje do kortikalis kostí*, dolního alveolárního nervu, ústní spodiny nebo kůže (brady či nosu) Dutina ústní: nádor zasahuje do kortikalis kosti mandibuly nebo do čelistní dutiny nebo kůže tváře
T4b	Ret a dutina ústní: nádor zasahuje do fossa infratemporalis (prostoru žvýkacích svalů), křídlovitých výběžků kosti klínové či baze lební nebo obrůstá a. carotis interna

* samotná povrchová eroze kosti/lůžka zubního primárním nádorem nestačí ke klasifikaci T4a

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	

Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu
--

Karcinomy rtu

U časných stádií karcinomu rtu přichází jako alternativy v úvahu chirurgický výkon a radikální radioterapie (včetně brachyterapie). Vzhledem k málo častému metastázování do spádových lymfatických uzlin (submentální a submandibulární LU – Ia a Ib etáž, u horního rtu kromě Ib i horní hluboké jugulární uzliny – II. etáž, četnost postižení do 5-10 %) není obvykle indikována elektivní radiace uzlin či elektivní krční disekce.

Chirurgický výkon je obecně preferován v následujících situacích:

- Nádory T1 (do 2 cm), které nezasahují do ústního koutku. Lokální kožní postižení, které kontraindikuje radioterapii, včetně předchozí radioterapie.

Radioterapie je preferována naopak

- u nádorů větších než 2 cm nebo nádorů zasahujících do ústního koutku. V těchto případech představuje chirurgický výkon významnější riziko komplikací (mikrostomie, orální inkontinence).

Primární radioterapie může být aplikována formou zevního ozáření, brachyterapie nebo jejich kombinací, alternativou může být i ortovoltážní radioterapie a ozařování elektrony. Při indikaci je nutné zvážit rozsah postižení a uložení nádoru i další prognostické faktory (zejména histologický grading) a zejména zkušenosti příslušného pracoviště.

Lokálně pokročilé nádory, které postihují okolní tkáň, obvykle vyžadují kombinovaný léčebný postup - chirurgický výkon i radioterapii. U těchto nádorů již riziko postižení uzlin narůstá, proto by měla být zvážena elektivní disekce uzlin či irradiace.

Obecně k indikaci pooperační radioterapie u karcinomu rtu přistupujeme u pokročilých nádorů, je-li invaze do kosti, extenzivní perineurální invaze, pozitivní okraje, mnohočetné uzlinové postižení či extranodální postižení.

Lokální kontrola po radioterapii časných stádií karcinomu rtu dosahuje 80 %, pětileté přežití kolem 95 % (včetně chirurgické záchranné léčby). Lokalizace karcinomu v oblasti dolního rtu je prognosticky lepší než v oblasti komisury a horního rtu. Při postižení spádových lymfatických uzlin přežití klesá na 35-55 %.

Protokol:

Stadium T1, T2 N0:

- chirurgická excize, při pozitivních okrajích reexcize nebo radioterapie (vhodná brachyradioterapie); radioterapie (zevní radioterapie, brachyradioterapie nebo kombinace) při perineurální či vaskulární invazi.

Stadium T3, T4 nebo N+:

- chirurgická excize včetně stejnostranné případně oboustranné selektivní krční disekce a pooperační radioterapie; při pozitivních okrajích či extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie nebo kurativní radioterapie (zevní radioterapie +/- brachyterapie), při perzistenci tumoru je indikován záchranný chirurgický výkon
- radiochemoterapie nebo samostatná radioterapie

Nádory spodiny ústní

Klinické postižení lymfatických uzlin u nádorů spodiny ústní je nacházeno asi u 40 % případů (9-68 % v závislosti na T stádiu), v dalších 20 % se prokazuje okultní postižení. Primární spádovou lymfatickou oblastí jsou submandibulární uzliny, méně často subdigastrické, submentální a střední jugulární uzliny. U časných stádií onemocnění jsou alternativami chirurgická resekce a radikální raditerapie. Tradičně je u operabilních nálezů preferována chirurgická resekce. Součástí výkonu bývá i selektivní krční disekce (I., II. a III. skupina) - v závislosti na lokalizaci a velikosti nádoru, šíření, histologických vlastnostech, obvykle oboustranná.

Primární radioterapie je léčebnou alternativou. Výhodou je využití intersticiální brachyterapie, samostatně či v kombinaci se zevním ozářením, u které byly popsány vynikající léčebné výsledky. Pokud nebyly spádové lymfatické uzliny zajištěny elektivní disekcí, doporučujeme kombinovanou formu radioterapie (zejména u T2 ložisek). Pro ozáření primárního tumoru (případně lůžka tumoru) lze jako formu boostu užít i ortovoltážní ozáření intraorálním tubusem.

Pooperační radioterapie je indikována v následujících situacích: lokálně pokročilý nádor (T3-T4), těsné nebo pozitivní resekční okraje, přítomnost perineurálního šíření, angioinvasze, přítomnost uzlinových metastáz. U lokálně a/nebo regionálně pokročilých stádií je při pozitivních okrajích nebo extrakapsulárním šířením indikována pooperační radiochemoterapie, při ostatních rizikových faktorech je konkomitantní chemoterapie k zvážení.

Neoperované lokálně a lokoregionálně pokročilé nádory jsou řešeny konkomitantní radiochemoterapií nebo radioterapií s alterovaným frakcionačním režimem, je-li pacient k léčbě únosný.

Pětileté přežití u časných stádií karcinomu spodiny ústní dosahuje 60-80 %, nádory invadující přes střední čáru nebo do jazyka mají horší prognózu (50-60 %). Prognóza pokročilých stádií ve smyslu pětiletého přežití klesá na 20-50 %, při postižení krčních uzlin na 20-25 %.

Nádory dásní

Riziko nádorů dásní je poměrně časně prorůstání do kosti. Lymfatické šíření bývá zaznamenáno u 13-24 % nádorů dolní dásně a 18-52 % nádorů horní dásně, u pokročilých T4 stádií až u 70 %. V obou případech jsou spádovými lymfatickými uzlinami submandibulární uzliny a dále jugulodigastrické uzliny. S výjimkou vysloveně povrchových nádorů, kdy lze upřednostnit zevní radioterapii, je standardním léčebným postupem radikální chirurgický výkon, dle rozsahu postižení a histopatologických rizikových faktorů s elektivní nebo kurativní krční disekcí. Invaze do kosti činí radikální radioterapii v léčbě těchto nádorů méně úspěšnou.

Pokročilé nádory jsou obvykle řešeny postupem kombinovaným - chirurgickým výkonem s následnou pooperační radioterapií. Při pozitivních okrajích nebo extrakapsulárním šířením je indikována pooperační radiochemoterapie, při ostatních rizikových faktorech je konkomitantní chemoterapie k zvážení.

U neoperovaných nádorů volíme konkomitantní chemoradioterapii nebo radioterapii s alterovaným frakcionačním režimem.

Pětileté přežití u karcinomů dásní se stádiem klesá z 78 % (stádium I) na 15 % (stádium IV).

Nádory retromolární oblasti

Karcinomy retromolární oblasti je obvykle díky invazi nádoru do předního patrového oblouku obtížné odlišit od nádorů orofaryngu. Spádovou lymfatickou oblastí jsou subdigastrické uzliny, méně často submandibulární a horní jugulární uzliny. Incidence postižení uzlin v době diagnózy je kolem 30 %. U časných stádií jsou alternativami radikální chirurgický výkon a radikální radioterapie.

U lokálně a regionálně pokročilých nádorů přichází v úvahu, podobně jako u nádorů orofaryngu, konkomitantní chemoradioterapie nebo radioterapie s alterovaným režimem. Je-li zastížena invaze do kosti, je preferován radikální chirurgický výkon následovaný pooperační radioterapií.

Karcinomy jazyka

U nádorů jazyka je popisováno vysoké riziko postižení krčních uzlin (40-70 % v závislosti na velikosti primárního tumoru a histologických rizikových faktorech), a to oboustranně. Nečastěji jsou postižené uzliny jugulodigastrické, submandibulární, submentální, střední jugulární a dolní jugulární (etáž II, Ib, Ia, III a IV v sestupném pořadí).

Časná stádia mohou být léčena jak chirurgicky tak radioterapií. Chirurgická excize přichází v úvahu u T1 stádií, větší ložiska obvykle vyžadují větší výkon (parciální glosektomie, hemiglosektomie). U T2 nádorů by již standardně měla být indikována disekce krčních uzlin (supraomohydní disekce), případně pooperační radioterapie. Pro malé nádory (T1), nejsou-li přítomny další rizikové faktory, je po elektivní krční disekci s histologicky negativními uzlinami zvažována samostatná intersticiální brachyterapie. Obvykle ale preferujeme kombinovanou radioterapii - kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie, kde zevní ozáření postihuje i spádovou lymfatickou oblast a intersticiální brachyterapie je použita jako boost na primární tumor. Není-li možné či vhodné boost provést brachyterapeuticky, je proveden zevním ozářením.

Je-li volen primárně chirurgický výkon, pak indikace k pooperační radioterapii zahrnují: infiltrativní typ T1 a T2 stádia, T3 a T4 stádium, těsné nebo pozitivní okraje, angio/lymfangioinvaze, perineurální šíření, postižení krčních uzlin a neprovedená elektivní disekce krčních uzlin. Pokročilá stádia obvykle vyžadují kombinovaný přístup - chirurgický výkon a následně pooperační radioterapie. Inoperabilní stádia karcinomu jazyka obvykle léčíme zevní radioterapií s konkomitantním podáním chemoterapie (indikace chemoterapie s ohledem na biologický stav pacienta)

Pětileté přežití časných stádií (I. a II. stádium) se pohybuje mezi 50-70 %, u pokročilých stádií klesá na 15-30 %.

Nádory tvrdého patra

Spinocelulární nádory tvrdého patra jsou poměrně vzácné, spíše se setkáváme s karcinomy vycházejících z drobných slinných žláz ve sliznicích tvrdého patra. Lymfatické šíření je zachyceno v méně než 10 %. Nádory tvrdého patra jsou řešeny obvykle chirurgickým přístupem. Radioterapie je indikovaná pooperačně v případě nejasných, těsných nebo pozitivních okrajů, perineurální invaze a/nebo přítomnosti uzlinových metastáz. Technikou kurativní i pooperační radioterapie je obvykle technika dvou protilehlých bočních polí, v

případě postižení krčních uzlin je indikována standardní technika postupného zmenšování polí, popsaná v obecné části.

Nádory sliznice tváře

Lymfatické šíření je nacházeno v 9-31 % v závislosti na velikosti a histopatologických vlastnostech nádoru. Subklinické postižení je zachyceno v 15-30 % klinicky negativních případů.

Časná stádia T1, T2 mohou být stejně efektivně léčeny chirurgicky i radioterapií. U malých ložisek lze prostou excizí tumor radikálně odstranit. Větší T1 léze, nádory dosahující koutku ústního spíše ozařujeme. Do hloubky invadující T2 nádory je doporučeno resekovat. U malých nádorů bez rizikových faktorů lze z hlediska rizika lymfatického šíření krční uzliny pouze sledovat (riziko relapsu méně než 10 %), avšak u větších a méně diferencovaných ložisek elektivně léčíme spádovou lymfatickou oblast stejnou modalitou, jakou léčíme primární tumor. Někteří autoři (Sieczka et al) doporučují pooperační radioterapii u všech nádorů bukální sliznice bez ohledu na T stádium a okraje.

Pro samotné ozáření primárního tumoru nebo jeho lůžka může být zvolena intersticiální brachyterapie, intraorální tubus, ozáření elektrony nebo konvenční zevní ozáření (případně konformní radioterapie) - závisí na zkušenostech a zvyklostech pracoviště. U standardní a konformní radioterapie je vhodné ozařovat ze dvou polí (obvykle předozadní a bočné pole) s klíny, je tak umožněno šetření dalších sliznic.

Lokálně pokročilé nádory obvykle vyžadují chirurgickou léčbu s ipsilaterální krční disekcí a obvykle pooperační radioterapii. Pokud není indikován radikální operační výkon, volíme konkomitantní radiochemoterapii.

5-leté přežití pro časná stádia se pohybuje mezi 65-75 %, při pokročilosti onemocnění klesá na 20-30 %.

Protokol:

Stadium T1, T2 N0:

- radioterapie (zevní radioterapie, brachyradioterapie nebo kombinace)
- chirurgická excize, při pozitivních okrajích je indikována reexcize nebo radioterapie (vhodná brachyradioterapie).

Stadium T3, T4 nebo N+ operabilní:

- chirurgická excize primárního nádoru s rekonstrukcí, včetně stejnostranné případně druhostranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná; u případů T3 N0 s negativními okraji a bez perineurálního šíření, angioinvaze a lymfangioinvaze je v individuálních případech připuštěn postup bez pooperační radioterapie.

Inoperabilní nádory:

- radiochemoterapie
- radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem
- neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií
- radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou
- samostatná radioterapie
- paliativní postupy

3. Nádory orofaryngu

Karcinomy orofaryngu primárně dělíme na p16-negativní a nádory bez provedené p16 imunohistochemie a nádory p16-pozitivní.

V orofaryngu rozlišujeme následující sublokalizace: přední stěna - kořen jazyka a valeculae epiglotticae, boční stěna – patrová mandle, fossae tonsilares a patrové oblouky, zadní stěnu a horní stěnu - měkké patro a uvulu palatinu.

TNM klinická klasifikace – orofarynx p16-negativní nebo bez provedené p16 imunohistochemie

T – Primární nádor

T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm v největším rozměru nebo šířenina ling. plochu epiglottis
T4a	nádor postihuje některou ze struktur: hrtan*, hluboké svaly jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), m. pterygoideus medialis, tvrdé patro nebo dolní čelist
T4b	nádor postihuje některou ze struktur: m. pterygoideus lateralis, lamely křídlovitého (pterygoidního) výběžku, laterální část nazofaryngu, bazi lební, nebo obrůstá a. carotis

*Pozn. Šíření primárních nádorů kořene jazyka a valem na liguální povrch epiglottis nepředstavuje invazi do hrtanu

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

*Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)
Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízních uzlin bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

TNM klinická klasifikace – orofarynx p16-pozitivní

T – Primární nádor

T1	nádor do 2 cm včetně v největším rozměru
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru
T3	nádor větší než 4 cm v největším rozměru nebo šíření na ling. plochu epiglottis
T4	nádor postihuje některou ze struktur: hrtan*, hluboké svaly jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), m. pterygoideus medialis, tvrdé patro nebo dolní čelist, m. pterygoideus lateralis, lamely křídlovitého (pterygoidního) výběžku, laterální část nazofaryngu, bazi lební, nebo obrůstá a. carotis

*Pozn. Šíření primárních nádorů kořene jazyka a valem na liguální povrch epiglottis nepředstavuje invazi do hrtanu

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	jednostranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré do 6 cm včetně v největším rozměru
N2	druhostranné neb oboustranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré do 6 cm včetně v největším rozměru
N3	Metastáza(-y) v mízní uzlině (uzlinách) větší než 6 cm

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)
Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v 1-4 mízních uzlinách
pN2	metastáza v 5 a více mízních uzlinách

Primární spádová lymfatická oblast orofaryngu zahrnuje skupinu II-IV a retrofaryngeální uzliny, přechází-li nádor na oblast dutiny ústní dochází k postižení i skupiny Ib, případně Ia.

Nádory sublokality ve střední čáře (měkké patro, zadní stěna orofaryngu, kořen jazyka) postihují uzliny oboustranně, nicméně riziko druhostranného šíření je i z tonsilární oblasti, zvláště je-li postižená stejnostranná uzlinová oblast. Riziko přítomnosti metastatického uzlinového postižení v závislosti na lokalitě a velikosti primárního tumoru je 15-75 % (nejrizikovější jsou nádory fossa tonsillaris a kořene jazyka).

Časná stádia karcinomu orofaryngu lze obvykle řešit primárním chirurgickým výkonem nebo primární radioterapií. Volba postupu je ovlivňována lokalizací a rozsahem nádoru, histopatologickými vlastnostmi nádoru, stavem pacienta a jeho preferencemi. Chirurgický výkon je vhodné indikovat, je-li předpoklad dobrého funkčního výsledku při zachování radikality výkonu. To se týká povrchových nádorů T1 N0 měkkého patra, kde lze provést lokální excizi nádoru nebo T1-T2 N0 karcinomů tonsil, kde je možná prostá tonsilektomie orálním přístupem. Součástí chirurgického výkonu by měla být elektivní krční disekce. V ostatních případech s ohledem na funkční výsledek a budoucí kvalitu života je možné preferovat radikální radioterapii. Indikace primární radioterapie je vhodná i z důvodů vyššího rizika subklinického postižení krčních uzlin, které je důvodem indikace radioterapie pooperačně.

U lokálně pokročilých stádií T3-T4 nebo N+ je možností kombinace radioterapie s chemoterapií, případně radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem (při kontraindikaci chemoterapie). Chirurgický výkon je ponechán jako záchranná léčba. Alternativou je radikální chirurgický výkon s disekcí krčních uzlin a s pooperační radioterapií, chirurgický přístup by však neměl pacienta výrazně mutilovat. U nádorů invadujících do kosti (předpokládána větší radiorezistence) je naopak vhodnější kombinace operačního výkonu (s resekci mandibuly) s pooperační radioterapií.

U karcinomů N2-3 po proběhlé radikální radioterapii, kdy někteří autoři doporučují standardně disekci krčních uzlin, doporučujeme observaci a indikaci disekce v případě reziduální choroby či relapsu.

Podle velikosti tumoru, lokality a dalších prognostických faktorů ozařujeme i oboustrannou spádovou lymfatickou oblast. Výjimkou mohou být malé nádory tonsilární oblasti bez klinického postižení uzlin. Zde je ke zvážení elektivní ozáření pouze stejnostranných uzlin.

Prognóza ve smyslu pětiletého přežití klesá z 60-90 % u časných stádií na 10-40 % u stádií pokročilých.

HPV/p16 pozitivita dosud není prediktorem léčebného přístupu. Obecně je u lokálně/regionálně pokročilých p16-pozitivních karcinomů orofaryngu vhodné volit primárně chemoradioterapii, pokud po chirurgickém výkonu je nuthé předpokládat indikaci pooperační chemoradioterapie (předpoklad R1 resekce nebo extrakapsulárního šíření mimo uzlinu).

Protokol:

Stadium T1, T2 N0:

- samostatná radioterapie
- chirurgická excize včetně stejnostranné případně druhostranné selektivní krční disekce; při pozitivních nebo těsných okrajích je indikována radioterapie.

Stadium T3, T4 nebo N+ operabilní:

- chirurgická resekce včetně stejnostranné případně oboustranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangoinvaze, angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná

Inoperabilní nádory:

- radiochemoterapie
- radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem
- neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií
- radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou
- samostatná radioterapie
- paliativní postupy

4. Nádory hypofaryngu

V hypofaryngu rozlišujeme následující sublokality:

- Postkrikoidní oblast
- Sinus pyriformis (nejčastější lokalita nádorového postižení v hypofaryngu.)
- Zadní stěna hypofaryngu

TNM klinická klasifikace

T – Primární nádor

T1	nádor je omezen na jednu sublokalizaci hypofaryngu a/nebo měří 2 cm a méně v největším rozměru
T2	nádor postihuje více než jednu sublokalizaci hypofaryngu nebo sousední lokalizaci nebo měří více než 2cm, do 4 cm včetně v největším rozměru, bez fixace hemilaryngu
T3	nádor více než 4 cm v největším rozměru nebo s fixací hemilaryngu nebo s šířením do sliznice jícnu
T4a	nádor postihuje některou ze struktur: chrupavku štítnou/prstěncovou, jazyku, štítnou žlázu, jícen, centrální kompartment měkkých tkání (prelaryngeální páskové svaly a podkožní tuk)

T4b:	nádor postihuje prevertebrální fascii, obrůstá a. carotis nebo postihuje struktury mediastina
------	---

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

*Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu

pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

Nádory hypofaryngu na sebe upozorní obvykle v pokročilých stádiích, časté je lymfatické metastázování. Klinické postižení uzlin má až 75 % pacientů s karcinomem pyriformního sinu, 40-60 % pacientů s karcinomem zadní stěny hypofaryngu a 33-45 % pacientů s karcinomem postkrikoidní oblasti. Subklinické postižení uzlin je nalézáno až u 2/3 původně klinicky N0 pacientů. Spádová lymfatická oblast hypofaryngu je rozsáhlá. V nejvyšším riziku jsou uzliny II-IV oblasti a uzliny retrofaryngeální. Retrofaryngeální uzliny mohou být postiženy i při negativním nálezu v jugulárních uzlinách (na rozdíl od dalších nádorů ORL oblasti s výjimkou nazofaryngeálního karcinomu). Nádory postkrikoidní oblasti mohou metastázovat do pre- a paratracheálních uzlin.

Součástí adekvátního chirurgického výkonu je obvykle totální laryngektomie. Pouze u časných stádií (T1 a exofytických T2) faryngoepiglotické řasy a mediální stěny pyriformního sinu přichází v úvahu endoskopická parciální faryngektomie, nebo zevní parciální laryngofaryngektomie s ipsilaterální nebo bilaterální modifikovanou krční disekcí. Při izolovaném postižení laterální stěny pyriformního recesu přichází v úvahu pouze parciální faryngektomie. Tato situace však bývá raritní. K zvažení tedy ve většině operabilních stádiích bývá larynx zachovný postup ve formě konkomitantní radiochemoterapie s případným chirurgickým výkonem jako záchrannou léčbou.

V případě primární operace je pooperační radioterapie je indikována od stádia T2, v případě těsnosti či positivity resekčních okrajů, positivity uzlin, při prokázané angio/lymfangioinvazi či perineurálním šíření. Při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je konkomitantní radiochemoterapie možná.

U pokročilých stádií inoperabilních karcinomu hypofaryngu volíme konkomitantní radiochemoterapii. Alternativou je radioterapie s alterovaným frakcionačním režimem, konkomitantní podávání anti EGFR léčby, případně neoadjuvantní CHT.

Pětileté přežití u pacientů s karcinomy hypofaryngu se pohybuje mezi 20-40 %, o něco horší výsledky mají karcinomy zadní stěny hypofaryngu.

Protokol:

Stadium T1, T2 N0 nevyžadující totální laryngektomii (vzácně):

- chirurgický zákrok – parciální faryngektomie + parciální laryngektomie a stejnostranná, případně oboustranná krční disekce; při pozitivních okrajích, pT2, perineurálním šíření, angioinvazi či lymfangioinvazi je indikována radioterapie, ev. radiochemoterapie
- samostatná radioterapie, chirurgický zákrok jako záchranná léčba

Stadium T1 N2-3 nebo T2-3 a jakékoliv N, operabilní, vyžadující totální laryngektomii:

- radiochemoterapie, v případě rezidua po konzervativní léčbě je indikován chirurgický zákrok jako záchranná léčba totální laryngektomie s parciální faryngektomií, včetně oboustranné selektivní krční disekce,
- totální laryngektomie s parciální faryngektomií, včetně oboustranné selektivní krční disekce, pooperační radioterapie nebo radiochemoterapie; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě lymfangioinvaze,

angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná

Stadium T4 a jakékoliv N, operabilní:

- totální laryngektomie s parciální faryngektomií včetně oboustranné selektivní krční disekce a pooperační radioterapie nebo radiochemoterapie; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná
- radiochemoterapie, v případě rezidua je indikován chirurgický zákrok jako záchranná léčba.

Inoperabilní nádory:

- radiochemoterapie
- radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem
- neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií
- radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou
- samostatná radioterapie
- paliativní postupy

5. Nádory laryngu

V laryngu se rozlišují tři lokality: supraglottická oblast, oblast hlasivek a subglottická oblast. Karcinomy těchto oblastí se liší zejména lymfatickým šířením a způsobem léčby.

TNM klinická klasifikace

Supraglottis

T – Primární nádor

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 (např. sliznici kořene jazyka, valemuly, mediální stěnu pyriformního sinu) bez fixace laryngu
T3	Nádor je omezen na larynx, s fixací hlasivky a/nebo postihuje jakoukoliv z následujících struktur: postkrikoidní oblast, preepiglottická tkáň, paraglottický prostor, a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu štítné chrupavky
T4a	Nádor prorůstá chrupavkou štítnou nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Glottis

T – Primární nádor

T1	Nádor je omezen na hlasivku(-y) (může postihovat přední nebo zadní komisuru) s její (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 hlasových vazů
T3	Nádor je omezen na larynx s fixací hlasivky a/nebo postihuje paraglottický prostor a/nebo vnitřní povrchovou vrstvu chrupavky štítné
T4a	Nádor prorůstá vnější povrchovou vrstvou chrupavky štítné a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen
T4b	Nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

Subglottis

T – Primární nádor

T1	nádor je omezen na subglottis
T2	nádor se šíří na hlasivku(-y) s normální narušenou pohyblivostí
T3	nádor je omezen na larynx s fixací hlasivek
T4a	nádor prorůstá chrupavkou prstencovou nebo štítnou a/nebo postihuje tkáň mimo larynx, např. tracheu, měkké tkáň krku včetně hlubokých/extraglossálních svalů jazyka (mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus), páskové svaly, štítnou žlázu, jícen
T4b	nádor postihuje prevertebrální prostor, struktury mediastina nebo obrůstá a. carotis

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

*Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou považovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

Supraglotická oblast

Proti karcinomům hlasivek bývají supraglotické karcinomy agresivnější, hůře diferencované, mají větší tendenci k lymfatickému šíření. Riziko klinického postižení je 25-50 % a okultního postižení dalších 15-20 %. Spádovou lymfatickou oblastí jsou zejména horní a střední jugulární uzliny, dále dolní jugulární uzliny (oblast II, III a IV), časté je bilaterální postižení. U časných stádií jsou alternativami chirurgický výkon endoskopická či zevní parciální supraglottická laryngektomie s bilaterální krční disekcí, a/nebo radikální radioterapie s obdobnými léčebnými výsledky. U časného stádia T1 N0 a malými nádory T2 N0 se preferuje radioterapie, není-li nádor odstranitelný endoskopicky (většina případů). Supraglotická laryngektomie s oboustrannou krční disekcí je preferována u pacientů s větším T2 postižením a dobrými plicními funkcemi, alternativou je radioterapie s využitím alterovaného frakcionačního režimu. Supraglotická laryngektomie by neměla být provedena při fixaci arytenoidů, oboustranném postižení arytenoidů, postižení apexu pyrifonního sinu, invazi do štítné nebo prstěncové chrupavky, postižení postkrikoidního prostoru, šíření do glottis, rozsáhlém postižení kořene jazyka a u pacientů s chronickým plicním postižením.

T3 stádium - před totální laryngektomií se dává přednost radikální radiochemoterapii, jako alternativu lze použít radioterapii s využitím alterovaného frakcionačního režimu, totální laryngektomie je ponechána jako záchranná léčba. Výsledky celkového přežívání jsou srovnatelné, ovšem larynx zachovný postup nabízí zachování laryngu u více než 60 % případů, což úzce souvisí s lepší kvalitou života. U stádia T4 (zejména při invazi do chrupavky) naopak indikujeme spíše totální laryngektomii s pooperační radioterapií, radikální radiochemoterapii či radioterapii s akcelerovaným režimem bereme jako druhou volbu.

Indikacemi k pooperační radioterapii jsou těsné nebo pozitivní okraje, šíření nádoru do chrupavky nebo měkkých tkání krku, perineurální invaze, uzlinové postižení, případně

neprovedení adekvátní oboustranné krční disekce. Cílový objem zahrnuje u časných stádií (T1-T2 N0) oblast primárního tumoru s minimálním bezpečnostním lemem 2-3 cm a oboustranné horní, střední a dolní jugulární uzliny (skupiny II, III a IV). U lokálně a lokoregionálně pokročilých nádorů (T3-T4 N0, TX N+) je nutné do cílového objemu zakreslit kromě primárního tumoru s lemem všechny krční uzlinové skupiny oboustranně, je-li zaznamenáno subglotické šíření nádoru, je ke zvážení kromě pretracheálních uzlin i ozařování horních mediastinálních uzlin. Cílový objem pro boost obsahuje GTV (primární tumor i lymfadenopatie) s minimálně 1-2 cm lemem.

Cílový objem při pooperační radioterapii zahrnuje oblast lůžka primárního nádoru, krční uzliny a oblast tracheostomatu. Pro zakreslování objemů platí stejná pravidla jako při kurativní radioterapii. Indikace k ozařování tracheostomatu jsou subglottická propagace, akutně provedená tracheostomie, propagace nádoru do měkkých tkání krku včetně extrakapsulárního šíření z uzliny, těsný nebo pozitivní okraj v oblasti trachey, operační jizva zasahující k tracheostomatu. Prognóza supraglottických karcinomů v časných stádiích ve smyslu pětiletého přežití je 80-85 %, v pokročilých stádiích přežití klesá na 30-50 %.

Protokol:

Stadium T1-2 N0, nevyžadující totální laryngektomii:

- samostatná radioterapie;
- parciální laryngektomie nebo endoskopické odstranění tumoru včetně jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekce; v případě postižení uzlin, lymfangioinvaze, angioinvaze nebo perineurálního šíření je indikována radioterapie, případně radiochemoterapie; v případě pozitivních okrajů nebo extrakapsulárního šíření je indikována pooperační radiochemoterapie.

Stadium T3 a jakékoliv N, operabilní:

- radiochemoterapie, v případě rezidua tumoru je po konzervativní léčbě indikován chirurgický zákrok jako záchranná léčba
- parciální nebo totální laryngektomie včetně jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekce a pooperační radioterapie nebo radiochemoterapie
 - o Stadium T3 N0 bez lymfangioinvaze a angioinvaze a perineurálního šíření, negativní okraje: pooperační sledování.
 - o Stadium T3 N+ nebo lymfangio-, angioinvaze nebo perineurální šíření: pooperační radioterapie, případně radiochemoterapie.
 - o Pozitivní okraje nebo extrakapsulární šíření: pooperační radiochemoterapie, .

Stadium T4 a jakékoliv N, operabilní:

- totální laryngektomie včetně ipsilaterální thyreoidektomie a jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangioinvaze, angioinvaze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná
- alternativou je radiochemoterapie, v případě rezidua či recidivy chirurgický zákrok jako záchranná léčba

Inoperabilní nádory:

- radiochemoterapie
- radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem
- neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií
- radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou
- samostatná radioterapie
- paliativní postupy

Glottis

Karcinomy hlasivek na sebe upozorní poměrně časně vznikem chrapotu. Navíc hlasové vazy nejsou lymfaticky drenovány, proto riziko lymfatických metastáz u časných stádií (T1-T2) je minimální (do 2 %). Prognóza časných stádií karcinomů hlasivek je velmi dobrá (pětileté přežívání 80-90 %). U pokročilých nádorů riziko lymfatického šíření narůstá na 20-30 %, prognóza je pak znatelně horší.

U časných stádií (T1, T2 N0) je možností endoskopické odstranění nádoru, zevní parciální laryngektomie nebo samostatná radikální radioterapie pouze na larynx. V případě T3 nádorů je doporučována konkomitantní radiochemoterapie, event. radioterapie s alternativním frakcionačním režimem jako larynx záchovná léčba (stejně jako u karcinomů supraglotické oblasti), s elektivním ozařováním krčních uzlin u N0 resp. radikálním ozářením u N+, alternativou je totální laryngektomie s elektivní disekcí krčních uzlin. Za standard u lokálně pokročilého T4 onemocnění je považována totální laryngektomie s elektivní krční disekcí a s následnou pooperační radioterapií. Pravidla pro pooperační radioterapii jsou analogické jako u supraglotické lokalizace.

Pro časná stádia karcinomu hlasivek je obvykle volena technika dvou bočných polí na oblast laryngu s využitím klínů pro kompenzaci tvaru krku. Cílový objem zahrnuje celý larynx při šetření suprahyooidní epiglottis. Horní hranicí objemu je u T1 vrchol chrupavky štítné, u T2 se supraglotickou propagací výše, přední okraj objemu - 1 cm před larynx, zadní okraj objemu - okraj obratlových těl, dolní okraj - dolní okraj chrupavky prstencové, u nádorů T2 se subglotickou propagací níže.

Pro lokálně a regionálně pokročilá stádia je indikováno ozářením oboustranných krčních uzlin. Pětileté přežití pacientů s časnými karcinomy hlasivek je 85-95 % pro T1 stádia a 75-85 % pro T2 stádia. Larynx záchovný postup u pokročilých stádií bez postižení lymfatických uzlin nabízí zachování laryngu v 60-70 % při dlouhodobém přežívání 50-55 %. U inoperabilních pokročilých stádií pětileté přežití klesá na 30-35 %.

Protokol:

Stadium T1-2 N0:

- endoskopické odstranění tumoru
- parciální laryngektomie
- samostatná radioterapie (larynx)

Stadium T3 a jakékoliv N, operabilní:

- radiochemoterapie, v případě rezidua po konzervativní léčbě je indikován chirurgický zákrok jako záchranná léčba
- laryngektomie včetně jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií
 - o Stadium T3 N0 bez lymfangioinvasze a angioinvasze a perineurálního šíření, negativní okraje: pooperační sledování.
 - o Stadium T3 N+ nebo lymfangioinvasze, angioinvasze nebo perineurální šíření: pooperační radioterapie, případně radiochemoterapie.
 - o Pozitivní okraje nebo extrakapsulární šíření: pooperační radiochemoterapie.

Stadium T4 a jakékoliv N, operabilní:

- laryngektomie včetně ipsilaterální thyreoidektomie a jednostranné nebo oboustranné selektivní krční disekce s pooperační radioterapií nebo radiochemoterapií; při pozitivních okrajích a extrakapsulárním šíření je indikována radiochemoterapie, v případě pT4, lymfangioinvasze, angioinvasze, perineurálního šíření a vícečetného uzlinového postižení je radiochemoterapie možná

- radiochemoterapie, v případě rezidua po konzervativní léčbě je indikován chirurgický zákrok jako záchranná léčba.

Inoperabilní nádory:

- radiochemoterapie
- radioterapie s alterovaným frakcionačním schématem
- neoadjuvantní chemoterapie s následnou radiochemoterapií
- radioterapie v kombinaci s anti-EGFR léčbou
- samostatná radioterapie
- paliativní postupy

Subglotická oblast

Původní subglotické nádory jsou poměrně vzácné. Vzhledem k pozdní symptomatologii je obvyklý nález pokročilého nádoru v době diagnózy. Lymfatické šíření je časté (kolem 20-30 %), nádory obvykle metastázuji do dolních jugulárních a pretracheálních uzlin (oblast IV a VI), postižené však mohou být i paratracheální uzliny v horním mediastinu. Tradičním léčebným postupem je chirurgický výkon - totální laryngektomie s bilaterální krční disekcí a obvykle i pooperační radioterapie. Do cílového objemu je doporučeno zahrnout i horní mediastinální uzliny. Volba techniky je zde individuální.

Protokol (pro pokročilá stádia):

Operabilní:

- chirurgická resekce s pooperační radioterapií či radiochemoterapií
- radiochemoterapie.

Inoperabilní:

- radiochemoterapie.

6. Nádory nazofaryngu

TNM klasifikace

T – Primární nádor

T1	nádor je omezen na nazofarynx nebo se šíří do orofaryngu a/nebo nosní dutiny, bez parafaryngeálního šíření
T2	nádor s šířením do parafaryngeálního prostoru a/nebo infiltrací m. pterygoideus medialis, m. pterygoideu lateralis a/nebo prevertebrálních svalů
T3	nádor postihuje kostní struktury krčního obratle, spodiny lební pterygoidní struktury a/nebo paranazální dutiny
T4	nádor s šířením intrakraniálně a/nebo s postižením hlavových nervů, hypofaryngu, ocnice, příušní žlázy a/nebo s infiltrací na laterální povrch m. pterygoideus lateralis

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza(y) jednostranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch), a/nebo jednostranné nebo oboustranné metastázy v retrofaryngeálních mízních uzlinách,

	do 6 cm včetně v největším rozměru nad kaudálním okrajem chrupavky prstencové
N2	metastáza(y) oboustranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch) do 6 cm včetně v největším rozměru nad kaudálním okrajem chrupavky prstencové
N3	metastáza(y) oboustranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch) větší než 6 cm v největším rozměru a/nebo se šířením pod kaudální okraj chrupavky prstencové

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

V nazofaryngu je bohatá lymfatická síť, zejména v oblasti stropu a zadní stěny. Obvyklé je lymfatické šíření do retrofaryngeálních a parafaryngeálních uzlin, přímé cesty mohou být i přímo do jugulodigastických a zadních krčních uzlin, dalším šířením mohou být zasaženy i střední a dolní krční uzliny. Lymfatické metastázy jsou zachyceny až u 90 % pacientů. Proti jiným oblastem hlavy a krku je u karcinomu nazofaryngu relativně časté vzdálené metastázování. V době prezentace onemocnění se vzdálené metastázy nacházejí asi jen u 3 % pacientů, v dalším průběhu onemocnění se však mohou objevit u 18-50 % pacientů. Nejčastěji bývají vzdálenými metastázami postiženy skelet, plíce a játra.

Anatomická lokalizace nádorů nazofaryngu prakticky vylučuje radikální resekci primárního nádoru s dostatečným lemem. Za základní léčbu je považována radioterapie. Radikální krční disekce nepřináší významnější zlepšení léčebných výsledků, je doporučována jako léčba perzistujícího či relabujícího onemocnění. Naopak statisticky signifikantní zlepšení bylo prokázáno při aplikaci konkomitantní a adjuvantní chemoterapie u lokálně pokročilých nádorů. Za standard v léčbě karcinomu nazofaryngu byla dosud považována konkomitantní chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií cisplatina — 5-FU podle protokolu INT 0099. Před tímto režimem je v současné době preferována neoadjuvatní chemoterapie (obvykle kombinace gemcitabin cisplatina), následovaná konkomitantní chemoradioterapií

Plánovací cílový objem musí zahrnovat kromě primárního tumoru s lemem oboustranné krční uzliny včetně nadklíčkových. Standardně je součástí ozařovaného objemu klivus, přihlehlá baza lební, fossae pterygoideae, parafaryngeální prostor, dolní část sfenoidálního sinu, zadní třetina nazální dutiny a zadní třetina maxilárních sinů. Je-li zaznamenáno postižení těchto struktur, je PTV příslušně rozšířen. Bezpečnostní lem kolem GTV je minimálně 2 cm. Cílový objem pro boost zahrnuje GTV s bezpečnostním lemem 0,5-2 cm (lem již závisí na naléhajícím rizikovém orgánu). Je-li například postižení klivu, pak bezpečnostní lem směrem k mozkovému kmeni je minimální, aby nebyla překročena dávka 60 Gy na oblast mozkového kmene. V případě RT po neoadjuvatní chemoterapii je možné do plné dávky 70 Gy ozařovat GTV po CHT, původní rozsah nádoru by ale měl být ozářen dávkou 64 Gy.

Protokol:

Stadium T1-2 N0:

- samostatná radioterapie nebo radiochemoterapie (konkomitantní chemoterapie doporučena v případě rozsáhlého nádoru T2 nebo vysoké nálože EBV DNA)

Stadium T3-T4 a/nebo N+:

- neoadjuvantní chemoterapie a radiochemoterapie, při reziduální lymfadenopatie bloková krční disekce
- radiochemoterapie a adjuvantní chemoterapie, při reziduální lymfadenopatie bloková krční disekce

M1 (metastatickém postižení):

- systémová chemoterapie, v případě kompletní odpovědi kurativní radioterapie event. chemoradioterapie na oblast nazofaryngu a krčních uzlin.

7. Karcinomy slinných žláz

Nádory operabilní: chirurgický zákrok (benigní a nízký grading); chirurgický zákrok s následnou radioterapií (adenoidně cystický karcinom, střední a vyšší grading, těsné a pozitivní okraje, perineurální invaze, angioinvaze a lymfangioinvaze, postižení lymfatických uzlin).

Nádory inoperabilní: radioterapie, případně chemoradioterapie.

Slinné žlázy zahrnují tři velké párové slinné žlázy: příušní, submandibuální a sublinguální, a mnoho malých, lokalizovaných ve sliznicích horních dýchacích a polykacích cest.

TNM klinická klasifikace (pro velké slinné žlázy)

T – Primární nádor

T1	nádor do 2 cm v největším rozměru bez šíření mimo parenchym*
T2	nádor větší než 2 cm, do 4 cm včetně v největším rozměru, bez šíření mimo parenchym*
T3	nádor větší než 4 cm a/nebo se šíří mimo parenchym*
T4a	nádor porušuje kůži, mandibulu, zevní zvukovod a/nebo n. facialis
T4b	nádor postihuje bazi lební a/nebo křídlovité výběžky kosti klínové a/nebo obrůstá a. carotis

Pozn.: šíření mimo parenchym znamená klinické nebo makroskopické známky invaze měkkých tkání či nervů, kromě těch, které jsou uvedeny pod T4a a T4b. Samotné mikroskopické známky nepředstavují šíření mimo parenchym pro účely klasifikace.

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jediné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm, do 6cm včetně v největším rozměru, bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6cm včetně v největším rozměru, bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6cm včetně v největším rozměru, bez šíření mimo uzlinu

N3a	metastázy v mízní uzlině (uzlinách) větší než 6 cm v největším rozměru v největším rozměru, bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou považovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm, do 6cm včetně v největším rozměru, bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

Jako základní léčebný postup u nádorů slinných žláz je obvykle preferován radikální chirurgický výkon. V závislosti na rozsahu tumoru, typingu, radikalitě výkonu a přítomnosti regionální lymfadenopatie je indikována pooperační radioterapie.

Příušní žláza

Primární spádovou lymfatickou oblasti jsou u příušní žlázy uzliny preaurikulární, intra- a periparotické, dále submandibulární, horní a střední jugulární uzliny. Infiltruje-li karcinom příušní žlázy do peritonsilární oblasti, stoupá riziko i v retrofaryngeálních uzlinách.

Operační výkon obvykle znamená totální konzervativní parotidektomií (s šetřením n. VII). Je-li lící nerv klinicky postižen (neurologický výpadek) nebo je nádor v těsné blízkosti, je provedena totální parotidektomie bez šetření lícního nervu. Časné nádory s nízkým gradem (low-grade mukoepidermoidní karcinom, intrakapsulární/event. minimálně invazivní karcinom

z pleomorfního karcinomu, , karcinom z acinárních buněk, sekreční karcinom), pokud není infiltrován hluboký lalok, mohou být řešeny superficiální parotidektomií. Disekce uzlin je vyžadována u klinicky pozitivních uzlin, nádorů s vysokým gradingem (high-grade mukoepidermoidní karcinomy, salivární duktální karcinom, high-grade adenokarcinomy (blíže nespecifikované), spinocelulární a nediferencované karcinomy) a lokálně pokročilých nádorů.

Pooperační radioterapie je indikována v případě high-grade tumorů, v případě těsných, pozitivních nebo nejistých okrajů, při adhezi nebo postižení lícního nervu, v případě popsaného perineurálního šíření, postižení okolního pojiva či kosti a v případě metastáz do krčních uzlin. Vysoké riziko perineurálního šíření je zvláště u adenoidně cystického karcinomu – RT je indikována vždy.

V případě resekované recidivy nádoru v původně neozařované oblasti je pooperační radioterapii doporučována i při negativních okrajích.

Submandibulární a sublinguální žláza

Spádovou oblastí submandibulární slinné žlázy jsou stejnostranné submandibulární, horní a střední jugulární uzliny (skupina IB, II a III). V případě nádoru sublinguální žlázy - submentální a submandibulární uzliny (skupina IA a IB), na rozdíl od předchozích, je u této lokalizace tumoru potenciál i k šíření do kontralaterálních uzlin. U karcinomu submandibulární žlázy a sublinguální žlázy je postižení lymfatických uzlin častější než u karcinomu příušní žlázy. Pooperační radioterapie je obvykle indikována vždy.

Protokol:

Stadium operabilní:

- operace +/- stejnostranná disekce krčních LU; v případě rizikových faktorů – těsné nebo pozitivní nebo nejisté resekční okraje, prorůstání mimo slinnou žlázu, postižení lícního nervu, perineurální šíření, postižené lymfatické uzliny, histologicky adenoidně cystický, nebo high grade mukoepidermoidní, spinocelulární, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom pooperační radioterapie.

Stadium inoperabilní:

- radioterapie, případně chemoradioterapie
- paliativní postupy

M1 (metastatickém postižení):

- paliativní postupy

Provedení radioterapie

Inoperabilní karcinomy slinných žláz se obvykle léčí samostatnou radioterapií. Alternativou je radiochemoterapie, případně radioterapií s alterovaným frakcionačním režimem, tyto postupy však nelze pokládat za standard pro neexistenci zkušeností z klinických studií.

PTV low-grade maligní nádory bez postižení krčních uzlin zahrnuje pouze lůžko slinné žlázy. Při postižení stejnostranných krčních uzlin nebo u high grade tumorů jsou vstupní PTV zahrnuje i stejnostrannou spádovou lymfatickou oblast (nepřesahuje-li primární nádor střední čáru). V případě nádoru submandibulární žlázy s infiltrací v oblasti střední čáry a vždy u nádoru sublinguální žlázy je nutné do objemu zařadit i druhostranné krční uzliny. Při postižení nervus facialis nádorem příušní žlázy by PTV měl postihovat i kanál lícního nervu po ganglium geniculatum. Podobně pro karcinom submandibulární žlázy při postižení n.lingualis či n. hypoglossus je nutné zajistit průběh nervu (n. hypoglossus - až po bazi lební). Cílový objem

pro boost obsahuje lůžko nádoru s lemem, v případě extrakapsulárního uzlinového šíření i tuto oblast.

Pooperační radioterapie - low-grade tumory s negativními okraji 50-54 Gy v 25-27 frakcích na oblast lůžka nádoru. High-grade tumory a v případě pozitivních uzlinových metastáz je obvykle předepsána dávka 60 Gy při negativních okrajích a 66-70 Gy při inkompletní resekci a pozitivních okrajích (normofrakcionačním režimem). Na elektivní uzlinovou oblast je předpisována dávka 50 Gy.

8. Metastázy karcinomu na krku, primární ložisko nenalezeno

TNM klinická klasifikace

Pro dlaždicobuněčné karcinomy, použití klasifikace upřesňuje status HPV/p16 a status EBV. Pro EBV-pozitivní karcinomy se používá klasifikace pro nazofarynx, pro HPV/p16-pozitivní karcinomy se používá klasifikace pro p16-pozitivní karcinomy orofaryngu.

TNM klinická klasifikace – EBV a HPV/p16 negativní nebo neznámé

T – Primární nádor

T0	Bez známek primárního nádoru
----	------------------------------

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2a	metastáza v jedné stejnostranné mízní uzlině větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
N3b	Metastáza(y) v jediné nebo vícero mízních uzlinách klinicky s šířením mimo uzlinu*

*Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

Přítomnost postižení kůže nebo měkkých tkání s hlubokou fixací/přirůstáním ke svalům nebo přilehlým strukturám nebo klinické známky postižení nervu jsou ovažovány za klinické šíření mimo uzlinu (extranodální šíření)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)
 Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2a	metastáza v jediné mízní uzlině do 3 cm včetně v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo větší než 3 cm do 6cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2b	metastázy ve vícero stejnostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN2c	metastázy v oboustranných či druhostranných mízních uzlinách do 6 cm včetně v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3a	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 6 cm v největším rozměru bez šíření mimo uzlinu
pN3b	Metastáza(y) v mízní uzlině větší než 3 cm v největším rozměru se šířením mimo uzlinu, nebo metastáza(y) ve více stejnostranných uzlinách, nebo jakékoliv metastázy druhostranné nebo oboustranné se šířením mimo uzlinu

TNM klinická klasifikace – HPV/p16-pozitivní

T – Primární nádor

T0	Bez známek primárního nádoru
----	------------------------------

N – Regionální mízní uzliny

 (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	jednostranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré do 6 cm včetně v největším rozměru
N2	oboustranné metastázy v mízní uzlině (uzlinách), veškeré do 6 cm včetně v největším rozměru
N3	Metastáza(-y) v mízní uzlině (uzlinách) větší než 6 cm v největším rozměru

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pM odpovídají kategoriím T, M

pN – Regionální mízní uzliny

 (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionálních mízní uzliny bez metastáz
pN1	metastáza v 1-4 mízních uzlinách
pN2	metastáza v 5 a více mízních uzlinách

TNM klinická klasifikace – EBV-pozitivní

T – Primární nádor

T0	Bez známek primárního nádoru
----	------------------------------

N – Regionální mízní uzliny (Regionálními mízními uzlinami jsou mízní uzliny krční)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza(y) jednostranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch), a/nebo jednostranné nebo oboustranné metastázy v retrofaryngeálních mízních uzlinách, do 6 cm včetně v největším rozměru nad kaudálním okrajem chrupavky prstencové
N2	metastáza(y) oboustranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch) do 6 cm včetně v největším rozměru nad kaudálním okrajem chrupavky prstencové
N3	metastáza(y) oboustranné v mízní uzlině (uzlinách) krční(ch) větší než 6 cm v největším rozměru a/nebo se šířením pod kaudální okraj chrupavky prstencové

Pozn. Mízní uzliny ve střední čáře se považují za stejnostranné.

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

Histologické vyšetření vzorků ze selektivní krční disekce má standardně zahrnovat 10 a více mízních uzlin. Histologické vyšetření vzorků z radikální nebo modifikované radikální krční disekce má standardně zahrnovat 15 a více mízních uzlin.

Případy, kdy se primárně prezentuje nádor metastázami v oblasti krčních uzlin, ovšem primární zdroj není nalezen, zahrnují 1-5 % malignit v oblasti hlavy a krku. U pacienta s lymfadenopatií je nutné nejdříve maligní etiologii mikroskopicky verifikovat FNAC nebo exstirpační postižené uzliny. Je-li prokázán spinocelulární karcinom, adenokarcinom nebo nediferencovaný karcinom, pak následuje vyšetřovací schéma: endoskopické vyšetření ORL oblasti, CT oblasti hlavy a krku s kontrastem. Není-li primární tumor nalezen, je provedeno endoskopické vyšetření v anestézii, kdy je prováděn odběr biopsií z jednotlivých ORL lokalit - nazofarynx, stejnostranná tonsilektomie, kořen jazyka, pyriformní sinus. Při negativitě těchto vyšetření

následuje bronchoskopie a esofagoskopie a PET/CT vyšetření hlavy a trupu. Je-li z histologického preparátu podezření na možný původ ve štítné žláze, je samozřejmě vyšetřovací schéma vedeno tímto směrem.

Není-li ani po výše uvedených procedurách nalezen primární nádorová lokalizace, je zahájen léčebný program. Ten obvykle znamená provedení disekce postižených uzlin (v případě adenokarcinomu je doporučována stejnostranná parotidektomie, zvláště při postižení horních krčních uzlin), radikální radioterapii nebo kombinaci chirurgického přístupu a radioterapie. U časných postižení (N1) jsou srovnatelné výsledky chirurgického přístupu i radioterapie. Není zcela vysvětlitelný důvod, ale při pečlivém sledování dochází k manifestaci primárního tumoru pouze ve 20 % případů. U uzlinového postižení N2-3 bývá preferována kombinace disekce uzlin, po které následuje pooperační radioterapie. Doporučeno je ozařovat, kromě oboustranných krčních uzlin, oblasti nazofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu. Oblast dutiny ústní je doporučováno do objemu zahrnout v případě, že jsou postižené submandibulární uzliny, jinak je možné tuto oblast šetřit.

Protokol:

Metastázy spinocelulární karcinomu, N1

- bloková krční disekce (obvykle současně stejnostranná tonsilektomie, vícečetné biopsie z nazofaryngu, kořene jazyka, hypofaryngu) s následným sledováním, radioterapie je ke zvážení, v případě extrakapsulárního šíření je indikována radiochemoterapie;
- alternativou je radioterapie krčních uzlin a oblasti možného primárního tumoru.

Metastázy spinocelulární karcinomu, N2-3

- Bloková krční disekce (obvykle současně stejnostranná tonsilektomie, vícečetné biopsie z nazofaryngu, kořene jazyka, hypofaryngu) s následnou radioterapií, případně radiochemoterapií krčních uzlin a oblasti možného primárního tumoru.

Metastázy adenokarcinomu, N1-3

- Bloková krční disekce +/- stejnostranná parotidektomie s následnou radioterapií, případně radiochemoterapií krčních uzlin a oblasti možného primárního tumoru.

Inoperabilní uzlinové metastázy

- Radiochemoterapie nebo radioterapie

9. Léčba recidiv

Lokální či regionální recidiva bez předchozí radioterapie:

- resekce recidivy +/- pooperační radiochemoterapie, případně radioterapie
- radioterapie nebo radiochemoterapie.

Lokální či regionální recidiva po předchozí radioterapii:

- resekce recidivy, zvážení reiradiace při pozitivních okrajích
- reiradiace
- paliativní léčba (chemoterapie)
- Individuální postup.

10. Metastatické onemocnění

Metastázy:

- zvážení resekce solitární metastázy
- paliativní léčba – systémová protinádorová farmakoterapie, radioterapie
- symptomatická léčba s přihlédnutím k obtížím a celkovému stavu pacienta.

VI. Obecné principy radioterapie

Kurativní radioterapie, radiochemoterapie

Minimální dávka na oblast primárního nádoru a klinicky postižených uzlin (klinický cílový objem CTV 1) je 66-70 Gy (5x2 Gy/týden). Uzlinové oblasti s rizikem mikroskopického ozáření (elektivně ozařovaná oblast) je možné určit jako jeden objem (CTV2) s minimální dávkou 50 Gy nebo dva objemy - minimální dávka na oblast lymfatických uzlin s vysokým rizikem mikroskopického postižení (CTV 2) je 54-60 Gy a na oblast uzlin s nízkým rizikem mikroskopického postižení (CTV 3) 44-50 Gy (5x2 Gy/týden).

Při použití SIB-IMRT technik ve FNHK obvykle používáme schéma 70 Gy - 59,4 Gy – 54 Gy v 33 fr. nebo 66 Gy – 60 Gy – 54 Gy v 30 fr.

Konkomitantní chemoterapie je při radioterapii indikována u lokálně a regionálně pokročilých nádorů, obvykle režim s cisplatinou (týdenní režim 40 mg/m² nebo 3týdenní režim 100 mg/m²). V případě karcinomu nosofaryngu preferujeme režim třítýdenní, v ostatních případech režim týdenní. V případě kontraindikace cisplatiny je možnost aplikace dalších cytostatik (karboplatina, taxany) nebo biologické léčby (cetuximab). Alternativou jsou alterované frakcionační režimy: hyperfrakcionace, akcelerovaná radioterapie pomocí konkomitantního boostu, případně další alterace využívající zkrácení celkové doby ozařování či navýšení dávky záření.

Pooperační radioterapie

Minimální dávka na oblast lůžka primárního nádoru (klinický cílový objem CTV 1) je 60-66 Gy (5x2 Gy/týden), v případě těsných (3 mm a méně) nebo pozitivních okrajů 66-70 Gy.

Uzlinové oblasti s rizikem mikroskopického ozáření je možné určit jako jeden objem (CTV2) s minimální dávkou 50 Gy nebo dva objemy - minimální dávka na oblast lymfatických uzlin s vysokým rizikem mikroskopického postižení (CTV 2) je 54-60 Gy a na oblast uzlin s nízkým rizikem mikroskopického postižení (CTV 3) 44-50 Gy (5x2 Gy/týden).

Při použití SIB-IMRT technik ve FNHK obvykle používáme schéma 70 Gy (nebo 66 Gy) - 59,4 Gy – 54 Gy v 33 fr. nebo 66 Gy – 60 Gy – 54 Gy v 30 fr.

V případě indikace pooperační radiochemoterapie (např. z důvodu pozitivních okrajů nebo extrakapsulárního šíření, případně dalších rizikových faktorů – vícečetné uzlinové postižení, pT4, anigio-, lymfangioinvaze, perineurální šíření, těsné nebo nejisté okraje) je aplikována cDDP v týdenním nebo třítýdenním režimu.

Brachyradioterapie

Brachyradioterapie je indikováno v kurativní nebo pooperační indikaci u karcinomu rtu, jazyka, případně spodiny ústní. Standardní dávka 18-20krát 3 Gy na referenční isodóze v 10-14 dnech technikou intersticiální brachyterapie s vysokým dávkovým přínosem. V případě kombinace se zevní RT může být aplikován BRT boost, obvykle v dávce 6x3 Gy.

Paliativní radioterapie

Paliativní ozáření je indikováno individuálně o lokálně pokročilého karcinomu nebo při vzdáleném metastatickém postižení. Dávky záření a technika radioterapie je určena podle lokalizace a objemu tumoru, podle celkového stavu pacienta; lze využít hypofrakcionačních či akcelerovaných schémat radioterapie.

Zdroj záření a ozařovací pomůcky

Standardním zdrojem záření je lineární urychlovač o energii brzděného záření 6 MV.

Pro radikální ozařování v oblasti hlavy a krku je nutná co nejdokonalejší fixace, standardně pomocí fixační masky z termoplastického materiálu. Termoplastická maska může fixovat jen hlavu, při IMRT standardně fixujeme hlavu i ramena.

Jako pomůcky při ozařování lze při některých technikách užít roubík, depresor apod. (např. šetření tvrdého patra při ozařování jazyka).

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „Head&Neck“

GTV – zaujímá objem primárního tumoru (GTVT) a metastaticky postižené lymfatické uzliny (GTVN). Preferujeme stanovení GTV podle plánovacího PET/CT vyšetření v masce.

CTV 1 (CTV 66, CTV 70) - zahrnuje GTVN + GTVT + lem rizika mikroskopického šíření (velikost lemu nutno stanovit je individuálně, obvykle 0,5-2 cm). V případě pooperační radioterapie CTV1 zahrnuje lůžko tumoru, případně oblast extrakapsulárního uzlinového šíření do měkkých tkání.

CTV 2 (CTV 59.4) zahrnuje CTV 1 a oblast uzlin s vysokým rizikem subklinického postižení.

CTV 3 (CTV 54) zahrnuje CTV 2 a oblast uzlin s nízkým rizikem subklinického postižení.

Alternativně může oblast elektivního záření tvořit pouze jeden objem – CTV2.

Plánovací cílové objemy

PTV 1 (PTV 66, PTV 70); PTV 2 (PTV 59.4), PTV 3 (PTV 54) - jsou určeny objemem příslušného CTV a lemem pro riziko nepřesnosti nastavení (obvykle 0,5 cm).

Cílem plánování radioterapie je pokrytí ≥ 95 % objemu PTV ≥ 95 % předepsané dávky

Ozařovací techniky

Pro většinu nádorů hlavy a krku je indikováno kromě ozařování primárního nádoru či jeho lůžka i ozařování oboustranných krčních uzlin, v mnoha případech i uzlin nadklíčkových. Standardně používanou technikou radioterapie je radioterapie s modulovanou intenzitou s použitím simultánního integrovaného boostu (SIB-IMRT), či RapidArc.

Součástí techniky je použití radioterapie řízené obrazem (IGRT).

U nádorů s výraznými objemovými změnami v čase lze aplikovat adaptivní radioterapii (ART).

Toleranční dávky:

Klinický protokol pro zevní radioterapii nádorů hlavy a krku

Plan Objective Details

Primary	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV 70	Mean dose	is	2.121	70.000
	PTV 59.4	At least	95 % receives more than	1.709	56.400
	PTV 54	At least	95 % receives more than	1.555	51.300
	Parotis R	Mean dose	is less than	0.758	25.000
	Parotis L	Mean dose	is less than	0.758	25.000
	oral cavity	Mean dose	is less than	0.758	25.000
	larynx	At most	0 % receives more than	2.000	66.000
	nervus opticus	At most	0 % receives more than	1.667	55.000
	Eye R	At most	0 % receives more than	0.303	10.000
	Eye L	At most	0 % receives more than	0.303	10.000
	Spinal Cord	At most	0 % receives more than	1.364	45.000
	SpC+M	At most	0 % receives more than	1.515	50.000
	Brain	At most	0 % receives more than	1.818	60.000
	brain stem	At most	0 % receives more than	1.364	45.000
	BS+M	At most	0 % receives more than	1.515	50.000
	Bones	At most	0 % receives more than	2.121	70.000

VII. Režimy chemoterapie:

Skvamózní karcinomy mimo nosohltan

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:

- **cDDP v týdenním režimu**
cDDP 40mg/m² 1x týdně
- **cDDP v třítýdenním režimu (standardně karcinom nosohltanu)**
cDDP 100mg/m² á 3 týdny

Konkomitanti biologická léčba (pokud nelze cDDP)

- **cetuximab konkomitantně**
 - úvodní dávka cetuximabu 400 mg/m² inf. (první aplikace na JIP týden před zahájením radioterapie)
 - dále 250 mg/m² týdně po dobu radioterapie

Neoadjuvantní chemoterapie:

- **TPF:**
 - Den 1
 - docetaxel 75 mg/m²
 - cDDP 75 mg/m² den 1
 - Den 2-5
 - 5-FU 750 mg/m²/den kontinuální infuze
 - Opakování á 4 týdny
 - Aplikace 2-3 cyklů dle odpovědi a tolerance
- **cDDP - 5-FU:**
 - Den 1
 - cDDP 80-100 mg/m² den 1
 - Den 2-5
 - 5-FU 800-1000 mg/m²/den kontinuální infuze
 - Opakování á 4 týdny
 - Aplikace 2-3 cyklů dle odpovědi

Paliativní chemoterapie:

- **cDDP - 5-FU:**
 - Den 1
 - cDDP 80 mg/m² den 1
 - Den 2-5
 - 5-FU 800 mg/m²/den kontinuální infuze
 - Opakování á 4 týdny
 - Aplikace 2-6 cyklů dle odpovědi a tolerance
- **cDDP v monoterapii:**
 - Den 1
 - cDDP 80 mg/m²
 - Opakování á 3 týdny
 - Aplikace 2-6 cyklů dle odpovědi a tolerance
- **EXTREME (pouze pro nádory dutiny ústní, u ostatních nutné schválení ZP)**
 - Den 1
 - cDDP 80-100 mg/m²
 - Den 2-5
 - 5-FU 800-1000 mg/m²/den kontinuální infuze
 - Opakování á 3 týdny
 - Současně

Cetuximab: iniciační dávka 400 mg/m², následně 250 mg/m² á 1 týden po celou dobu podávání CHT. Je-li po 6 cyklech regrese nádoru nebo alespoň stabilizované onemocnění, pokračuje podání cetuximabu do progresu.

- **paclitaxel-CBDCA**

Den 1

paclitaxel 175 mg/m²
karboplatina AUC 6

Opakování á 3 týdny

- **TPEX (pouze pro nádory dutiny ústní, u ostatních nutné schválení ZP)**

Den 1

cDDP 75 mg/m²
docetaxel 75 mg/m²

Opakování á 3 týdny

Současně

Cetuximab: iniciační dávka 400 mg/m², následně 250 mg/m² á 1 týden po celou dobu podávání CHT. Je-li po 4 cyklech regrese nádoru nebo alespoň stabilizované onemocnění, pokračuje podání cetuximabu do progresu.

Pozn. Cetuximab je hrazen k léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění (pro skupinu pacientů s rekurentním anebo metastatickým nádorem ústní dutiny, jejichž Karnofsky performance skóre je větší nebo rovno 90). Léčba cetuximabem je hrazena do progresu onemocnění.

- **pembrolizumab cDDP-FU pro nádory exprimující PD-L1 s CPS \geq 1**

Den 1

cDDP 100 mg/m²

Den 1-4

5-FU 1000 mg/m²/den kontinuální infuze

Den 1

pembrolizumab 200 mg inf. po dobu 30 minut

opakování á 3 týdny, po 6 cyklech kombinované léčby pokračuje podání pembrolizumabu do progresu či toxicity, maximálně 35 cyklů.

- **pembrolizumab v monoterapii pro nádory exprimující PD-L1 s CPS \geq 1**

pembrolizumab 200 mg inf. po dobu 30 minut

opakování á 3 týdny do progresu či toxicity, maximálně 35 cyklů.

Pozn. Pembrolizumab je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii k léčbě metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku u dospělých pacientů za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nádory exprimují PD-L1 s CPS větší nebo rovno 1; b) výkonnostní stav pacienta dle ECOG je 0-1. Léčba je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením. V případě nutnosti ukončení léčby některé složky z podávané kombinace z důvodu její netolerance je možné pokračovat v podávání ostatních léčiv. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena léčba v délce maximálně 24 měsíců.

Po selhání léčby s platinovým derivátem:

- **nivolumab (nelze po cetuximabu)**
Nivolumab 240 mg i.v. po dobu 30 minut
Opakování á 2 týdny

Pozn. Nivolumab je hrazen v monoterapii skvamózního karcinomu hlavy a krku (karcinomu dutiny ústní, faryngu a laryngu) u dospělých, kteří progredovali v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem

Skvamózní karcinom nosohltanu

Neoadjuvantní chemoterapie:

- **cDDP – gemcitabine**
Den 1
cDDP 80 mg/m² den 1
gemcitabin 1000mg/m² den 1 a 8
Opakování á 3 týdny

Adjuvantní chemoterapie:

- **cDDP - 5-FU:**
Den 1
cDDP 80-100 mg/m² den 1
Den 2-5
5-FU 800-1000 mg/m²/den kontinuální infuze
Opakování á 4 týdny
Aplikace 3 cyklů

Pozn. Alternativou adj. chemoterapie je kombinace CBDCA - 5-FU

Paliativní chemoterapie

- **cDDP – gemcitabine**
Den 1
cDDP 80 mg/m² den 1
gemcitabin 1000mg/m² den 1 a 8
Opakování á 3 týdny
- **cDDP - 5-FU:**
Den 1
cDDP 80 mg/m² den 1
Den 2-5
5-FU 800 mg/m²/den kontinuální infuze
Opakování á 4 týdny
Aplikace 3-6 cyklů

- **CBDCA - 5-FU:**
Den 1
CBDCA AUC 5-6 den 1
Den 2-5
5-FU 800-1000 mg/m²/den kontinuální infuze
Opakování á 4 týdny
Aplikace 3-6 cyklů

Karcinomy slinných žláz

- u pacientů s pomalu progredujícím postižením je zvažováno dlouhodobé sledování s indikací paliativní léčby při symptomech či hrozících symptomech, metastázy mohou být asymptomatické i několik let
- před zahájením paliativní systémové léčby je vhodné testování prediktivních faktorů (NGS panel DNA a RNA, imunohistochemicky HER2 a PD-L1, mikrosatelitní instabilita atd.) a konzultace v rámci molekulárního tumor-boardu FNHK.
- Chemoterapie - obvykle jsou zvažovány režimy platinové, potom antracykliny nebo taxany, není prokázán lepší efekt kombinace nad monoterapií.,
- v případě pozitivivity androgenního receptoru jsou publikována data o účinnosti bicalutamidu nebo totální androgenní blokády (kombinace bicalutamidu a LHRH),
- u HER2 pozitivních metastatických tumorů je možno indikovat trastuzumab. Dle literatury je nejvyšší HER2 pozitivita zachycena u salivárního duktálního karcinomu (až 33 %) s podobnou senzitivitou k trastuzumabu jako u karcinomu prsu. Je možno zvážit kombinaci trastuzumabu a taxanu,
- u pacientů s karcinomy slinných žláz, zejména u sekrečních karcinomů, je vhodné zvážit na základě testování NTRK fúze podání TRK inhibitoru (larotrectinib, entrectinib)
- u všech výše uvedených hormonálních i cílených léčivých přípravků je nutné schválení RL ZP

VIII. Sledování po léčbě

Vzhledem k tomu, že nádory hlavy a krku zahrnují soubor onemocnění nehomogenní z hlediska histologie, etiologie a biologického chování, lokality postižení, rozsahu postižení, použitých léčebných modalit atd., je následující doporučení definováno obecně a u každého pacienta může být postup modifikován výše uvedenými parametry.

Klinické kontroly:

Frekvence klinických kontrol kromě výše uvedených faktorů ovlivňuje také možnost provedení záchranné kurativní léčby, např. v případě těsných/pozitivních resekcí okrajů s možností reoperace jsou doporučovány klinické kontroly častěji. Obecné doporučení pro frekvenci kontrol je v tabulce.

Klinické kontroly by měly být prováděny ve spolupráci s otorinolaryngologem nebo maxilofaciálním chirurgem, aby byly vyšetřeny horní dýchací a polykací cesty.

Laboratorní vyšetření:

U nádorů hlavy a krku není v současné době přínosem vyšetřování nádorových markerů. U pacientů, kteří prodělali ozáření v oblasti krku a u kterých je riziko rozvoje postradiační hypotyreózy, jsou doporučovány pravidelné (1-2 x ročně) odběry tyreostimulačního hormonu (TSH).

Rok sledování	Klinické vyšetření	TSH (po ozáření krku)
1.	4-6 x	1-2 x
2.-3.	3-4 x	1-2 x
4.-5.	1-2 x	1-2 x
Další roky	1 x	1x

Zobrazovací metody:

Obecně se u asymptomatických pacientů zobrazovací vyšetření u nádorů hlavy a krku v rámci poléčebného sledování obligatorně neprovádí.

K indikaci zobrazovacích vyšetření se kloníme v případě oblasti nepřístupné klinickému vyšetření (např. primární nádor v oblasti nepřístupných vedlejších dutin nosních).

Lokální zobrazovací metody (CT, MR, PET/CT) jsou vhodné pro vyhodnocení odpovědi na léčbu do 6 měsíců od její aplikace.

PET/CT je indikováno 12 týdnů po definitivní RT nebo CHRT, pokud může být indikována disekce krčních uzlin.

V ostatních případech jsou diagnostické zobrazovací metody voleny individuálně, obvykle v případě symptomů či jiného podezření na relaps nemoci.

Další vyšetření:

Vzhledem k riziku komplikací po náročné komplexní léčbě musí být dlouhodobě u řady pacientů zajištěna také péče nutriční, rehabilitace polykání ve spolupráci s klinickými logopedy, stomatologická apod.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- Machiels, J-P, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2020; 31 (11): 1462-1475.
- Bossi P, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2021; 32 (4): 452-465.
- van Herpen C, et al. ESMO Guidelines Committee. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open 2022; 7:100602.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>