

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

JAN PONÍŽIL

Zhoubné nádory hlavy a krku a jejich léčba

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Olomouc 2018

Anotace

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Název práce v ČJ: Zhoubné nádory hlavy a krku a jejich léčba

Název práce v AJ: Malignant head and neck tumors and their treatment

Datum zadání: 2018-01-31

Datum odevzdání: 2018-04-29

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Ponížil, Jan

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Tato práce se zabývá diagnostikou, etiologií a léčbou zhoubných nádorů hlavy a krku. Na základě dohledaných informací rešeršní činností popisuje aktuální trendy v léčbě zhoubných nádorů hlavy a krku. První kapitola se zabývá četností výskytu, faktory vedoucími k tvorbě malignit a jejich diagnostikou. Druhá kapitola popisuje obecné léčebné postupy u malignit hlavy a krku. V kapitole třetí jsou popsány jednotlivé skupiny zhoubných nádorů hlavy a krku a specifika jejich léčby.

Abstrakt v AJ: This document is focused on diagnostic, etiology and treatment of malignant head and neck tumors. On the basis of research activities this document describes the current trends of treatment of head and neck tumors. First chapter describes the frequency of occurrence, the factors leading to the formation of tumors and their diagnosis. Second chapter describes general medical procedures for head and neck tumors. Third chapter describes the groups of malignant tumors of head and neck and the specificities of their treatment.

Klíčová slova v ČJ: nádory hlavy a krku, radioterapie, chemoterapie, onkologie, léčba nádorů hlavy a krku

Klíčová slova v AJ: head and neck tumors, radiotherapy, chemotherapy, oncology, treatment of head and neck tumors

Rozsah: 51/6

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod odborným vedením MUDr. Vlastislava Šrámka, Ph.D., MBA a že jsem použil jen uvedené literární a odborné zdroje.

Olomouc 29. dubna 2018

podpis

Poděkování

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi Ph.D., MBA za vedení mé bakalářské práce, za jeho vlídnost a pomoc při zpracovávání této práce.

Obsah

Úvod	6
1 Charakteristiky	7
1.1 Etiologie nádorů hlavy a krku	7
1.2 Rizikové faktory	7
1.3 Diagnostika a klasifikace TNM	11
2 Možnosti léčby nádorů hlavy a krku	14
2.1 Chirurgická léčba	14
2.2 Radioterapie	16
2.3 Chemoterapie	21
3 Nádory	23
3.1 Zhoubné nádory dutiny nosní a vedlejších dutin nosních	23
3.2 Zhoubné nádory nosohltanu	27
3.3 Zhoubné nádory dutiny ústní a orofaryngu	29
3.4 Zhoubné nádory hypofaryngu	34
3.5 Zhoubné nádory hrtanu	36
3.6 Nádory slinných žláz	39
Závěr	44
Referenční seznam	45
Seznam zkratk	47
Seznam příloh	48
Přílohy	49

Úvod

Nádory hlavy a krku představují maligní onemocnění, jehož incidence v posledních dekádách roste. Ročně nově přibývá asi 2000 případů tohoto onemocnění.

Vzhledem k anatomické povaze oblasti je chirurgická léčba prvořadá, ale využívání moderních ozařovacích technik a jejich kombinace s chemoterapií se stává trendem v léčbě nádorů hlavy a krku, zejména díky tomu, že tyto technologie dovolují lepší chránění kritických orgánů v této oblasti.

Tato práce se zabývá v první části četností vzniku malignit hlavy, jejich diagnostikou a faktory, které vedou k jejich vzniku.

Druhá část popisuje obecné postupy a možnosti léčby nádorů hlavy a krku.

Třetí část popisuje jednotlivé lokalizace v oblasti hlavy a krku, procesy vzniku nádorů dané lokalizace, jejich projev, diagnostiku a následnou léčbu.

Prvním cílem této práce je popsat příčiny vzniku nádorových onemocnění hlavy a krku, procesy diagnostiky a následnou léčbu, která je předmětem spojení chirurgie a ozařovacích procedur. Druhým cílem je porozumět jednotlivým lokalizacím hlavy a krku a jejich specifikům, které ovlivňují možnosti léčby zhoubných nádorů v daných lokalizacích.

1 Charakteristiky

1.1 Etiologie nádorů hlavy a krku

Výskyt nádorů oblasti hlavy a krku není v porovnání s výskytem nádorů v jiných lokalizacích příliš častý, avšak v posledních letech jeho incidence stoupá. Obecně tyto nádory bývají diagnostikovány u pacientů v produktivním a postproduktivním věku. U mužů to bývá mezi 55 až 68 lety, u žen 56 až 73 lety. V roce 2012 bylo léčeno 12 936 osob s výskytem nádoru v oblasti hlavy a krku, což je 34% nárůst oproti roku 2002. Riziko, že bude osoba postižena nádorem hlavy a krku během života je udáváno formou kumulativního rizika. U mužů ve věku 0 až 74 let je toto riziko 2,3 % a u žen ve věku 0 až 79 let 0,7 %. Věk je udáván podle střední délky života v České republice. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 18–19)

Mezinárodní srovnání

Nádory hlavy a krku patří světově k méně častým onemocněním. Jsou sedmou nejčastější skupinou. V roce 2012 se odhaduje, že incidence ve světě činila 686 328 nemocných, z toho 139 603 v Evropě. Ročně je v ČR nově diagnostikováno 2 000 až 2 200 pacientů a 900 až 1050 na něj zemře. Odhadovaná světová prevalence pro rok 2012 činila 1 682 513 nemocných. Celosvětově je kumulativní riziko pro nádory hlavy a krku 1,03 %, v Evropě pak 1,34 %. V mezinárodním srovnání České republiky patří 35. místo ve výskytu nádorů hlavy a krku. V evropském měřítku jí potom patří 17. místo. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 27)

1.2 Rizikové faktory

Ve vzniku nádorů hlavy a krku hraje roli velké množství faktorů ovlivňujících karcinogenezi. Většinou se jedná o exogenní vlivy prostředí. Vznik nejčastějšího typu, tedy spinocelulárního karcinomu, způsobuje především kouření cigaret, zejména je-li podpořeno pitím alkoholu.

Dalším faktorem nabývajícím v posledních letech na intenzitě jsou virové infekce. Nejčastěji se vyskytujícím virovým patogenem orolaryngu je lidský papillomavirus (dále jen HPV), krom něj se na vzniku nádoru může podílet infekce

virem Epstein Barrové. HPV způsobují především nádory v oblasti orofaryngu.

Mezi další karcinogenní faktory patří patogeny, se kterými se člověk setkává na pracovišti. Těmito faktory jsou zejména azbest, dřevný prach, olovo, nikl, arzen, fluor, cyklické uhlovodíky a jiné.

Nádory lokalizované na kůži vznikají v převážné většině následkem vlivu slunečního záření.

Důležitou roli sehrává malhygiena a předchozí radiační expozice, které mohou rovněž ovlivnit vznik malignit.

Endogenní vlivy závisí především na genetickém základu daného jedince, ale jejich podíl na vzniku nádorů hlavy a krku se považuje za méně významný, jelikož většina tumorů je způsobena kombinací více faktorů.

Pro pacienta s nádorem v těchto lokalitách je typických několik bodů v anamnéze, z nichž mezi nejvýznamnější patří pozitivní kuřácká anamnéza, pravidelná konzumace alkoholu, věk mezi 50 až 60 lety, mužské pohlaví. Méně významným, ale častým bodem, je nižší dosažené vzdělání a špatné rodinné zázemí.

Kouření

Kouření je hlavní etiologický faktor způsobující nádory horního trávicího traktu v oblasti hlavy a krku a horních cest dýchacích. Velikost rizika je úměrná množství vykouřeného tabáku, počtu let aktivního kouření, velikosti inhalace kouře a věku kuřáka. Vliv hraje i počáteční věk kouření, čím je nižší, tím je riziko vyšší. Po ukončení kouření dochází k poklesu rizika pozvolně, k návratu do normálních hodnot dochází přibližně za 10 let od ukončení kouření. Velikost rizika je přímo úměrná kvalitě kouřeného tabáku a způsobu jeho užití.

Alkohol

Jedná se o druhý nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik nádorů hlavy a krku. Způsob, jakým alkohol zasahuje do procesu vzniku karcinomu, je stále studován. Hlavním rizikem je působení kokancerogenu (látka napomáhající průniku kancerogenů do buněk). Riziko požívání alkoholu tkví v jeho celkovém objemu, ne v jeho koncentraci. Negativně působí i v místech, se kterými nepřichází přímo do kontaktu (např. hrtan). Alkohol nepřímo zasahuje do kancerogeneze tím, že způsobuje nedostatek vitamínů a živin potřebných k ochraně buňky před rakovinným bujením. Rovněž oslabuje imunitní systém. Může také vést k hormonální dysbalanci

způsobené poškozením jater. Pokles rizika nastává přibližně 15 až 20 let po ukončení konzumace.

Nejméně za tři čtvrtiny všech nádorů hlavy a krku jsou odpovědné alkohol a kouření. Jejich vztah byl potvrzen u nádorů hrtanu, dutiny ústní, orofaryngu a hypofaryngu. Abúzus těchto dvou rizikových faktorů dohromadypředstavuje nejrizikovější kombinaci. Tento fakt byl prokázán ve studiích. Lidé konzumující alkohol a při současné pozitivní kuřácké anamnéze jsou vystaveni vyššímu riziku než lidé, kteří užívají buď jen alkohol, nebo pouze tabák.

Viry

V posledních letech viry nabývají na významu jako faktor vzniku nádorů hlavy a krku. HPV je příčinou zvyšujícího se počtu orofaryngeálního spinocelulárního karcinomu. Virus Epstein Barrové je dáván do přímé souvislosti s nazofaryngeálními karcinomy.

HPV

HPV byl uznán WHO v roce 2007 jako jeden z faktorů ovlivňujících rozvoj orofaryngeálních spinocelulárních karcinomů (SCC). U orofaryngeálních SCC se nejčastěji vyskytuje HPV typ 16. Ten je označován jako tzv. high-risk a je detekován u 90 až 95 % HPV pozitivních orofaryngeálních SCC. Rizikovým faktorem je přetrvávající infekce, nikoli pouhá nákaza, které se většina nakažených dokáže zbavit během jednoho roku až dvou let. Virus se replikuje pouze v bazálních vrstvách epitelu kůže a sliznicích. Výše zmíněný typ 16 může přecházet v karcinom po uplynutí i více než 10 let od primární infekce.

Infekce HPV je v současné době nejčastější onemocnění přenášené pohlavním stykem. Rizikové faktory pro orální infekci HPV nejsou zatím přesně známy.

Fyzikální faktory

Ionizující záření

Pacienti, kteří již prodělali léčbu ionizujícím zářením v oblasti hlavy a krku, mají vyšší riziko vzniku sekundární malignity, která je způsobená poškozením DNA buňek v okolí prvotního karcinomu. Pokud však k tomuto zvratu dojde, je uplynulá doba nejméně 5 let, v průměru pak 10 až 15 let. Nejvíce ohroženy jsou sliznice, kůže a slinné žlázy. V současné době díky přesným technikám ozařování je riziko sekundární malignity výrazně nižší.

Sluneční záření

Jedná se přírodní zdroj ionizujícího záření. Je to významný rizikový faktor v rozvoji karcinomů kůže, tedy bazaliomů, spinaliomů nebo melanomů. V minulosti byli kožními nádory v oblasti hlavy a krku zasaženi především starší lidé s pozitivní pracovní anamnézou. V současnosti věkový průměr klesá kvůli trendu opalování se venku a v soláriích. Tento rizikový faktor lze výrazně omezit používáním ochranných prostředků s UV faktorem, nicméně jejich užívání prodlužuje dobu strávenou na slunci.

Profesionální vlivy

Tuto rizikovou skupinu tvoří lidé exponovaní při pracovní činnosti faktorů jako jsou azbest, dřevěný prach, formaldehyd, těžké kovy, nikl, olovo, dehet, chrom, nitrosamin a cyklické uhlovodíky, což jsou látky rizikové pro vznik nádorů vedlejších nosních dutin a dutiny nosní, dále u rakoviny hrtanu, zde ale není vliv jednoznačně prokázán.

Dietní faktory

Vliv nekvalitní stravy se může podílet na rozvoji nádorů hlavy a krku. Nedostatkem vitamínů a stopových prvků může dojít k dysplastickým slizničním změnám, které jsou předstupněm karcinomu neboli prekancerózou. Toto bylo prokázáno u nedostatku vitamínů B₁ a B₁₂ a železa. Strava středomořského typu bohatá na ovoce, zeleninu a mořské plody výrazně snižuje rizika výskytu karcinomu. V tomto směru by se v naší populaci měla zvýšit spotřeba těchto typů potravin, naopak by měla klesnout spotřeba červeného masa a smažených výrobků, které zvyšují riziko vzniku nejen karcinomu kolorekta, ale i horních cest dýchacích a cest polykacích. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 46)

Hygiena dutiny ústní

Špatná ústní hygiena se u pacientů s karcinomem polykacích cest vyskytuje poměrně často, ale jedná se spíše o následky těžkého kuřáctví nebo alkoholismu a s tím souvisejícím špatným sociálním zázemím. Rizikové však může být dlouhodobé nošení zubní protézy způsobující podráždění sliznic. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 47)

1.3 Diagnostika a klasifikace TNM

Základy této klasifikace položil Pierre Denoix v roce 1943. Tato klasifikace se stala uznávanou po celém světě a je pravidelně doplňována o nové poznatky. V současnosti platí verze z roku 2009 (česká verze je z roku 2011).

TNM klasifikace je charakterizovaná třemi parametry: T rozumíme rozsah primárního nádoru, rozlišujeme 4 stupně podle závažnosti. N přítomnost nebo rozsah metastáz v mízních uzlinách, M značí vzdálené orgánové metastázy. TNM klasifikace se zabývá pouze anatomickou stránkou nádorů, chybně však pomíjí biologické charakteristiky nádoru, které mohou mít ještě větší význam. Začíná být zaváděn tzv. biologický objem tumoru, který zahrnuje i hypoxie tkání, proliferaci a angiogenezi. Tyto faktory jsou zjišťované pomocí PET vyšetření.

Diagnostika nádoru

Základní prvek diagnózy je podrobná a důsledná anamnéza sledující v dlouhém časovém období celkovou symptomatologii onemocnění. První představu o nádoru lze získat pohmatem při základním vyšetření ORL specialistou. Poté následují specializovaná vyšetření.

Endoskopie

Endoskopické vyšetření je prvním krokem pro diagnostiku nádorů hlavy a krku. Dává možnost prohlédnout oblasti nedostupné klasickému vyšetření, a tím lépe zmapovat rozsah onemocnění. Endoskopická technika umožňuje překročení limitací rozlišení lidského oka díky možnosti přiblížení obrazu v HD rozlišení. Cílem je včasné nalezení slizničních změn a stanovení jejich rozsahu. Novou možností je zobrazení hemoglobinu pomocí úzké části barevného spektra (narrow band imaging- NBI), čímž je zvýrazněn rozdíl mezi epitelem a cévami ve sliznici, což umožňuje zobrazení vaskularizace včetně sítě kapilár. To pomáhá definovat nádorové a přednádorové slizniční léze.

Zobrazovací metody

Prorůstání nádoru nemůže být zhodnoceno endoskopicky, je tedy nutné využít zobrazovací metody, které tyto procesy dokáží identifikovat a pomocí kterých jsou

tyto změny popsitelné. RTG vyšetření má omezené možnosti. Rutinně se užívá RTG plic k posouzení přítomnosti plicních metastáz. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 50–54)

Tyto metody jsou důležité jednak k identifikaci nádorového procesu, ale také ke kontrole případné rekurence. (Schlumpf, Haerle, 2013, s. 176–180 [online])

Ultrasonografie

Vyšetření touto metodou patří mezi základní vyšetření v oblasti hlavy a krku. Pracuje na principu průchodu a odrazu ultrazvukového signálu od měkkých tkání. Pod ultrazvukovou kontrolou lze provádět punkce lymfatických uzlin a následný odběr biologického materiálu pro cytologickou verifikaci, tzv. aspirační biopsii tenkou jehlou (FNAB). Výhodou ultrazvuku je snadná dostupnost a neinvazivita vyšetření. Naproti tomu nevýhodou je náročná reprodukovatelnost vyšetření a závislost na schopnostech vyšetřujícího lékaře a jeho interpretaci výsledků vyšetření. (Čelakovský, Betka, Plzák et al., 2012, s. 62–63)

Výpočetní tomografie (CT)

CT vyšetření s kontrastní látkou umožňuje prvotní morfologické zobrazení nádoru. Kombinace RTG záření a následného postprocessingu podává velmi kvalitní informace o lokalizaci. Kontrastní látka slouží k lepšímu odlišení okolních tkání na základě prokrvení, jelikož tumory bývají syceny lépe než okolní tkáň. Díky tomu můžeme vidět větší denzní rozdíl mezi zdravými a nádorovými tkáněmi, a to vede k lepšímu posouzení rozsahu a šíření nádoru do okolí.

Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Tato metoda přináší nejpřesnější zobrazení měkkých tkání a jejich patologií. Díky využití magnetického pole není pacient vystaven radiační zátěži. Umožňuje zobrazení v různých režimech v závislosti na vlastnostech tkání. Při vyšetření NMR je zřetelnější rozdíl mezi zdravou a patologickou tkání než u CT. Tento rozdíl lze ještě navýšit využitím sekvence pro potlačení signálu tuku. Využívá se i NMR angiografie pro zobrazení cévního řečiště, a to již nativně. Kontrastní látka v tomto případě zobrazení cév ještě zpřesňuje.

NMR má pro diagnostiku nádorů hlavy a krku zásadní význam. Dovoluje posuzovat prorůstání nádoru intrakraniálně pod spodinu lebeční, dále umožňuje posouzení infiltrace mozkových obalů, případně samotné mozkové tkáně. Nevýhodami jsou možnosti vzniku artefaktů vlivem pohybu pacienta, menší dostupnost vyšetření, vyšší cena. U klaustrofobiků je nutné použití sedativ.

V některých případech není možné vyšetření vůbec provést. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 50–54)

Pozitronová emisní tomografie (PET)

PET dovoluje zobrazení nádorové tkáně na základě její vyšší metabolické aktivity. Pracuje na principu detekce metabolicky využívané glukózy značené radionuklidem ^{18}F -FDG (18-fluorodeoxyglukóza). Limitní pro vyšetření PET je rozlišovací schopnost, která je 5 až 7 mm. PET se využívá pro zobrazení primárního tumoru, uzlinových, popřípadě vzdálených metastáz a k hledání primárního nádoru v případě, že jsou známy pouze metastázy. Dále pak pro zhodnocení odpovědi na léčbu nebo pro detekci recidiv. Samotná PET neposkytuje dostatečně přesnou diagnostickou informaci, proto se využívá fúze PET a CT, tedy PET/CT, kdy je vyšetření PET doplněno o vyšetření CT, a následně jsou tato vyšetření postprocessingem spojena. Vyšetření je indikováno v případě, že jsou známy metastázy, ale ne primární nádor. Dále se využívá pro určení stádia diagnostikovaného nádoru a u pacientů s ukončenou onkologickou léčbou jako forma kontroly. (Čelakovský, Betka, Plzák et al., 2012, s. 74–75)

2 Možnosti léčby nádorů hlavy a krku

2.1 Chirurgická léčba

Chirurgické zákroky jsou považovány za první krok léčby solidních nádorů, pokročilost onemocnění však limituje možnosti chirurgie. (Kostřica, Smilek et al., 2003, s. 15)

Chirurgický zákrok podstoupí asi dvě třetiny pacientů s nádory hlavy a krku. (Šteffl, 2008, s. 75–78 [online])

Principy léčby se liší v závislosti na cíli zákroku. Kurativní chirurgický zákrok má za cíl vyléčit pacienta úplným odstraněním nádoru, kdežto paliativní chirurgický zákrok má za cíl zmírnit symptomy onemocnění.

Kurativní chirurgická léčba

Základními principy kurativní chirurgické léčby jsou kompletní odstranění nádoru, odstranění spádových uzlin, šetrná preparace nádoru.

Radikalita chirurgické léčby

Pokud není nádor odstraněn kompletně, zákonitě to povede k recidivě onemocnění. Proto je nutné při chirurgickém zákroku zachovat tzv. bezpečnostní lem, což znamená odstranění celého nádoru a části okolní zdravé tkáně. Velikost bezpečnostního lemu je závislá na velikosti nádoru a jeho lokalizaci. U malých tumorů by měl bezpečnostní lem být alespoň 5 až 10 mm, u rozsáhlých pak 20 mm. Lemy menší než 3 mm jsou důvod pro pooperační ozáření. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 60–64)

Operabilita nádoru

Operabilní nádor je takový, který lze odstranit celý i s patřičným bezpečnostním lemem. (Šteffl, 2008, s. 75–78 [online]) Inoperabilní nádor není možné odstranit v rámci bezpečných anatomických hranic daných lokalizací nádoru, a operace by snížila kvalitu života pacienta. Dále mezi inoperabilní nádory patří takové, u kterých není jistota odstranění veškerých reziduí následnou pooperační léčbou. Většinou se jedná o nádory v lokalizaci krčních obratlů, plexus brachialis, hlubokých krčních

svalů, vnitřní nebo společné krkavice, jugulárních žil a spodniny lebeční. Další faktor ovlivňují operabilitu je možná rekonstrukce operované krajiny.

Rozsah resekce je plánován už před samotným výkonem s ohledem na klinická vyšetření a výsledky zobrazovacích metod. Nádor se odstraňuje zároveň se spádovými uzlinami, do kterých se šíří.

Kurativní chirurgická resekce musí být dostatečně radikální, ale musí dbát na to, aby bylo operační riziko co nejnižší a aby došlo k co nejmenšímu zhoršení funkce.

Chirurgická léčba metastáz

Riziko vzniku metastáz u nádoru hlavy a krku je vysoké a s pokročilostí onemocnění se zvyšuje. Správná léčba metastáz podstatně ovlivňuje výslednou úspěšnost léčby. Léčba většinou kombinuje chirurgický zásah a radioterapii. Chirurgicky dochází k odstranění uzlin zároveň s odstraněním primárního tumoru.

Paliativní chirurgická léčba

Úkolem je odstranit nebo zmírnit příznaky onemocnění. Část nádoru však zůstává ponechána. V oblasti hlavy a krku je výjimečná. Používá se pouze pro nemocné, u nichž nelze nádor a metastázy radikálně odstranit a neexistuje žádná jiná méně zatěžující varianta. U paliativní léčby je důležité postupovat individualně a zvažovat celkový stav pacienta. Zhoršení kvality života nesmí převýšit předpokládané prodloužení života a jeho kvalitu.

V oblasti ORL se za paliativní zákroky považují opakované resekce krčních uzlin pochirurgické léčbě či ozáření. V oblasti hlavy a krku paliativní chirurgická léčba zabezpečuje především možnosti dýchání a příjmu potravy.

Tracheotomie

Život zachraňující zákrok, který je nutný při stenóze dýchacích cest vzniklé růstem nádoru, hematodem nebo otokem. Provádí se také jako preventivní zákrok, pokud je riziko vzniku sufokující stenózy. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 60–64)

2.2 Radioterapie

„Radioterapie (léčba ionizujícím zářením) patří mezi základní metody lokální léčby zhoubných nádorů. Využívá letální účinek ionizujícího záření na nádorové buňky, které nemají takovou schopnost regenerace enzymatickým systémem jako normální buňky zdravých tkání. Tato nižší schopnost regenerace se využívá při frakcionované terapii, kdy se celková dávka záření aplikuje v nízkých denních dávkách (frakcích).“ (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 77) Spinocelulární karcinomy, které jsou většinovými zástupci nádorů horních cest dýchacích a polykacích cest, jsou považovány za poměrně radiosenzitivní. Radioterapie je tedy v tomto případě většinou kurativní. Naproti tomu nádory pocházející ze slinných žláz jsou považovány za radiorezistentní. V takovém případě je za kurativní považován chirurgický zákrok.

Druhy terapie podle záměru

Kurativní radioterapie

Cílem terapie je aplikace letální dávky záření nutné ke kompletní eliminaci nádoru při dosažení co nejmenších vedlejších komplikací (v méně než 5 % případů). V oblasti hlavy krku je její použití zásadní, protože chirurgický zákrok by mohl mít mutilující (nenávratně poškozující) následky pro oblast hlavy a krku. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 78–81)

V časných stádiích je kurativní dávka asi 50 Gy. Pokročilejší nádory vyžadují dávku 65 až 75 Gy. Také může být využita změna frakcionačního schématu, tedy hyperfrakcionace nebo akcelerace. (Kostřica, Smilek et al., 2003, s. 15)

Paliativní radioterapie

Úkolem paliativní léčby je zmírnit obtíže nebo symptomy zapříčiněné nádorem a prodloužit přežívání pacienta. S ohledem na komfort pacienta se přistupuje k aceleraci nebo hyperfrakcionaci ozařovacího schématu. Tato terapie se u nádorů hlavy a krku používá především u nádorů slinných žláz, u kterých není možná kurativní léčba, nebo pokud to neumožňuje celkový stav pacienta.

Neoadjuvantní radioterapie

Neoadjuvantní (předoperační) radioterapie má za úkol zmenšit nádor, případně umožnit chirurgický zákrok. Ten je prováděn v odstavu 6 až 8 týdnů od ozáření.

Adjuvantní radioterapie

Jedná se o pooperační ozáření, kdy se mají pomocí ionizujícího záření odstranit mikroskopické rezidualní části nádoru. Radioterapie je zahájena 4 až 8 týdnů od operace

Konkomitantní chemoradioterapie

Jedná se použití kombinace radioterapie a chemoterapie s cílem zvýšit radiosenzitivitu nádorových buněk a zabránit případné diseminaci do vzdálených orgánů. Vyznačuje se vyšším účinkem, avšak i vyšší toxicitou léčby. Konkomitantní chemoradioterapie v současnosti zastupuje standard léčby pokročilých nádorů hlavy a krku. U toho typu léčby se využívá jako cytostatikum cisplatina 40 mg/m² 1x týdně nebo 100 mg/m² 1x za 3 týdny. Případné alternativy cisplatin jsou karboplatina nebo taxany.

Zevní radioterapie

Zdroj ionizujícího záření se nachází mimo tělo pacienta, standardně ve vzdálenosti 100 cm od ohniska. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 78–81)

Brachyradioterapie

Zdroj záření je umístěn do těsné blízkosti nádoru, nebo je s ním v přímém kontaktu. Využívá se metoda afterloading, kdy se do těsné blízkosti nádoru přikládají duté aplikátory, do kterých na předepsané pozice ozařovacím plánem zajíždí zdroje záření. (Čelakovský, Betka, Plzák et al., 2012, s. 194)

Lineární urychlovač

Lineární urychlovač je standardní přístroj užívaný pro radioterapii. Vytváří elektronové či fotonové záření různých intenzit. U nádorů hlavy a krku se jedná o 6 MeV fotonového záření. Ozařovací hlava přístroje obsahuje vícelamelový kolimátor (MLC), který je složen z několika desítek lamel, pomocí kterých se modeluje tvar svazku záření. Pacient je uložen na polohovatelném stole s plovoucí deskou.

Cyber knife

Miniaturní ozařovač umístěný do robotického ramene. Svazek záření je tvarován pomocí cirkulárních kolimátorů. Svazky jsou tenké a jsou směřovány z mnoha směrů do cílového objemu. Pomocí může i systém sledující zavedenou kontrastní zrna v cílovém objemu, tzv. tracking.

Leksellův gama nůž

Běžně využívá přibližně 200 zdrojů záření v podobě ⁶⁰Co. Velmi tenké paprsky

těchto zdrojů se sbíhají v jednom ohnisku. Tato technika je však v léčbě nádorů hlavy a krku vzácná. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 78–81)

Techniky radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT)

Ozařovaná pole se přizpůsobují pomocí lamel nebo vykřivacích bloků nepravidelnému tvaru nádoru. Technika vyháží z obrazu trojrozměrného CT vyšetření. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 81–82)

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

Tato technika se začala využívat koncem 90. let minulého století. Kromě modulování pole je zde upravována i intenzita svazku, tudíž dochází k lepší distribuci dávky v cílovém objemu (dále jen CO). K přesné distribuci dávky je potřeba kvalitních fixačních pomůcek. Dříve kvůli nemožnosti modulace intenzity svazku byly ozařovány i kritické orgány v okolí CO. Výhodou je možnost šetřit slinné žlázy, jejichž poškození by jinak následně vedlo ke zhoršení kvality života pacienta. Technika IMRT klade vysoké požadavky při plánování na přesné definice jednotlivých objemů ozařování. Přesné naplánování vyžaduje CT nebo MR vyšetření s využitím kontrastní látky k odlišení tumoru. V posledních letech se využívá i technika PET/CT. (Vošmik, 2008, s. 82–84 [online])

Přidáním rotace ozařovací hlavy získáme Intensity modulated arc therapy (IMAT). Největší výhoda této technologie tkví ve zkrácení frakcionačního času dvojnásobně až trojnásobně. Nevýhodou je však pohyb hlavice sám osobě, protože dochází k ozáření více oblastí nízkými dávkami ionizujícího záření. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 81–82)

Radioterapie řízená obrazem (IGRT)

Během ozařování může docházet ke změně uložení pacienta např. vlivem polykacího reflexu. Pohyb jazyka může ovlivnit distribuci dávky, proto je vhodné požit depresor (pomůcka omezující pohyb jazyka). Proto se využívají zobrazovací metody přímo na ozařovně v podobě RTG zařízení nebo zjednodušených CT. (Vošmik, Hodek et al., 2012, s. 247–251 [online]) Tyto kontrolní snímky jsou následně porovnány s výsledky plánovacího CT a slouží k neustálému přesnému zaměření svazků záření. V případě nesrovnalostí je provedena oprava pomocných značek na těle pacienta nebo na fixační masce. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 83–85).

Stereotaktické ozařování

Principem této techniky je použití jedné, případně několika frakcí s vysokou aplikovanou dávkou do malého CO. Stereotaktické ozařování je možné provádět na standardních lineárních urychlovačích se speciálními kolimátory. (Vošmik, Hodek et al., 2012, s. 247–251 [online])

Příprava pacienta před radioterapií

Staging onemocnění je určení rozsahu onemocnění za pomoci různých zobrazovacích metod. Při neznámém primárním ložisku je nutné využít CT, MR nebo PET vyšetření k jeho určení.

Sanace chrupu, kterou rozumíme ošetření kazivých zubů je také nutná z důvodu očekávání slizniční reakce, která může způsobit infekční komplikace v dutině ustní.

K zajištění výživy vzhledem k náročnosti léčby se doporučuje provedení gastrostomie. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 81–82)

Plánování radioterapie

Plánovací CT

Pro nádory hlavy a krku se používá rozsah CT od očnic kraniálně po nadklíčky kaudálně. V případě postihnutí nadklíčkových uzlin se CT prodlužuje po bifurkaci trachey. Řezy jsou standardně 3 mm a s aplikací kontrastní látky intravenózně. Nevýhodou použití samotného plánovacího CT je, že jednotliví lékaři mohou gross tumor volume (GTV) zakreslovat různě. Tomuto problému pomáhá využití kontrastní látky během vyšetření CT. V současnosti je vyhledávanější volbou použití MR nebo PET, které poskytují přesnější definici nádorových objemů. Moderní plánovací programy jsou vybaveny softwarem umožňujícím fúzi obrazů MR nebo PET s CT. (Vošmik, Hodek et al., 2012, s. 247–251 [online])

Cílové Objemy (CO)

CO se zakreslují do 3D rekonstrukcí CT snímků. Je nutné zakreslit také rizikové orgány. Tato činnost je velmi časově náročná.

Cílové objemy můžeme rozdělit do několika kategorií:

- GTV (gross tumor volume) – objem samotného nádoru a patologických uzlin

- CTV (Clinical target volume) – jedná se GTV s přidaným lemem pokrývajícím mikroskopické šíření nádoru. Rozlišujeme 2 – 3 CTV v závislosti na tom, o které okolní tkáně a spádové lymfatické oblasti se jedná. Ty jsou pak následně léčeny různě vysokou dávkou.
- PTV(planning target volume) – CTV + lem 5 až 8 mm sloužící k pokrytí pohybu orgánů a chyb nastavení. Dále jsou zakreslovány kritické orgány, u kterých je nutné dodržovat limitní dávky ozáření.

Poloha a fixace

„Pacient leží na zádech, ruce volně podél těla. Hlava je položena ve fixační kolébce v lehkém záklonu. Poloha hlavy a ramen je fixována termoplastickou pětibodovou maskou, která je tvarována pro každého pacienta.“ (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 83) Pokud je nádorem zasažena kůže nebo jsou přítomné velké povrchové uzliny, přikládá se na fixační masku bolus (materiál vlastnostmi podobný tkáni). Na masku se zakreslují značky, které slouží k orientaci a určují přesnou polohu pacienta v prostoru.

Frakcionace

Standardní kurativní dávkou je 70 Gy celkově, po 2 Gy/den po 35 dní kromě sobot a nedělí. Technika shrinking field (zmenšujících se polí) ozařuje stále se zmenšující objemy od uzlin směrem k vlastnímu nádoru. Tomuto modelu ozařování se říká normofrakcionace. Je to standard, ke kterému jsou vztahovány veškeré úpravy frakcionačních schémat. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 85)

Hyperfrakcionace, tedy terapie s přidáním více denních dávek je jedno z nejúčinnějších schémat samostatné radioterapie. Konkomitantní boost spočívá v přidání druhé frakce v polovině ozařovacího schématu. Zvyšuje se tím radiosenzitivita nádorových buněk. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 83–85).

Nežádoucí účinky radioterapie hlavy a krku

Vlivem ionizujícího záření dochází při léčbě pomocí RT ke změnám ve zdravé tkáni, která je v určité míře zastoupena v CO. Dělí se z pohledu času na akutní (časnou) toxicitu a chronickou (pozdní) toxicitu. Akutní změny postihují tkáně, jejichž kmenové buňky tvořící funkční buňky se množí rychle. Ztráta funkčních buněk vede k akutní reakci. Velikost reakce je ovlivněna rychlostí obnovy buněk. Chronické změny se vyskytují u tkání, jejichž výměna buněk je pomalá, např. tkáně plic, srdce,

játer, svalů aj. Změny se projevují jako atrofie, nekrózy, fibrózy aj.

Nežádoucí účinky RT mohou dosáhnout takové míry, že je nutné terapii přerušit, proto je důležité zvažovat riziko vzniku těchto následků léčby a následně je minimalizovat. (Hynková, Doleželová, 2008, s. 88–90 [online])

2.3 Chemoterapie

Konkomitantní chemoradioterapie

Původně tato technika byla vyvinuta pro inoperabilní nádory. Využívá se jako alternativa chirurgické léčby. Stále je však předmětem diskuzí, zda nejdřív použít chirurgickou léčbu s následnou chemoradioterapií, nebo opačně. Velkou výhodou chemoradioterapie je možnost zachovat orgán. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 69–73)

Dnes se již jedná o standardní léčbu, kdy se využívá kombinace radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT). (Burkoň, 2008, s. 85–87 [online]) Mezi cytostatiky a zářením při aplikaci vzniká řada reakcí, které zvyšují účinekna nádorovou tkáň. Je zde však riziko většího poškození zdravých tkání, než jenpři použití jedné z modalit. Chemoradioterapie proto musí být vždy pečlivě zvážená v rámci individualních případů. Podle publikované metaanalýzy randomizovaných studií z roku 2000 je konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku účinnější než jednotlivé metody léčby. Pro tyto studie byly použity záznamy více než 10 tisíc pacientů v průběhu let 1965 až 1993. Přidání chemoterapie k radioterapii zvyšuje o 8 % šanci na pětileté přežití. Při kombinované formě léčby se nejčastěji používá cisplatina nebo její analogie – karboplatina. Nejčastěji se používá ve 3 cyklech v průběhu radioterapie v dávkách 100 mg/m². Využití cisplatin bylo podpořeno výsledky výše zmíněné metaanalýzy MACH_NC. Chemoterapie je doporučována nejen u časných, ale i u pokročilých stádií onemocnění.

Adjuvantní chemoradioterapie

V případě pokročilých nádorů v oblasti hlavy a krku se dnes jedná o standardní postup. Studie dokumentují u adjuvantní chemoradioterapie vyšší účinnost než při samostatné radioterapii. Studie RTOG RT 9501 říká, že u pacientů s nepříznivou prognózou (extrakapsulární rozsev nebo pozitivní okraje) došlo při použití cisplatin

v třítydenních intervalech spolu s radioterapií ke zlepšení. Indikací k této léčbě jsou resekce mikroskopických nebo makroskopických rezidualních nádorů, nebo nález dvou a více postižených uzlin. Pokud nejsou tyto indikace prokázány, lze využít pouze adjuvantní radioterapii. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 69–73)

Indukční chemoterapie

Indukční chemoterapie znamená použití chemoterapie u do té doby neléčených pacientů. Jejím smyslem je podání několika cyklů chemoterapie. Po podání léčby se zhodnotí její efekt, a pacient je dále předán k chirurgické léčbě, nebo k radioterapeutické léčbě. (Burkoň, 2008, s. 85–87 [online]) Výhodami tohoto postupu je zmenšení primárního tumoru a eradikace mikroskopických metastáz. V oblasti hlavy krku není využití této léčby jednoznačné. Ideální pacienti pro indukční léčbu mají velké primární nádory orogaryngu, hypofaryngu nebo laryngu. Vzhledem k nejasnostem není kombinace indukční chemoterapie a konkomitantní chemoradioterapie standardem.

Cílená biologická léčba

Jedná se o léčbu látkami, které cílí na specifické nádorové struktury. Látky cíleně útočí na receptory charakteristické pro nádor. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 69–73) Jedná se o receptory pro epidermální růstový faktor (EGFR), který se nachází u více než 90 % karcinomů hlavy a krku. Díky malé systémové toxicitě je tento typ léčby alternativou pro pacienty, kteří ji nemohou podstoupit. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 69–73)

Paliativní chemoterapie

Paliativní chemoterapie se využívá v případě neřešitelných nádorových onemocnění. To znamená u nádorů neřešitelných chirurgicky nebo radioterapií, v případě pokročilých, či recidivujících onemocnění. Používána bývají cytostatika v monoterapii. V posledních letech přibývá i cílená biologická léčba. Paliativní léčba má za cíl zmírnit symptomy a progresi nádoru, ve smyslu prodloužení přežití pacienta je tato varianta však sporná. Jako nejefektivnější se jeví režim PF, tedy kombinace cisplatiny a 5-fluorouracilu. Vyšší léčebná odpověď však není doprovázena adekvátním prodloužením délky přežití pacienta. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 69–73)

3 Nádory

3.1 Zhoubné nádory dutiny nosní a vedlejších dutin nosních

Nosní dutina tvoří vstup do horního dýchacího traktu. Tvoří ji chrupavky upevněné k nosním kůstkám a k maxile pomocí vazů. V limen nasi se kůže mění ve slizniční epitel vystýlající nosní dutinu. Ta je tvořena mezinosním septem, meatus nasi communis a třemi prostory vždy pod příslušnou skořepou. V oblasti osteomeatální jednotky ústí dutina čelní a čelistní a přední část čichového labirintu, který je tvořen 8 až 10 septálně oddělenými sklípkami. Přední čichové sklípky pokračují do čelní dutiny a nachází se pod medialní částí orbit. Čelistní dutiny jsou uloženy v těle maxily. Dutina klínová se nachází v těle kosti klínové a bývá rozdělena do dvou částí. Její horní část sousedí s hypofýzou a dutinou nitrolební, dolní část utváří klenba nosohltanu. Boční stěny sousedí s a. carotis interna, n. opticus a n. trigeminus a se sinus carvenosus.

Histologie

V dutině nosní se může nacházet široké spektrum různě biologicky aktivních nádorů, např. benigní epiteliální papilomy, benigní mezenchymové fibromy, maligní epiteliální spinocelulární karcinomy, mezenchymové sarkomy aj. Do oblasti mohou metastazovat nádory pocházející z plic, prsů, štítné žlázy, vaječnicků, prostaty a dalších oblastí.

Spinocelulární karcinom (SCC) – tvoří 28 až 90 % všech malignit v sinonazální oblasti. Zasaňuje pacienty okolo 60 let věku. Je přibližně 2x častější u mužů než u žen. Nejčastější lokalizací je maxilární dutina. Uzlinové metastázy se vyskytují u 10 % pacientů.

Adenokarcinom – tvoří 10 až 20 % všech malignit v sinonazální oblasti. Vyskytuje se u pacientů mezi 50 až 60 lety. Typickou lokalizací je čichový labyrint, nosní dutina a maxilární dutina.

Papilomy ze Schneiderovy membrány – tvoří přibližně 4 %. Podle důkazů jsou tyto nádory způsobené HPV. Jsou benigní, ale agresivní a často recidivující. 25 % těchto nádorů se vyskytuje zároveň s karcinomy.

Klinický obraz

Nádory vedlejších nosních dutin se šíří prorůstáním, protože jsou ohraničeny kostí. Dlouhou dobu však zůstávají asymptomatické a bývají diagnostikovány náhodně např. při RTG. Nádory maxilárních sinů se šíří do dutin nosních, do dutiny ústní a do měkkých tkání tváře. Nádory labyrintu prostupují do orbit, nosohltanu a přední jámy lební. Karcinomy v dutině kosti klínové napadají nervus opticus a hypofýzu. Nádory se podle lokalizace obvykle projevují částečnou, později trvalou jednostrannou nosní neprůchodností. Projevují se také tvorbou sekretu nebo občasným krvácením. V pokročilých stádiích vlivem prorůstání nádoru dochází k vyklenutí nosního kořene, dislokace oka, bolesti hlavy, nosní obstrukcí a jiným komplikacím.

Diagnostika

Diagnostika zahrnuje inspekci a palpaci obliče, klinické vyšetření nosu, ústní dutiny a nosohltanu zahrnující i endoskopické vyšetření. Vyšetření hlavových nervů je také nutné.

Vyšetření CT je nutné po určení míry infiltrace kostěných struktur. MMR umožňuje odlišení tumoru od okolních struktur, diferenciaci zánětlivých procesů a tekutiny. MMR je důležité pro diagnostickou informaci o infiltraci tumoru do nitrolebí. Obě zobrazovací metody jsou také důležitá pro předoperační plánování. Postižení uzlin je diagnostikováno pomocí ultrasonografie nebo CT krku. Pro vyloučení metastáz se využívá RTG hrudníku nebo CT hrudníku, dále pak ultrasonografie dutiny břišní a gynekologické vyšetření u žen a urologické u mužů. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 112–116)

Chirurgická léčba

Je indikovaná jako hlavní řešení z důvodu kostěného ohraničení dutin, blízkosti mozku a orbit. Cílem je odstranění nádoru v onkologicky bezpečných hranicích. Dále pak vytvoření podmínek pro drenáž dutiny do dutiny nosní a ve finále rekonstrukce postižené oblasti. Kontraindikací k chirurgickému zákroku je trismus – křeč žvýkacích svalů, způsobený prorůstáním nádoru do okolí. Chirurgický zákrok je také kontraindikován v případě vzdálených metastáz a prorůstání do nitrolebních prostor. Nádory nosu a vedlejších nosních dutin jsou operovatelné zevním přístupem, sublabiálně a nebo endoskopicky.

Zevní přístupy

Laterální rinotomie

Tento výkon umožňuje přístup k septum nasi, sinus maxillares, medialní stěně orbity, sinus sphenoidales a sinus ethmoidales. Maxilektomie může být parciálně mediální, kdy dochází k odstranění laterální nosní stěny a medialního maxilárního segmentu. Parciálně dolní maxilektomie znamená resekci maxily distálně od infraorbitálního nervu. Totální maxilektomie se provádí u pokročilých karcinomů. Zde se odstraňuje celá maxila i kožní kryt tváře.

Sublabiální rinotomie

Provádí se u nevelkých nádorů v případě potřeby zpřístupnění maxily. Tato metoda má nesporné výhody, kterými je dobrý přehled o operované krajině a malý kosmetický dopad.

Endoskopická resekce nádorů nosu a dutin nosních

Endoskopické zákroky se začínají těšit oblibě až v posledních dvou dekadách. Narozdíl od zevního přístupu, kde se operační pole zužuje od vstupu k nádoru, se u endoskopického zákroku děje opačně. Vstupní otvor je nejmenší a operační pole se dále rozšiřuje. Kontraindikací tohoto postupu je postižení přední stěny sinus frontalis a dura mater, dále pak invaze nádoru do slzných cest a do orbity. Při endoskopickém zákroku je nádor odstraněn po částech. Jeho zmenšení lze dosáhnout několika technikami – odsáváním, ultrazvukovým aspirátorem nebo pomocí chapáku. Další fází je odstranění pouzdra nádoru bimanuální technikou. Pokud nejde nádor odstranit endoskopicky, přichází na řadu zevní přístupy, případně kombinace endoskopie a zevního přístupu.

Nechirurgická léčba

Maxilární dutina

Pokud není dosaženo lokální kontroly, kterou se myslí další šíření nebo pozitivní okraje, které nelze chirurgicky odstranit, je indikována radioterapie nebo chemoradioterapie. (Dirixet al., 2007) U tumorů T3 a T4, při kterých byly postiženy uzliny, je vždy indikována radioterapie. Chemoradioterapie je indikována pouze pokud se vyskytují rizikové faktory jako pozitivní okraje, nebo pokud se nádor šíří mimo pouzdro uzlin. V případě, že u T3 a T4 nebyly postiženy uzliny, lze ozářit jen lůžko tumoru. To platí ale pouze pro některé histologické typy (adenokarcinomy). U spinocelulárních karcinomů a nízkce diferencovaných sinonazálních tumorů je vždy

riziko postižení uzlin, takže se radioterapie zvažuje vždy.

Nechirurgická léčba je určena pro pacienty, kteří nemohou podstoupit operaci. Lokální relaps a metastázy jsou častým důvodem neúspěchu terapie. Čím vyšší je tumorozní stádium, tím vyšší je procento relapsu.

Standardem je zevní ozařování svazkem fotonového lineárního urychlovače s energií 6 MeV. (Šlampa et al., 2014) Techniky IMRT, VMAT a RapidArc pomáhají šetření zdravých tkání. Variantou je i protonová léčba, která je výhodná pro nižší zatížení okolních tkání a rizikových orgánů, kterých je v oblasti pod spodinou lebeční velké množství. Zda tato technika vede k lepší lokální kontrole a delšímu přežití pacienta je však stále předmětem studií.

Pooperační radioterapie zaměřuje cílový objem s lemem. Podle typu nálezu se aplikuje dávka 44 až 50 Gy v normofrakcionaci, a poté se dosycuje do dávky 60 až 66 Gy. Dosycení se zaměřuje na menší objem, který vykazuje vyšší riziko recidiv.

Pokud není u spinocelulárního karcinomu v době diagnózy zaznamenáno postižení uzlin, doporučuje se ozáření ipsilaterálních, submandibulárních a subdiagastických uzlin do 50 Gy dávky.

Pro chemoterapeutické režimy se z pravidla používá cisplatina v třítýdenním režimu (100 mg/m²). Dalšími možnostmi jsou karboplatina nebo fluorouracil, případně cisplatina v týdenním režimu (40 mg/m²), nebo taxany aj.

Etmoidální dutina

Výsledky chirurgické léčby i radioterapie vykazují podobné výsledky. Kombinace chirurgie a pooperační radioterapie vyústila v lepší lokální kontrolu a celkové přežití (chirurgie + RT = 74 % vs. kurativní RT 64 %). Z toho vyplývá, že radioterapie je dobrá alternativa pro pacienty, kteří nemohou podstoupit radikální zákrok.

Prognóza

Je závislá na lokalizaci, typu nádoru, jeho pokročilosti a jeho histologii. V současné době možnosti léčby dovolují pětileté přežití v 60 až 75 % případů. Nejčastějším důvodem selhání je recidiva v místě nádoru. Proto je důležitá dispenzarizace sezaměřením na hledání recidiv a vzdálených diseminací. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 116–125)

3.2 Zhoubné nádory nosohltanu

Nosohltan tvoří kranialní část hltanu. Pomocí choan komunikuje s dutinou nosní, navazuje na orofarynx. Horní stěna sousedí se sinus sphenoidalis, zadní stěna je tvořena těly prvních dvou obratlů a clivem. Sliznice nosohltanu tvoří tkáň epitelové, lymfatické a žlázové. Ve fossa Rosenmülleri, kde se nachází přechody epitelů, se nejčastěji vyskytuje nazofaryngeální karcinom.

Histologie

Z benigních nádorů se v oblasti nosohltanu nejčastěji vyskytují juvenilní angiofibromy, dále pak polypy, cysty či granulomy. Maligní nádory jsou zastoupeny především spinocelulárním karcinomem, méně často pak lymfomy nebo adenosarkomy.

Nazofaryngeální karcinom (dále jen NPC) vzniká z dlažicového epitelu. WHO tento karcinom rozděluje do tří typů:

- I. Keratinizující spinocelulární karcinom
- II. Nekeratinizující spinocelulární karcinom
- III. Nediferencovaný karcinom

U mladých pacientů se nejčastěji vyskytuje typ III. Typ I má menší tendenci metastazovat, naopak vykazuje vyšší místní růst a je málo chemoradiosenzitivní. Typy II a III bývají označovány jako nediferencované a mají často tendenci metastazovat, avšak jsou chemoradiosenzitivní.

Klinický obraz

Nádory oblati nosohltanu bývají diagnostikovány častěji v pokročilejších stádiích nebo v důsledku diagnostiky lymfadenopatie. Prvotní příznaky bývají nespecifické a mohou být zaměňovány s infekcí horních cest dýchacích.

Otologické příznaky vycházejí z oblasti fossa Rosenmülleri a objevují se jako první. Projevují se nejčastěji jako jednostranná nedoslýchavost.

Rinologické příznaky jsou charakterizovány pocitem zhoršeného dýchání jedné strany nosu nebo pocitem cizího tělesa v retronazální oblasti.

Krční lymfadenopatie

V době diagnostiky až 80 % případů bývá již postiženo metastatickým postižením uzlin. Projevují se tumorózním infiltrátem v horní třetině krku. Nálezy metastáz v nižších oblastech krku jsou spojovány s horší prognózou. Metastázy v uzlinách mohou být diagnostikovány i v případě, že zobrazovací metody neobjeví v oblasti nosohlatnu žádný nález, a to z důvodu mikroskopicky velkého, tedy zobrazovacími metodami nezachytitelného, karcinomu.

Postižení hlavových nervů se vyskytuje v 20 až 25 % případů. Může se jednat o příznaky jediné. Jsou způsobeny invazí nádoru do báze lebny.

Vzdálené metastázy zasahují plíce, játra, kosti a mediastinum a jejich incidence je udávána přibližně 5 %.

Diagnostika

Základem je endoskopické vyšetření. V případě absence nálezu primárního tumoru je diagnostikována kyretáž v celkové anestezii pro vyloučení mikroskopického karcinomu. Rozsah tumoru se stanovuje pomocí CT vyšetření s kontrastem. Vyšetření se zaměřuje jak na oblast nosohltanu, tak na spádovou lymfatickou oblast krku. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 127–133)

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba nosohltanu je velmi obtížná. Chirurgický zákrok je indikován jen ojediněle, a to v případě, kdy nádor neinfiltruje spodinu lebny, nebo intrakranium, a zároveň není možná radioterapie.

Nejčastěji užívaným chirurgickým přístupem je tzv. maxillar swing. To je operace vedená skrz Webber Fergusonův řez, kterým je obnažena maxilla, poté je oddělena od ostatního skeletu. Po odstranění tumoru je opět vrácena a fixována na původním místě. V posledních dvou dekadách se také začíná objevovat možnost zákroku endoskopicky, tato metoda je však závislá na možnostech pracoviště a schopnostech operátora.

Nechirurgická léčba

Radioterapie a chemoterapie jsou dominantní formy léčby NPC kvůli již výše zmíněné obtížné chirurgické léčbě, a také z důvodu, že tyto nádory velmi časně metastazují.

Kurativní terapie

U časných stádií je léčba prováděna jen radioterapií a lokální kontrola činí 80 až 90 %. U pokročilých stádií se standardem stala radioterapie s konkomitantní chemoterapií cisplatinou a 5-fluorouracilem. Použití chemoradioterapie výrazně snížilo riziko recidiv i metastáz. Tato léčba má však za následek vyšší toxicitu a jen 60 až 70 % je schopno léčbu podstoupit v plné míře. Pro radioterapii se volí techniky zevního ozáření IMRT a VMAT, které dovolují šetřit okolní tkáně a zároveň kvalitně prosytit nádor. Standard je 70 Gy normofrakcionačně při jedné frakci denně o velikosti 2 Gy do oblasti nádoru a postižených uzlin. Rizikové uzliny bývají ozářeny dávkou 50 až 60 Gy.

Nově se dá použít tzv. protonové ozařování. Tato varianta umožňuje dobré šetření okolních tkání a rizikových orgánů, kterých je v oblasti velké množství. Dále pak dovoluje aplikaci vyšší dávky do cílového objemu.

Metastázy

Metastázy se vyskytují u NPC ve vysoké míře. Jejich léčba je založena na použití cisplatin, karboplatin, fluorouracilu nebo taxanu. Možná je i paliativní léčba pro zmírnění obtíží a zmenšení uzlinových metastáz.

Prognóza

NPC patří mezi typy karcinomů, které lze vyléčit i v pokročilých stádiích. Jejich prognóza je samozřejmě závislá na histologickém typu, rozsahu choroby atp., ale kurativní léčba radioterapií vykazuje 80 až 90 % vyléčených u nižších stádií. Pokročilé nádory bez uzlinových metastáz pak vykazují 50 až 70 % vyléčených. Nádory infiltrující spodinu lební či intrakranium vykazují horší prognózu.

Po dokončení léčby pacient dochází na pravidelné kontroly z důvodu možných recidiv. Doporučuje se provádět v určitém časovém intervalu CT vyšetření s kontrastem, zvláště pak u pacientů, kteří byli léčeni s pokročilým stádiem onemocnění. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 133–137)

3.3 Zhoubné nádory dutiny ústní a orofaryngu

Dutinu ústní tvoří rty, zuby, horní a dolní alveolární výběžek, přední dvě třetiny jazyka, báze dutiny ústní, tvrdé patro a bukální sliznice. První dvě třetiny jazyka jsou

tvoreny m. hyolossus, m. styloglossus, m. genioglossus a m. palatoglossus. Podílí se na žvýkání potravy a artikulaci. Ve spodině dutiny ústní vystupují vývody podčelistních slinných žláz. Bukální vrstva je sliznice nacházející se na tvářích a přecházející ve rty. Tvrdé patro tvoří strop dutiny ústní a zároveň ji odděluje od dutiny nosní. Retromolární trigonum je oblast omezená posledním molárem laterálně a koronárním výběžkem mandibuly vzadu. Alveolární výběžky jsou pokryty sliznicí, která je pevně připoutaná k periostu. Z alveolů vyrůstají zuby, které tvoří horní a dolní oblouk.

„Orofaryng představuje střední část hltanu navazující kraniálně na nosohltan a distálně na hypofarynx. Ventrálně souvisí volně s dutinou ústní, dorzálně zadní stěna kryje krční páteř.“ (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 140) Přechod mezi orofaryngem a dutinou ústní představují papilae circumvalatae, které dělí jazyk na část orofaryngeálního kořene a na volnou část nacházející se v ústní dutině. Dále je hranice tvořena po stranách patrovými oblouky a přechodem tvrdého a měkkého patra. Jelikož mezi orofaryngem a sousedními strukturami nejsou žádné přírodní bariéry, nádory se velmi snadno mohou šířit dále. Nejčastěji postihují hypofaryng, dutinu ústní a supraglottis hrtanu. Rizikovými oblastmi pro vznik karcinomu jsou laterální okraje jazyka, spodina ústní a retromolární trigonum. Přesto, že tato oblast zabírá pouze 20 % dutiny ústní, vyskytuje se zde přes 70 % nádorů. V oblasti orofaryngu je nejčastěji postižena patrová tonzila a kořen jazyka. Tyto dvě oblasti představují až 90 % vyskytu nádorů orofaryngu. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 139–141)

Karcinomy dutiny ústní a orofaryngu nejsou zastoupeny příliš velkým počtem typů nádorů. Nejčastější jsou SCC, který tvoří až 90 % malignit. Vyskytuje se v několika formách. Tento typ karcinomu vzniká postupnými epiteliálními změnami, nebo transformací sliznice v karcinom. Adenoidně cystický karcinom je nejhojnějším nádorem malých slinných žláz. Typické jsou pro něj vzdálené metastázy (39 % případů), krční uzliny postihuje pouze v 10 % případů. Lymfomy se vyskytují především v patrových tonzilách. Maligní melanomy jsou vzácné, ale mají nepříznivou progózu.

Prekancerózy se projevují odlišně zbarvenými místy na sliznici a vyznačují se buněčnou dysplazií, která se dělí na lehkou, střední a těžkou. Vystavování sliznice karcinogenním vlivům, především kouření a pití alkoholu, vede k vyššímu výskytu prekanceróz z důvodu poškození mechanismu opravy DNA buňek. Leukoplakie znamená bělavé zbarvení sliznic. Dělí se na homogení, které se

neprojevují dyplasiemi, a nehomogení, které doprovází dysplasie. Erytroplakie je červené zbarvení sliznice. Riziko maligního zvratu erytroplakie je velmi vysoké. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 142–143)

Klinický obraz

Bolest a pocit cizího tělesa přetrvávající dlouho dobu může být znakem nádorového onemocnění pro citlivější jedince. Někdy se projevuje opačně jako necitlivost některých částí dutiny ústní. Pro větší tumory jsou typické komplikace v podobě omezené pohyblivosti jazyka, čelisti nebo omezené možnosti žvýkání. Huhňání je způsobeno nárůstem nádoru. Pokud je nádor příliš velký, je řeč prakticky nesrozumitelná. Prorůstání nádoru do alveolů způsobuje jejich deformaci a často vede k vypadávání zubů. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 144–146) U pacientů může docházet také k obrazu spánkové apnoe. (Faiza, Balachandrana et al., 2017, s. 1200-1206 [online]) Objektivními nálezy jsou nehojící se krustózní léze na sliznicích, dále pak ulcer, který se šíří a prorůstá do hloubky, bílé a červené skvrny na sliznicích a jazyku. Zduření krku znamená již přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách a je v době diagnostiky nádoru u pacientů typické. U nádorů tonzily a kořene jazyka je příznakem asymetrie hltanové branky.

Diagnostika

Diagnostikovat nádory dutiny ústní není obtížné díky přehlednosti a snadné přístupnosti dutiny ústní. To platí především pro nádory na povrchu jazyka, spodiny dutiny ústní alveolu a tváře. Ložiska v kořeni jazyka nebo v parafaryngeální oblasti jsou obtížnější na identifikaci. U anamnézy pátráme po nespecifických příznacích, jako je pocit cizího tělesa, huhňání nebo dysfagie. Dále se dotazujeme na přítomnost krve ve slinách, váhový úbytek nebo nedoslýchavost. Aspekci provádíme po vyjmutí zubních náhrad a vypláchnutí dutiny ústní vodou. Zaměřujeme se na hltanovou branku, pohyblivost jazyka, přítomnost červených nebo bílých skvrn na sliznicích. Vyšetření palpací je velmi přínosné, protože jím můžeme dobře posoudit míru infiltrace jazyka a jeho kořene, spodinu dutiny ústní, patro a rty. Endoskopické vyšetření provádíme v celém rozsahu ORL, aby bylo vyloučeno prorůstání primárního tumoru do okolních struktur. Pro určení typu nádoru a stupně diferenciaci se provádí biopsie, většinou v lokální anestezii.

Zobrazovací metody

CT vyšetření s kontrastní látkou je indikováno vždy pro posouzení míry infiltrace okolních struktur nádorem. Nevýhodou vyšetření jsou artefakty způsobované zuby a zubními náhradami. RTG hrudníku se provádí standardně pro vyloučení metastatického postižení plic. Ultrasonografie je vhodné vyšetření pro posouzení krčních uzlin. Ultrasografické dopplerovské vyšetření se pak provádí při podezření na prorůstání nádoru do velkých cév. Toto vyšetření je však vhodné doplnit CT nebo MR angiografií. MR je vhodná díky schopnosti rozlišení měkkých tkání a pro určení míry postižení jednotlivých svalů, žláz a uzlin. Má také proti CT výhodu v nepřítomnosti artefaktů. PET zatím není standardně využíváno pro nádory ORL. Může ale být užitečné pro sledování výsledků konzervativní léčby, při pátrání po neznámém primárním ložisku, nebo při hledání recidiv. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 144–146)

Chirurgická léčba

V léčbě nádoru dutiny ústní a orofaryngu se jedná o dominantní modalitu. Pro časně nádory je výsledek chirurgické léčby a radioterapie srovnatelný, avšak radioterapii provází vedlejší negativní následky jako dysfagie, mukozitida aj. Pokročilé nádory jsou napřed odstraněny chirurgicky, a poté je aplikována adjuvantní radioterapie nebo chemoradioterapie. Pokud by došlo odstraněním nádoru k výrazným mutilujícím následkům, je preferována primárně chemoradioterapie a chirurgie je ponechána jen jako záchranná varianta. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 146–147)

Chirurgické přístupy

Transorální přístupy se využívají pro malé nádory přední části dutiny ústní, které neinfiltrují do hloubky. V případě, že nádor infiltruje do kosti, přistupuje se k částečné nebo úplné mandibulektomii. Zákroky přes horní nebo dolní tvářový lalok zajišťují dobrou přehlednost v operovaném prostoru. Zárok spočívá v protnutí dolního, respektive horního, rtu a v částečném obnažení brady a mandibuly, respektive odkrytí horního alveolárního výběžku a tvrdého patra. (Smilek, Plzák, Klozar et al., 2015, s. 246–247)

Chirurgie spádových lymfatických uzlin

Z důvodu vysoké metastatické aktivity nádorů T2 až T4, kdy je riziko postižení lymfatických uzlin 30 % a více, se často provádí blokové disekce uzlin. Tento výkon

je rovněž výhodný, protože prokazování okultních metastáz je stále obtížné a bloková disekce se vyznačuje minimální mortalitou. Odebrání uzlin také umožní lepší určení TMN klasifikace, což povede k lepší léčbě rizikových pacientů. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 155)

Nechirurgická léčba

Chirurgie a radioterapie, případně její kombinace s chemoterapií, tvoří standard kurativní léčby nádorů dutiny ústní a orofaryngu. Radioterapie dosahuje u časných nádorů stejně dobré lokální kontroly jako léčba chirurgická, avšak léčba chirurgická je preferovanější modalitou. Primární radioterapie se aplikuje formou zevní radioterapie, brachyterapie nebo kombinací obou. Brachyterapie je použitelná u nádorů rtů, spodiny dutiny ústní a přední části jazyka. Kombinace se využívá za předpokladu, že byly postiženy lymfatické uzliny. Riziko postižení uzlin stoupá s velikostí primárního nádoru. Adjuvantní radioterapie je indikována v případě, že jsou diagnostikovány pozitivní lymfatické uzliny, nebo pokud se objeví rizikové faktory. Pokud se jedná o nádory neresekabilní, nebo by chirurgický zákrok byl mutilující pro pacienta, zvažuje se samostatná radioterapie, chemoterapie, nebo podpůrná léčba.

Učasného stádia nádorů orofaryngu je primární volbou chirurgický zákrok, pokud ale jeho předpokládaný výsledek není uspokojivý, využívá se radioterapie. K adjuvantní terapii se přistupuje v případě přítomnosti rizikových faktorů. Kombinace radioterapie, chemoterapie nebo biologické léčby se využívá v pokročilých stádiích onemocnění. Zde je chirurgický výkon ponechán jako záchranná varianta. Standardní technikou ozáření je IMRT umožňující šetření okolních tkání. V případě kombinace s chemoterapií se využívá především cisplatina.

Prognóza

Prognóza je závislá na stádiu onemocnění ve fázi diagnostiky a na přítomnosti metastáz krčních lymfatických uzlin. Míra pětiletého přežití se pohybuje okolo 50 %. Časné nemetastazující formy mají šanci 80 až 90 %, v případě pokročilých pouze 30 až 50 %. „Chirurgická i nechirurgická léčba pokročilých orálních i orofaryngeálních SCC je provázena řadou nežádoucích účinků, funkčními poruchami řeči, kousání, žvýkání, polykání, po ozáření přetrvávají dlouhodobě otoky hrtanu.“ Během prvních dvou let po ukončení léčby je vysoké riziko recidiv, proto se provádí kontroly jednou za měsíc nebo dva. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 156–158)

3.4 Zhoubné nádory hypofaryngu

Hypofarynx je součástí polykacích cest. Zhora je vymezen jazylkou, kaudálně pak navazuje na jícen.

Karcinom hypofaryngu je velmi specifické onemocnění. Symptomaticky, biologicky i prognózou se podobá spíše nádorům jícnu, který sním sousedí. Hypofarynx je rozdělen do několika krajin pro posouzení lokalizace nádoru.

Piriformní sinus je obklopen strukturami hrtanu. Přibližně 65 až 85 % karcinomů hypofaryngu se nachází v této lokalizaci. Jedná se o běžný nádor způsobený kouřením a požíváním alkoholu. Vzniklé nádory tvoří obstrukce hrtanu vedoucí k poruchám hlasu.

Postkrikoidní krajina přechází v piriformní sinus, dolní část je vymezena prstencovými chrupavkami. Zde se nachází 5 až 15 % hypofaryngeálních nádorů.

Na zevní straně aryepiglotické řasy se může vyskytovat specifická skupina nádorů, které mají větší část svého objemu nad rovinou, která vede skrze horní okraj arytenoidních hrbolů.

Zadní stěna hypofaryngu vymezuje pokračování orofaryngeální sliznice, dále ji pak vymezuje rovina vedena úrovní jazyčky. Zde se vyskytuje 10 až 20 % nádorů.

Hypofaryng je drenován dvěma skupinami lymfatických uzlin. Horní část jugulogastrickými uzlinami, spodní je drenována středními jugulárními uzlinami.

Klinický obraz

U většiny pacientů bývají hlavními symptomy dysfagie a odynofagie. Odynofagie se projevuje bolestmi do ucha na postižené straně. Přibližně 30 % karcinomů se projeví, až když metastazují do uzlin na krku. Rozvoj dysfagie vede k poruchám příjmu potravy, a tedy i k malnutrici a k váhovému úbytku.

Diagnostika

Po prvotním klinickém nálezů se jako standardní vyšetření používá rigidní endoskopie doplněná o vhodnou zobrazovací metodu. Buď se jedná o CT vyšetření s kontrastem nebo MRI. Těmito zobrazovacími metodami vyšetřujeme jak stádium tumoru, tak stádium metastáz. Tyto dvě metody je vhodné kombinovat s vyšetřením PET pro zlepšení diagnostické informace. Pokud klinické vyšetření neprokáže nález

v uzlinách, je vhodnější vyšetření ultrasonografií, které také umožňuje odběr vzorků. Metastázy se až z 80 % vyskytují v plicích, dále pak v jaterním parenchymu. Z toho plyne, že nutnými vyšetřeními jsou i RTG plic a ultrasonografie orgánů dutiny břišní. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 161–164)

Chirurgická léčba

Chirurgický zákrok v této oblasti znamená značné zhoršení kvality života pacienta. Většina operací se však obejde bez totální laryngektomie, která vede ke ztrátě hlasu a trvalé tracheotomii. Kombinace radikálního zákroku a radioterapie dává lepší šance na přežití, ale rovněž vede ke zhoršení kvality života ve smyslu zhoršeného polykání, malnutrice a zánětů dýchacích cest. Z důvodu vysokého procenta metastáz těchto nádorů každý chirurgický výkon doprvází zákrok na lymfatickém systému.

Pokud se jedná o malé nádory, je možné zachovat funkce hrtanu. Pro nádory nacházející se na zadní straně se využívá zevní přístup přes tanshyoidní/suprahyoidní faryngotomii. V případě nálezu v piriformním sinu se používá parciální laryngofaryngotomie. Tento zákrok umožňuje zachování polykání. V případě rozsáhlých nádorů je nutné provést totální laryngektomii, která dává dobrou lokální kontrolu, ale pacient tímto zákrokem ztratí hlas a je nucen k doživotní tracheotomii.

Nechirurgická léčba

Používané modalities jsou radioterapie, chemoradioterapie a biologická léčba. Málo pokročilé nádory, pokud nejsou odstraněny chirurgicky, jsou léčeny pomocí radioterapie. Radioterapie se upřednostňuje rovněž v případě, že by radikální zákrok porušil funkci. Adjuvantní radioterapie se aplikuje vždy od stádia T2 a v případě těsných okrajů. Při nálezu pozitivních okrajů je radioterapie doplněna o chemoterapii, s použitím cisplatinu a 5-fluorouracilu nebo taxanů. Pokročilá stádia jsou primárně léčena radioterapií nebo kombinací radioterapie a chemoterapie. Chirurgický zákrok vzhledem k mutilujícímu efektu je ponechán jako poslední varianta. Inoperabilní nádory jsou standardně léčeny konkomitantní chemoradioterapií. Technikami ozáření jsou IMRT a 3D konformní radioterapie. Po ukončení léčby může docházet k fibrózám nebo píštělím.

Od roku 2008 je možné využít léčbu monoklonálními látkami proti EGFR

(receptor pro epidermální růstový faktor) – cetuximabem a panitumumabem. Tyto látky blokují receptory odpovědné za růst nádoru a napomáhají tak k šetření okolních tkání. Používá se jak v kombinaci s cytostatiky, tak s radioterapií, pokud je chemoterapie kontraindikována z důvodu orgánového postižení .

Paliativní léčba je použita jen v případě, že pacient je již v neléčitelném stádiu onemocnění. Je použita pro zmírnění symptomů a zmenšení nádoru.

Prognóza

Tumory v oblasti hypofaryngu se vyznačují špatnou prognózou, protože většina nádorů je diagnostikována až v pokročilých stádiích doprovázenými metastázami. Jedná se o 50 až 70 % pacientů v době, kdy jsou diagnostikováni. Frekvencí výskytu metastáz patří mezi nejvyšší v oblasti hlavy a krku. Průměrné pětileté dožití je asi 30 %. U časných nádorů se pohybuje okolo 60 % u pokročilých T3 a T4 klesá k 17 až 30 %.

Prevence zahrnuje sledování, 1 až 2x ročně CT vyšetření s kontrastní látkou, případně MR nebo PET, v rámci vybavenosti pracoviště. Dále se provádí 1x ročně RTG snímek plic k vyloučení vzdálených metastáz. Je nutné sledovat i štítnou žlázu, neboť léčba téměř vždy vede k hypotyreóze. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 165–171)

3.5 Zhoubné nádory hrtanu

Hrtan je lokalizován v přední části krku v oblasti třetího až šestého krčního obratle a je součástí dolních dýchacích cest. Je tvořen chrupavkami, které jsou spojeny vazy, klouby a svaly. Hrtan je zavěšen na pohyblivou jazyku, což v kombinaci s volnými spojeními dává hrtanu značnou mobilitu při polykání a mluvení.

Hrtan se dělí na tři části, glotickou, supraglotickou a subglotickou. Glottis je tvořena hlasivkami a přední a zadní komisurou. Strukturu hlasivek tvoří sliznice, hlasové ligamentum a m. vocalis. Supraglottis je prostor ohraničený příklopkou hrtanovou a aerypiglotickými řasami. Subglottis je prostor pod chrupavkou prstencovou, kde přechází v průdušnici. Hlasivky na rozdíl od supraglottis a subglottis postrádají lymfatickou drenáž, tudíž u nich méně často dochází

k regionální diseminaci.

Histologie

Více než 95% zastoupení mezi nádory hrtanu má spinocelulární karcinom. Do vzácných nádorů hrtanu řadíme verukózní karcinom, který charakterizuje pomalý, avšak destruktivní růst bez tendence metastazovat. Dalšími karcinomy v oblasti hrtanu jsou adenokarcinomy, chondrosarkomy a fibroadenomy.

Přednádorové epitelální léze - laryngeální prekarcenózy

Prekarcenózy jsou epitelové změny představující vyšší riziko transformace na spinocelulární karcinom. WHO rozlišuje epitelální léze do kategorií podle jejich architektonických a cytologických znaků. Hyperplazie, tedy zvýšení počtu buněk, vykazuje pravidelnou architekturu a představuje riziko 0 až 3 %, že se bude maligně transformovat. Dysplazie provází změny architektury a cytologické atypie. Dysplazie jsou rozděleny do tří skupin, lehké, střední a těžké. Podle stupně růstu i riziko maligních změn. Pro lehké je riziko 0 až 30 %, pro střední 0 až 40 % a pro těžké 20 až 57 %.

Karcinom in situ

Karcinom in situ provází změny architektury včetně cytologických atypií. Teorie předpokládá, že již došlo k maligní transformaci, ale zatím nepřekročil bazální membránu epitelu. Riziko malignizace karcinomu in situ je až 80 %.

Klinický obraz

Symptomy jsou závislé na lokalizaci a rozsahu tumoru. Glotický tumor se typicky projevuje chrapotem. Léze na povrchu hlasivek vedou také ke změnám hlasu. Pokud tento symptom není podceňován, vede k rychlé diagnostice onemocnění. Supraglotické tumory nemají konkrétní příznaky. Většinou se jedná o nespecifické obtíže, jako například pocit cizího tělesa v krku, dysfagie. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 173–177) Dále se jedná o častou denní únavu a spánkovou apnoe. (Faiza, Balachandrana et al., 2017, s. 1200–1206 [online]) Subglotické formy bývají diagnostikovány až v pokročilých stádiích. Poukazují na ně dechové a hlasové obtíže.

Diagnostika

Základními vyšetřeními jsou nepřímá laryngoskopie a flexibilní

fibrolaryngoskopie. Cílem flexibilní fibrolaryngoskopie je nejen lokalizovat tumor a zjistit jeho rozsah, ale i zjistit rozsah mobility hlasivek. Poté se provádí mikrolaryngoskopické vyšetření k určení rozsahu šíření. Jako zobrazovací metoda se standardně používá CT vyšetření s kontrastem pro odlišení tumoru od okolních struktur. MR je indikováno jen doplňkově pro detailnější zobrazení měkkých tkání a jejich případnou invazi. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 173–177)

Chirurgická léčba

Pro časná stádia onemocnění se využívá buďto chirurgický zákrok, nebo radioterapie. Cílem je odstranit nádor s dostatečnými bezpečnostními okraji při zachování základních funkcí laryngu.

Transorální endoskopické přístupy

Tento operativní přístup je indikován pro nádor nacházející se v glotické a supraglotické části hrtanu. Kromě standardního vybavení pro endoskopické chirurgické zákroky se využívá také CO₂ laser.

Pokud je to nezbytné, je možné odstranit také sliznici hypofaryngu a část kořene jazyka. Při zákroku se ponechává inervace hlasivkové štěrbiny, tím je umožněno polykání bez aspirace, to se však neobejde bez patřičné edukace pacienta.

Vertikální parciální laryngektomie

Základním přístupem této metody je laryngofisura s chordektomií, spočívající v rozříznutí štítné chrupavky a následném odstranění hlasivek postižených nádorem. Tento postup se indikuje u nádorů postihujících hlasivky, ale ne komisuru.

Subtotální laryngektomie

Tento výkon znamená odstranění obou hlasivek, štítné chrupavky a ventrikulárních řas.

Totální laryngektomie

Totální laryngektomie je v současnosti často jedinou chirurgickou modalitou, která připadá v úvahu. Bývá indikována u pokročilých T3 a T4 karcinomů šířících se na zadní komisuru. Dýchání je pak vedeno pomocí trvalé tracheostomie, ale dochází ke ztrátě hlasu.

Nechirurgická léčba

Využívané techniky nechirurgické léčby jsou radioterapie, chemoterapie

a biologické léčba. Radioterapie se využívá jako kurativní forma léčby. Dále bývá využívána u pokročilých stádií v kombinaci s chemoterapií. Radioterapie může být využita jako paliativní forma v případě, že jde o nádor tak pokročilý, že jej není možné radikálně odstranit. U časných nádorů jsou výsledky chirurgické léčby a radioterapie srovnatelné. Výběr léčby proto probíhá individuálně, v závislosti především na lokalizaci tumoru a přání pacienta. Pokročilá stádia (T3 a T4) vyžadují obvykle jak chirurgické odstranění laryngu, tak radioterapii, nebo chemoterapii. Pokud je objem tumoru menší než 3,5 cm³, tak je výhodné léčit pacienty kurativní chemoradioterapií. Radiační dávka je obvykle 70 Gy, případně její biologický ekvivalent. Při léčbě se využívá aplikace různě velkých dávek do oblastí s vyšším rizikem mikroskopického šíření. Po ozáření se mohou objevit myoklony m. sternocleidomastoideus (Hunter, Worden et al., 2013, s. 176–180 [online]). Pokročilé nádory jsou nejprve odstraněny chirurgicky, a potom pooperačně ozářeny.

Prognóza

Je závislá na lokalizaci. První stadia supraglotického a subglotického karcinomu mají výrazně horší šanci na pětileté přežití než ostatní stádia. Tyto dvě oblasti mají bohatou lymfatickou drenáž, kvůli které častěji metastazují, a z toho plyne horší prognóza. Riziko recidivy je u laryngeálních karcinomů až 90 % do pěti let od ukončení léčby zejména proto, že pacienti po ukončení léčby pokračují v expozici rizikových faktorů, hlavně kouření a pití alkoholu. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 178–186)

3.6 Nádory slinných žláz

Slinné žlázy tvoří podčelistní žláza, podjazyková žláza příušní žláza a malé slinné žlázy. Velké slinné žlázy jsou párové.

Podčelistní žlázy

Jsou uloženy v trigonum submandibulare. Ohraničeny jsou tělem mandibuly a oběma mm. digastrici. Jsou zapouzdřeny ve vazivovém obalu. Vyústění podčelistních žláz se nachází na sublinguální karunkule. Vývod vede pod m. mylohyoideus a m. hyoglossus. Podél čelisti a okolo žlázy jsou rozmístěny lymfatické uzliny. Salivární tumory jsou různorodé nádory rozdílných histologických

struktur a biologického chování. Nejčastější výskyt nádorů je v příušní žláze (80 až 85 %), z nichž asi 25 % jsou maligní. Ostatní žlázy mají procento maligních nádorů výrazně vyšší. Submandibulární 40 až 45 %, sublingualní 70 až 90 % a malé slinné žlázy mají potom 50 až 75% šanci, že nádor bude maligní. Benigní nádory jsou nejčastěji zastoupeny pleomorfním adenomem tvořícím přibližně polovinu všech nádorů slinných žláz. Mezi méně časté patří Warthinův tumor, bazocelulární, kanalikulární, a onkocytární adenom. Mukoepidermoidní karcinom je nejčastější zástupce maligních nádorů a tvoří přibližně polovinu všech maligních karcinomů slinných žláz. Nádory slinných žláz mají různou míru recidiv a tendencí metastazovat. Byly proto rozděleny na high-grade a low-grade v závislosti na jejich chování a prognóze.

Podjazykové žlázy

Podjazykové žlázy jsou nejmenší ze slinných žláz a nedisponují vazivovým obalem. Vytváří jen 3 až 5 % z celkového objemu salivární produkce. Nachází se v oblasti spodiny ústní, anteriorně od podčelistních žláz. Žlázy má 8 až 20 exkretčních vývodů a největší Bartholiniho vývod je napojen na vývod žláz podčelistních. Většina vývodů vyúsťuje na plica sublingualis spodiny dutiny ústní.

Příušní žlázy

Příušní žlázy se nachází v parotidomaseťické oblasti. Vymezuje ji m. masseter, jařmový oblouk, mandibula a svislá rovina vedená ušním tragem. Vazivový obal splývá se svalovou fascií m. masseter. Vývod příušní žlázy vybíhá z předního okraje po ploše m. masseter k jeho ventrálnímu okraji. V tomto místě se stáčí a prochází do dutiny ústní.

Malé slinné žlázy

V dutině ústní se nachází 500 až 1000 malých slinných žlázek. Velikostí jsou 1–2 mm, nejsou opouzdřené a nachází se v celé dutině ústní.

Diagnostika

Používané diagnostické metody jsou ultrasonografie, CT vyšetření s kontrastem a magnetická rezonance. Dále pak biopsie tenkou jehlou s kontrolou pod ultrazvukem k odběru biologického materiálu. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 203–207) Symptomy onemocnění slinných žláz jsou zduření, změna velikosti, ostrá bolest v obličejové části a poruchy tvářové motoriky. (Kathryn, Abel et al., 2014 s.813–817 [online]) Na tyto příznaky se zaměřuje i klinické vyšetření. Pokud rychle

narůstá zduření, jeho palpační bolestivost a tuhost vzhledem k okolí, nastává podezření na maligní procesy v žlázách. Ultrasonografie vzhledem k dostupnosti je základní zobrazovací modalitou pro submandibulární žlázu. Při ultrasonografickém vyšetření se malignity jeví jako neostré, neohraničené, nehomogenní struktury a jsou výrazně hypoechogenní. CT vyšetření udává přesné topografické informace o rozsahu tumoru a jeho šíření do okolních struktur. Nevýhodou CT je vysoká radiační zátěž při vyšetření a nutnost použití kontrastní látky. Nezbytné je také vyšetřit spádové uzliny. Tím získáme informace o biologickém chování nádoru. Z nových metod účinných v diagnostice těchto nádorů je vyšetření FDG-PETCT. Další novou diagnostickou modalitou je sialoendoskopie. Jedná se o miniinvazivní endoskopické vyšetření vývodů slinných žláz a zároveň umožňuje odebrání biologického materiálu k další diagnostice. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 203–207)

Chirurgická léčba

Jedná se primární postup v léčbě nádorů slinných žláz. Cílem je odstranění celého nádoru včetně dodržení resekcčního okraje.

Chirurgická léčba tumorů parotických žláz

Rozsah resekce je závislý na lokalizaci tumoru, jeho diferenciaci, biologické povaze tumoru a také na jeho vztahu k lícinnému nervu. Zákrok může být buď parciální, nebo totální ve vztahu k žlázovému parenchymu a semiradikální nebo radikální ve vztahu k rozsahu nutné resekce lícinného nervu.

Extrakapsulární disekce

Extrakapsulární disekce znamená odstranění tumoru včetně lemu zdravé tkáně bez odstranění některé části lícinného nervu. Tento postup se využívá u drobných nádorů se známkami benigní léze.

Totální parotidektomie

Při tomto výkonu dochází k odstranění celé žlázy, jak zevního, tak hlubokého laloku. Odstranění nervu se provádí, jen pokud se do něj nádor rozšířil. Tento zákrok je indikován pro low-grade maligní tumory a u všech high-grade maligních tumorů.

Chirurgická léčba submandibulárních žláz

Téměř polovina je tvořena maligními nádory. Řešením je odstranění celé podčelistní žlázy. U prokázaných maligních nádorů se odstraňuje celá žláza včetně lemu pro zajištění lokální kontroly.

Chirurgická léčba sublinguálních žláz

Výskyt tumorů v této žláze je vzácný, avšak většina případů je maligních. Pouze u malých tumorů stačí odstranění sublinguální žlázy. Ale zpravidla je nezbytné a zároveň bezpečnější i odstranit podčelistní žlázu, se kterou má podjazyková společný vývod. U pokročilých nádorů je indikována i resekce segmentu mandibuly.

Léčba uzlinových metastáz

Pacienti s maligními salivárními tumory vykazují metastázy přibližně v 20 % případů. High-grade maligní tumory pak vykazují až 80% šanci na lymfogenní metastázy. Indikace k resekci je nález zvětšených uzlin. U pacientů s low-grade tumory se resekce buď neprovádí, nebo jen selektivně, naproti tomu u pacientů s high-grade tumory je resekce uzlin indikována vždy

Nechirurgická léčba

Tato modalita je využívána jako sekundární. Primárně využívané je chirurgické odstranění slinné žlázy a případné odstranění krčních uzlin. Nechirurgická léčba je preferovaná ve formě pooperačního ozáření, což zvyšuje lokální kontrolu. Studie ukazují, že použití adjuvantní radioterapie snižuje riziko recidiv o 20 %. „Jednotlivé histologické subtypy se liší biologickým chováním a způsobem šíření. Exaktní histopatologický nález predikuje míru rizika lokální recidivy a potřebu adjuvantní radioterapie.“ (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 209) V případě benigních nádorů s nízkým maligním potenciálem a negativními známkami šíření do okolí je chirurgický zákrok postačující. Pokud jsou těsné okraje pozitivní, nejprve se provádí revizní operace. Veškeré nádory s vysokým stupněm malignity, pozitivními, těsnými nebo nejistými okraji, prorůstáním mimo slinnou žlázu, s postižením lícního nervu nebo s postižením lymfatických uzlin vyžadují adjuvantní radioterapii. Riziko postižení lymfatických uzlin je úměrné typu primárního karcinomu a ovlivňuje délku přežití. Riziko, že dojde k postižení lymfatických uzlin je vyšší u nádorů žláz podjazykových a podčelistních, než u žláz příušních. Dávka pro objem primárního tumoru a postižených lymfatických uzlin 66 až 75 Gy a nepostižené uzlinové oblasti 50 až 54 Gy. Pro high-grade tumory se pooperačně doporučuje dávka 60 Gy. Pokud jsou resekční okraje odstraněny nekompletně, pak je dávka 66 až 70 Gy. Doporučuje se frakcionovat 1,8 až 2,0 Gy/frakce. Použití techniky IMRT umožňuje šetřit druhostranné žlázy a další rizikové struktury.

Prognóza

Jedná se o rozmanitou skupinu nádorů. Nádory velkých slinných žláz se vyznačují lepší prognózou než nádory malých slinných žláz. Negativními prognostickými ukazateli jsou krční metastázy, pokročilé stadium onemocnění a histologická klasifikace high-grade. Pětileté přežití u stadia I je udáváno 91 %, u stadia II 75 %, u stadia III 65 % a u stadia IV 39 %. (Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 209–211)

Závěr

Podle stanovených cílů v úvodu se tato práce zabývá příčinami vzniku nádorů v oblasti hlavy a krku a možnostmi jejich diagnostiky a léčby pomocí chirurgických zákroků a ozařování včetně chemoterapie.

První část práce je věnována popisu incidence nádorů hlavy a krku a jejich rozložení v populaci a principům diagnostikování onemocnění. Dále také popisuje rizikové faktory, které vedou ke vzniku nádorů hlavy a krku. Následně jsou v práci popsány aktuální možnosti léčby nádorů hlavy krku, z nichž je patrné, že chirurgické zákroky představují hlavní roli v léčbě, ale díky pokroku v technologiích a novým znalostem v oblasti ozařování a chemoterapie dostávají ozařovací techniky více prostoru v léčbě. To způsobuje úbytek pacientů vyřazených ze společnosti vlivem mutilujících chirurgických zákroků. Rovněž je patrné, že úspěšnost léčby se v posledních dekádách zvyšuje a šance na pětileté přežití výrazně stoupají.

Druhá část práce popisuje jednotlivé skupiny nádorů hlavy a krku podle lokalizací. Zde jsou popsány současné znalosti o vzniku, projevech, možnostech diagnostiky v konkrétních lokalizacích a o možnostech, jak účinně léčit tyto nádory. Na koncích kapitol je vždy popsány šance na přežití pacienta. Z práce vyplývá, že časně formy nádorů mají výrazně vyšší šanci na vyléčení a se zvyšující se pokročilostí onemocnění šance klesají. Výrazně ovlivňujícím faktorem šance na přežití je přítomnost metastáz. Léčba nádorů hlavy a krku téměř vždy do jisté míry poškozuje kvalitu života pacienta, ale je vidět zjevný pokles mutilizujících léčebných zákroků, ať vlivem chirurgické léčby nebo následky radioterapie, díky pokroku, který léčebné procesy a technika, kterou je léčba prováděna, prodělaly.

Referenční seznam

Burkoň, P. *Kombinace radioterapie a chemoterapie v léčbě nádorů hlavy a krku* v *Onkologie* 2008; 2(2): s. 85–87

Čelakovský, P, Betka, J., Plzák, J., Chrobok, V, ed. *Krční metastázy*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2012. *Medicína hlavy a krku*. ISBN 978-80-7311-131-1

Faiza, S. A., Balachandrana, D., Hesselb, A. C., Leic, X., Beadled, B. M., William, W. N. Jr. and Bashouraa, L. *Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Tumors in the Head and Neck Region* in *Oncologist* (19)11/2017 p. 1200–1206

Hunter, K. U., Worden, F., Bradford, C., Prince, M., McLean, S., Wolf, G., Chepeha, D. B., Eisbruch, A.. *Neck spasm after chemoradiotherapy for head and neck cancer: natural history and dosimetric correlates* in *Head Neck* 2/2013 p. 176–180

Hynková, L., Doleželová, H. *Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku* v *Onkologie* 2008; 2(2): s. 88–90

Kathryn, M. Van Abel, MD, Starkman, S., MD, G. O'Reilly, A., MD, Price D. L., MD *Craniofacial Pain Secondary to Occult Head and Neck Tumors* in *Otolaryngol Head Neck Surgery* 5/2014 p. 813–817

Kostřica, R. *Současná komplexní léčba nádorů hlavy a krku*. V Brně: Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, 2003. ISBN 80-210-3061-5.

Lukeš, O., Zábrodský, M., Lukešová, E., Plzák, J., Chovanec, M., Astl, J., Betka jr., J., Betka J., *Narroe band imaging (NBI) – Endoskopická metoda pro diagnostiku karcinomů hlavy a krku* v *Otorinolaryngologie a foniatrie*, 4/2013, s. 173–179

Pála, M. *Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku* v *Onkologie* 2012; 6(5):

s. 257–259

Schlumpf, M.F., Haerle, S. *The current role of imaging in head and neck cancer: a clinician's perspective* in *Swiss Medical Weekly* 39–40/2014

Šlampa, P., Smilek, P. *Nádory hlavy a krku: přehled diagnostiky a léčby maligních nádorů horních dýchacích a polykacích cest, hrtanu, slinných žláz a kůže*. Praha: Mladá fronta, 2016. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-3743-3.

Smilek, P., Plzák, J., Klozar, J., Chrobok, V., ed. *Karcinomy dutiny ústní a hltanu*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2015. Medicína hlavy a krku. ISBN 978-80-7311-153-3.

Šteffl, M. *Současná chirurgická léčba nádorů hlavy a krku* v *Onkologie* 2008; 2(2): s. 75–78

Vošmik, M. *Radioterapie s modulovanou intenzitou léčbě karcinomů hlavy a krku* v *Onkologie* 2008; 2(2): s. 82–84

Vošmik, M., Hodek, M., Sirák, I., Jansa, J., Kašarová, L., Paluska, P. *Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku* v *Onkologie* 2012; 6(5): s. 247–251

Seznam zkratek

3D – CRT trojrozměrná konformní radioterapie

CHT – chemoterapie

CO – cílový objem

ČR – Česká republika

CT – výpočetní tomografie

DNA – kyselina deoxyribonukleová

EBV – virus Epstein Barrové

EGFR – epidermální růstový faktor

GTV – gross tumor volume (hrubý objem nádoru)

HPV – lidský papilomavirus

IGRT – radioterapie řízená obrazem

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou

MR – magnetická rezonance

NMR – nukleární magnetická rezonance

NPC – nazofaryngeální karcinom

ORL – otorhinolaryngologie

PET – pozitronová emisní tomografie

RT – radioterapie

RTG – rentgen

SCC – spinocelulární karcinom

TNM – tumor, nodes, metastázy/klasifikace nádorů

WHO – Světová zdravotnická organizace

Seznam příloh

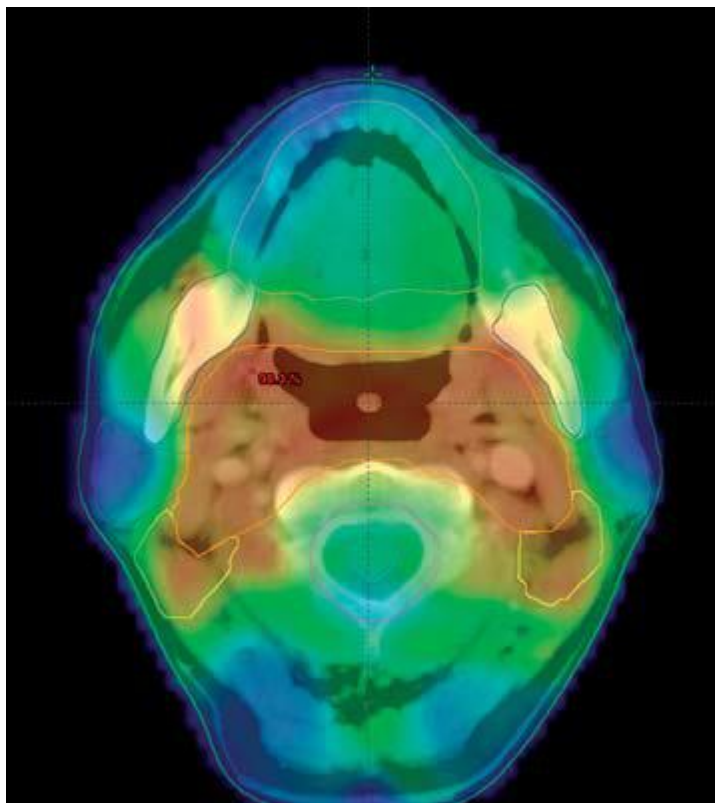
- Příloha 1 Techniky radioterapie – dávkově-objemový histogram
- Příloha 2 Techniky radioterapie – radioterapie řízená obrazem
- Tabulka 1 Epidemiologie zhoubných novotvarů hlavy a krku (C00-C14, C32)
- Tabulka 2 Přehledu vlivů na vznik nádorů hlavy a krku
- Tabulka 3 Pooperační klasifikace resekcčních okrajů
- Tabulka 4 Přehled limitních dávek záření pro kritické orgány

Přílohy

Příloha 1: Techniky radioterapie - dávkově-objemový histogram

Zdroj: Vošmik, 2008, s. 82-84 [online]

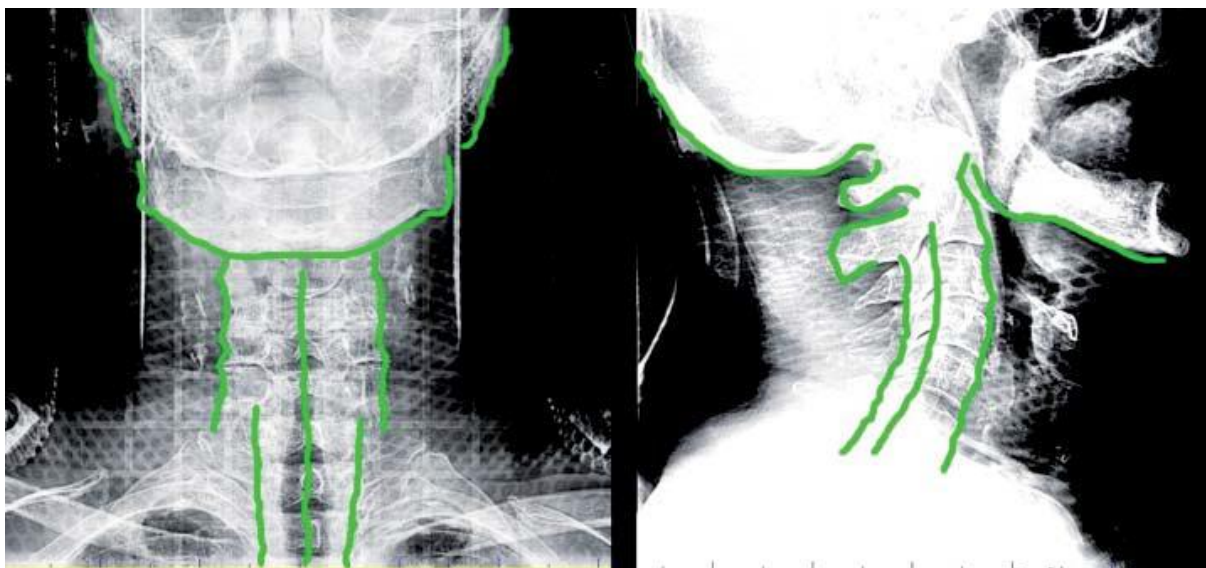
Obrázek ukazuje příklad isodosního plánu, který představuje využití radioterapie s modulovanou intenzitou u pacienta s glotickým – supraglotickým karcinomem laryngu.



Příloha 2: Techniky radioterapie – radioterapie řízená obrazem

Zdroj: Vošmik, Hodek et al., 2012, s. 247-251 [online]

Radioterapie řízená obrazem. Snímek posuzuje polohu pacienta na ozařovacím stole. Zelené čáry pak představují struktury oblasti hlavy a krku, které byly zaznamenány při plánovacím CT. Změnou polohy pacienta podle zakreslených struktur se docílí lepší distribuce dávky do C.



Tabulka 1 Epidemiologie zhoubných novotvarů hlavy a krku (C00-C14, C32)

Parametr	Muži	Ženy	Celá populace
Incidence			
Počet novotvarů	109 900	29 703	139 603
Počet novotvarů na 100 000 obyvatel	30,7	7,7	18,9
Mortalita			
Počet úmrtí	52 367	11 117	63484
Počet úmrtí na 100 000 obyvatel	14,7	2,9	8,6
Prevalence			
Počet pacientů	304 155	79 043	3838 198
Přepočet na 100 000 obyvatel	102,0	24,0	61,3
Kumulativní rizikovzniku nádoru do 75 let věku	2,35%	0,47%	1,34%

(Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 26)

Tabulka 2 Přehledu vlivů na vznik nádorů hlavy a krku

Lokalizace	Kouření	Alkohol	Viry	Profese	Genetika	Dieta	Reflux	Sluneční záření	Ionizující záření
Dutina ústní	+	+	+	+	?	+	-	+	+
Orofarynx	+	+	+++	-	?	-	-	-	+
Nazofarynx	-	-	+++	-	++	+	-	-	+
Hypofarynx	+	++	-	-	?	+	+	-	+
Larynx	+	+	+	+/-	?	+	+	-	+
Paranasální dutiny	+/-	-	?	+++	?	+	-	-	+
Kůže	-	-	-	+	+	-	-	+++	+
Slinné žlázy	-	-	+	+	?	-	-	-	++

(Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 48)

Tabulka 3 Pooperační klasifikace resekčních okrajů

R0	Žádný zbytkový tumor, negativní resekční linie
R1	Mikroskopický reziduální nádor (pozitivní resekční okraje)
R2	Makroskopický reziduální nádor
R2a	Makroskopický reziduální nádor, mikroskopicky nepotvrzen
R2b	Makroskopický reziduální nádor, potvrzen mikroskopicky

(Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 61)

Tabulka 4 Přehledu limitních dávek záření pro kritické orgány

Čočka	D _{max} < 12 Gy	Chiasma	D _{max} ≤ 54 Gy
Oční bulbus	D _{mean} < 35 Gy	Mandibula	D _{max} ≤ 70 Gy
Mícha + lem	D _{max} ≤ 50 Gy	Gl. Parotis	D _{mean} ≤ 26 Gy
Mozkový kmen	1/3 objemu < 60 Gy, 2/3 objemu < 50 Gy	Tm kloub	D _{max} ≤ 60 Gy
Mícha	D _{max} ≤ 45 Gy	Larynx	D _{mean} < 45 Gy
Optický nerv	D _{max} ≤ 54 Gy	Dutina ústní	D _{mean} < 40 Gy

D_{max} – maximální dávka, D_{mean} – střední dávka v orgánu

(Šlampa, Smilek et al., 2016, s. 84)