

SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ PARTNER



HLAVNÍ PARTNER



Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
a kolektiv

SPECIÁLNÍ ONKOLOGIE

2. vydání

maxdorfjessenius

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Tomáš Büchler, 2017, 2020

© Maxdorf, 2017, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2017, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2017, 2020

Cover photo © iStockphoto.com / darnellvfx

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Mgr. Irena Kratochvílová**

Ilustrace: **MUDr. David Zogala, Mgr. Veronika Mrázová, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-651-1

HLAVNÍ AUTOR

- Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Viera Bajčiová, CSc., Klinika dětské onkologie FN a LF MU, Brno
- MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha
- MUDr. Yvona Brychtová, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Markéta Černovská, Pneumologická klinika 1. LF UK a TN, Praha
- Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- Doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D., Onkologická klinika LF UK a FN Plzeň, Praha
- MUDr. František Folber, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Klinika hematoonkologie FN a LF OU, Ostrava
- MUDr. Štěpán Hrabovský, Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Tomáš Jelínek, Klinika hematoonkologie FN a LF OU, Ostrava
- MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D., Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU, Brno
- Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Eugen Kubala, Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha
- MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno
- MUDr. Radka Lohynská, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha
- MUDr. Martin Matějů, Ph.D., Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Anna Panovská, Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Katarína Petráková, Ph.D., Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno
- Doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D., Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno
- MUDr. Igor Richter, Ph.D., Onkologické oddělení KN Liberec, a.s., Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha
- MUDr. Lenka Šmardová, Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Hana Študentová, Ph.D., Onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc
- MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno
- MUDr. Radek Zapletal, Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika FN a LF MU, Brno
- MUDr. Lucie Žitňanská, Onkologická klinika 1. LF UK a TN, Praha

RECENZENTKA PRVNÍHO VYDÁNÍ

- Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Výzkumný onkologický ústav Košice, Slovenská republika

Věnuji své rodině: Veronice, Samuelovi, Benjaminovi a Davidovi.

PŘEDMLUVA K 2. VYDÁNÍ

Vážení čtenáři,

dostává se k vám druhé vydání knížky Speciální onkologie. K její aktualizaci jsme přistoupili již po třech letech, jednak proto, že onkologie se rychle rozvíjí a léčba mnoha nádorů se již za tuto relativně krátkou dobu změnila, jednak proto, že první vydání bylo velice rychle rozebráno.

Hlavní podstatnou úpravou je přidání odstavce Prediktivní onkologie ke všem diagnózám, kde již dnes znalost molekulárních charakteristik nádoru významně ovlivňuje léčebný postup.

Tato kniha tvoří jeden celek s podobně koncipovanou učebnicí Obecná onkologie, kterou vydal Maxdorf v roce 2019. Obě knihy jsou napsány s úmyslem poskytnout stručný, přehledný, ale nic důležitého nevynechávající souhrn o nádorových chorobách.

Za autorský tým děkuji všem sponzorům, bez jejichž příspěví by vydání této knihy nebylo možné.

Všem čtenářům přeji, aby se knížka dobře četla a pomohla u zkoušek nebo v každodenní praxi.

Praha, duben 2020

Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

PŘEDMLUVA K 1. VYDÁNÍ

Vážení čtenáři,

je dobře známo, že onkologie patří k nejrychleji se rozvíjejícím oborům klinické medicíny. Objem poznatků v lékařství exponenciálně stoupá a zároveň dochází k stále užší specializaci jednotlivých lékařů. Podobně rychlým vývojem však prochází samotný způsob získávání nových poznatků.

Na našem knižním trhu dosud chyběla učebnice, která by poskytla přehled základního jádra speciální onkologie. Naším cílem bylo napsat stručnou, přehlednou učebnici, která by shrnovala nejdůležitější poznatky o nádorových chorobách v rozsahu přístupném poučenému čtenáři. Věřím, že si kniha najde místo v přípravě studentů ke zkouškám, v přípravě lékařů k atestacím z různých oborů i jako repetitorium pro specialisty.

Na knížku, kterou držíte v ruce, bude brzy navazovat Obecná onkologie, která bude napsána podle podobných zásad a určena stejnému okruhu čtenářů.

Za autorský tým vám přeji, aby se vám knížka dobře četla a pomohla vám u zkoušek nebo v každodenní praxi.

Praha, říjen 2017

Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

OBSAH

| | |
|--|-----|
| PŘEDMLUVA K 2. VYDÁNÍ | 8 |
| PŘEDMLUVA K 1. VYDÁNÍ | 9 |
| 1 NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU | 16 |
| 2 NÁDORY HLAVY A KRKU | 22 |
| 3 ZHOUBNÉ NÁDORY RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU A MEDIASTINA | 28 |
| 3.1 Karcinom plic | 28 |
| 3.2 Maligní mezoteliom | 36 |
| 3.3 Nádory thymu | 39 |
| 4 ZHOUBNÉ NÁDORY TRÁVICÍHO SYSTÉMU | 44 |
| 4.1 Karcinom jícnu | 44 |
| 4.2 Karcinom žaludku a gastroezofageální junkce | 49 |
| 4.3 Kolorektální karcinom | 53 |
| 4.4 Anální karcinom | 59 |
| 4.5 Karcinom pankreatu | 62 |
| 4.6 Karcinom jater | 67 |
| 4.7 Karcinom žlučníku a extrahepatálních žlučových cest | 71 |
| 5 KARCINOM PRSU | 76 |
| 6 GYNEKOLOGICKÉ NÁDORY | 82 |
| 6.1 Maligní nádory ovaria | 82 |
| 6.2 Karcinom děložního těla | 87 |
| 6.3 Karcinom děložního hrdla | 90 |
| 6.4 Maligní nádory vaginy | 94 |
| 6.5 Maligní nádory vulvy | 97 |
| 6.6 Gestační trofoblastické maligní nádory | 100 |
| 7 ZHOUBNÉ NÁDORY MOČOVÉHO SYSTÉMU | 105 |
| 7.1 Renální karcinom | 105 |
| 7.2 Karcinom močového měchýře, ledvinné pánvičky a ureterů | 110 |
| 7.3 Karcinom prostaty | 115 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 7.4 | Nádory varlat | 122 |
| 7.5 | Nádory penisu | 126 |
| 8 | ZHOUBNÉ NÁDORY KŮŽE | 130 |
| 8.1 | Epidermální nádory kůže | 130 |
| 8.2 | Melanom | 133 |
| 9 | ZHOUBNÉ NÁDORY POJIVOVÉ TKÁNĚ | 141 |
| 9.1 | Sarkomy kostí | 141 |
| 9.2 | Sarkomy měkkých tkání | 145 |
| 10 | ZHOUBNÉ NÁDORY ENDOKRINNÍCH ŽLÁZ | 150 |
| 10.1 | Feochromocytom | 150 |
| 10.2 | Karcinom štítné žlázy | 153 |
| 10.3 | Neuroendokrinní nádory | 157 |
| 11 | NÁDORY NEZNÁMÉ PRIMÁRNÍ LOKALIZACE | 163 |
| 12 | HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY | 166 |
| 12.1 | Akutní lymfoblastická leukemie | 166 |
| 12.2 | Akutní myeloidní leukemie | 172 |
| 12.3 | Chronická lymfocytární leukemie | 179 |
| 12.4 | Chronická myeloidní leukemie | 185 |
| 12.5 | Prolymfocytární leukemie | 191 |
| 12.6 | Leukemie z vlasatých buněk | 197 |
| 12.7 | Mnohočetný myelom | 202 |
| 12.8 | Non-Hodgkinovy lymfomy | 208 |
| 12.9 | Hodgkinův lymfom | 214 |
| 13 | DĚTSKÁ ONKOLOGIE | 218 |
| 13.1 | Úvod do dětské onkologie | 218 |
| 13.2 | Ewingův sarkom/PNET skupina nádorů | 224 |
| 13.3 | Germinální nádory | 229 |
| 13.4 | Hodgkinův lymfom | 235 |
| 13.5 | Akutní leukemie | 240 |
| 13.6 | Nádory centrálního nervového systému | 247 |
| 13.7 | Nádory jater | 253 |
| 13.8 | Neuroblastom | 258 |
| 13.9 | Osteosarkom | 263 |
| 13.10 | Sarkomy měkkých tkání | 268 |
| 13.11 | Wilmsův nádor (nefroblastom) | 274 |

| | |
|--|-----|
| DOPORUČENÉ ZDROJE INFORMACÍ | 280 |
| PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK | 282 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | 286 |
| SUMMARY | 287 |
| MEDAILONEK HLAVNÍHO AUTORA | 288 |
| REJSTŘÍK | 289 |

1 NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Radek Lakomý, Tomáš Kazda, Alexandr Poprach, Tomáš Büchler

MINIMUM PRO PRAXI

- Heterogenní skupina nádorů s různým biologickým chováním.
- Incidence a mortalita primárních nádorů CNS je v posledních letech přibližně stejná.
- Růst většiny primárních nádorů není ohraničený, šíří se podél nervových drah nebo likvorovými cestami, výjimečně hematogenně (meduloblastom).
- Neurochirurgický výkon a radioterapie patří k základním léčebným metodám. Chemoterapie je u většiny histologických jednotek spíše doplňkovou metodou, výjimkou jsou chemosenzitivní nádory (lymfomy, germinální nádory). Cílená léčba ani moderní imunoterapie se zatím neprosadily.

Úvod

Heterogenní skupina nádorů definovaných svojí lokalizací v centrálním nervovém systému (CNS). Primární nádory CNS vychází z podpůrných buněk, buněk obalů CNS, endokrinních a embryonálních buněk. Sekundární nádory (metastázy) mají původ mimo CNS a jsou až 10× častější.

Epidemiologie

Primární nádory CNS tvoří asi 2 % všech malignit. V ČR bylo v roce 2017 hlášeno 841 nových diagnóz, což odpovídá incidenci 7,9/100 000 obyvatel při mortalitě 6,3/100 000 obyvatel. Charakteristická je incidence s vrcholy ve věkových skupinách 5–10 let a 6. dekáda.

Symptomatologie

Záleží na lokalizaci, velikosti nádoru a biologickém chování. Většina dětských nádorů vzniká v zadní jámě lební, u dospělých naopak dominuje lokalizace supratentoriální. Nejčastější první příznaky – bolesti hlavy 50 % pacientů, epileptický záchvat 20 %, projevy zvýšeného intrakraniálního tlaku (bolesti hlavy, instabilita, ataxie, bradykardie, poruchy vize, obrny hlavových nervů) 10–20 %, organický psychosyndrom 10–40 %.

Další časté symptomy podle lokalizace nádoru:

- supratentoriální – parézy, afázie, hemianopsie, parciální nebo generalizovaný epileptický záchvat

- infratentoriální (mozeček a mozkový kmen) – ataxie, závratě, zvracení, nystagmus, parézy hlavových nervů, unilaterální hluchota (neurinom akustiku)
- hypotalamus – poruchy termoregulace, diabetes insipidus, hyperfagie, poruchy vizu nebo zrakového pole
- mícha – spastická paraparéza a senzorická porucha pod úrovní léze

Etiopatogeneze

Etiologie není známa, u velké většiny pacientů nejsou žádné rizikové faktory identifikovány.

Rizikové faktory:

- environmentální – radiace (meningeomy, schwannomy, astrocytomy), vinylchlorid, aromatické uhlovodíky
- imunoprese – po transplantacích, infekce virem HIV (primární CNS lymfom)
- genetické – hereditární syndromy se zvýšeným rizikem primárních nádorů CNS: neurofibromatóza I (morbus von Recklinghausen), neurofibromatóza II, tuberózní skleróza, syndrom von Hippelův-Lindauův, Turcotův syndrom, Liův-Fraumeniho syndrom

Diagnostika

Anamnéza – typ a délka trvání neurologických obtíží.

Fyzikální (neurologické) vyšetření – nystagmus, ložiskové příznaky (iritační, zánikové), parézy hlavových nervů, senzorické poruchy, ataxie, meningeální příznaky.

Oftalmoskopie – edém papily při zvýšeném nitrolebním tlaku.

Zobrazovací metody:

- CT s kontrastem – většinou první zobrazovací vyšetření, jen orientační posouzení
- MR s kontrastem – základní vyšetřovací metoda, vyšší senzitivita a specificita než CT
- PET/CT vyšetření – odlišení mozkového nádoru od jiných procesů (např. postadiační nekróza, pseudoprogrese)

Lumbální punkce – často kontraindikovaná pro riziko herniace.

Angiografie – při zvažování operačního výkonu.

Biopsie – stereotaktický nebo otevřený neurochirurgický výkon.

Histologie – primární nádory CNS pochází hlavně z neuroektodermy – gliomy (cca 50 %, nejčastější je glioblastom). Biologické chování gliomů lze kromě stupně diferenciaci odhadnout i podle molekulárně-genetických markerů (viz Prediktivní onkologie a WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2016 (tab. 1.1)). Systém TNM klasifikace pokročilosti zhoubných nádorů (tumor-lymph node-metastasis) se pro popis nádorů CNS nepoužívá.

Tabulka 1.1 Klasifikace gliomů podle WHO klasifikace nádorů CNS (revidované 4. vydání, 2016)

| Difuzní infiltrující astrocytární a oligodendrogliaální nádory | | WHO grade |
|--|--------|-----------|
| difuzní astrocytom, IDH-mutovaný (mt) | 9400/3 | II |
| gemistocytární astrocytom, IDH-mutovaný (varianta) | 9411/3 | II |
| <i>difuzní astrocytom, IDH-wildtype (wt)</i> | 9400/3 | II |
| difuzní astrocytom, NOS | 9400/3 | II |
| anaplastický astrocytom, IDH-mutovaný | 9401/3 | III |
| <i>anaplastický astrocytom, IDH-wildtype</i> | 9401/3 | III |
| anaplastický astrocytom, NOS | 9401/3 | III |
| glioblastom, IDH-wildtype | 9440/3 | IV |
| obrovskobuněčný glioblastom (varianta) | 9441/3 | IV |
| gliosarkom (varianta) | 9442/3 | IV |
| <i>epiteloidní glioblastom (provizorní varianta)</i> | 9440/3 | IV |
| glioblastom, IDH-mutovaný | 9445/3 | IV |
| glioblastom, NOS | 9440/3 | IV |
| difuzní středočarový gliom, H3 K27M-mutovaný | 9385/3 | IV |
| oligodendrogliom, IDH-mutovaný, s kodelecí 1p/19q | 9450/3 | II |
| oligodendrogliom NOS | 9450/3 | II |
| anaplastický oligodendrogliom, IDH-mutovaný, s kodelecí 1p/19q | 9451/3 | III |
| <i>anaplastický oligodendrogliom NOS</i> | 9451/3 | III |
| <i>oligoastrocytom, NOS</i> | 9382/3 | II |
| <i>anaplastický oligoastrocytom, NOS</i> | 9382/3 | III |
| Ostatní astrocytární nádory | | |
| pilocytární astrocytom | 9421/1 | I |
| pilomyxoidní astrocytom | 9425/3 | ** |
| subependymální obrovskobuněčný astrocytom | 9384/1 | I |
| pleomorfní xantoastrocytom | 9424/3 | II |
| anaplastický pleomorfní xantoastrocytom | 9424/3 | III |
| Ostatní gliomy | | |
| chordoidní gliom 3. komory | 9444/1 | II |
| angiocentrický gliom | 9431/1 | I |
| astroblastom | 9430/3 | ** |
| Ependymové nádory | | |
| subependymom | 9383/1 | I |
| myxopapilární ependymom | 9394/1 | I |
| ependymom | 9391/3 | II |
| papilární ependymom | 9393/3 | II |
| světlobuněčný ependymom | 9391/3 | II |
| tanycytický ependymom | 9391/3 | II |
| ependymom, RELA fúze pozitivní | 9396/3 | II–III |
| anaplastický ependymom | 9392/3 | III |

* Jednotky vyznačené kurzívou jsou provizorní.

** Definitivní grading není stanoven.

*** NOS (not otherwise specified): diagnóza histologická, molekulární informace nedostupné.

Prediktivní onkologie

- Chromozomální delece 1p/19q se nachází u oligodendrogliomů a je spojena s příznivější prognózou a lepší odpovědí na chemoterapii a radioterapii.
- Mutace genu pro izocitrát dehydrogenázu (IDH) 1 a 2 jsou spojené s příznivější prognózou a lepší odpovědí na chemoterapii a radioterapii.
- Methylace promotoru genu pro O-6-methylguanin DNA methyltransferázu (MGMT) je spojená s příznivější prognózou a dobrou odpovědí na temozolomid.
- Nález fúzní aberace zahrnující některý z genů neurotrofního receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou (NTRK) je indikací k nasazení NTRK inhibitorů – tato léčba vede v přítomnosti uvedených abnormalit k výrazně lepším léčebným výsledkům než standardní chemoterapie. Tyto aberace se nachází u 10 % gliomů u dětí a asi 1 % u dospělých.

Diferenciální diagnóza primárních nádorů CNS

Benigní nenádorové nemoci – kongenitální malformace (cysty, vaskulární malformace), toxoplasmóza a jiné parazitózy s postižením CNS, TBC, absces.

Metastázy – do CNS nejčastěji metastazují nádory prsu, plic a melanom.

Terapie

Chirurgická terapie:

- radikální chirurgická resekce bez poškození funkčně důležitých struktur
- i parciální resekce může přinést benefit, je-li následována radioterapií a/nebo chemoterapií
- pokud resekce není možná, pak je indikována alespoň stereotaktická biopsie s cílem histologické verifikace procesu

Radioterapie – primární léčba nebo adjuvantní terapie po chirurgickém výkonu:

- metoda ozařování a léčebné schéma se určují podle typu onemocnění, léčebného záměru a celkového stavu pacienta.
- standardní frakcionovaná zevní radioterapie
 - ~ konvenční radioterapie – ozáření nádoru s lemem okolní tkáňe
 - ~ kraniospinální iradiace při šíření nádoru likvorem (meduloblastom)
- stereotaktická radioterapie
 - ~ radiochirurgie (jednorázové ozáření vysokou dávkou) – zákrok Leksellovým gama nožem nebo speciálním lineárním urychlovačem pro nádory do 3 cm v průměru, možné u primárních nádorů, ale častější využití u metastáz
 - ~ stereotaktická frakcionovaná radioterapie – ozáření vyššími dávkami v několika frakcích (nádory do 4–5 cm)

Systémová terapie – většina cytostatik omezeně proniká do mozkové tkáně, preferována jsou lipofilní cytostatika jako deriváty nitrózurey, temozolomid nebo prokarbazin:

- u většiny primárních nádorů CNS má chemoterapie jen paliativní potenciál (výjimka germinální nádory, lymfomy)
- chemoterapie lze podat současně s radioterapií (konkomitantně) nebo samotnou; po operaci (adjuvantně) nebo až při recidivě; v monoterapii či kombinovaných režimech
- pro kombinaci s radioterapií se u gliomů vyššího stupně malignity (anaplastický astrocytom, glioblastom) používá temozolomid
- primární CNS lymfomy – kombinace vysokodávkovaného metotrexátu nebo ara-C, intratekální chemoterapie a radioterapie
- germinální nádory CNS (pineální a supraselární) – kombinace resekce, radioterapie a chemoterapie
- adenomy hypofýzy – prolaktinomy lze potlačit kabergolinem nebo bromokriptinem, adenomy se sekrecí růstového hormonu somatostatinem
- cílená léčba ani imunoterapie se zatím neuplatnily, u rekurentních high grade gliomů se v zahraničí používá bevacizumab, vliv na celkové přežití je však otazný

Antiepileptická terapie – nedoporučuje se profylakticky, nasazuje se až po prvním záchvatu.

Antiedematózní terapie – dexametazon 4–8 mg à 6–8 h, manitol. Při akutním syndromu intrakraniální hypertenze dexametazon s manitolem, elevace hlavy a horní poloviny trupu, hyperventilace.

■ Terapie gliomů mozku (nejčastější primární nádory mozku v dospělém věku)

Astrocytomy a oligodendrogliomy s nízkým stupněm malignity

Jsou to nádory mladšího věku (průměr 30–40 let). Po operaci je zvažována radioterapie. Často diskutovanou otázkou je její načasování. V případě neradiokálního výkonu, neurologické symptomatologii a dalších rizikových faktorech je indikováno ozáření ihned po operaci. Chemoterapii lze podat s radioterapií (temozolomid) a/nebo ihned po radioterapii (při kodeleci 1p/19q a mutaci genu pro IDH – prediktory dobré prognózy a chemosenzitivity), většinou se ale ponechává až na období recidivy.

Astrocytomy a oligodendrogliomy s vysokým stupněm malignity

Jde o nádory středního a staršího věku (průměr 60 let). Rozlišujeme oligodendrogliom (grade III), anaplastický astrocytom (grade III) a nejčastější glioblastom (grade IV). U oligodendrogliomů s kodeleci 1p/19q se po operaci používá radioterapie a chemoterapie (režim PCV) nebo konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim). Základem pooperační léčby u high grade astrocytomů a glioblastomů je konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem. U pacientů v horším

klinickém stavu je po operaci indikována samotná radioterapie (často hypofrakcionované režimy). U starších pacientů (> 65 let) lze zvážit hypofrakcionovanou radioterapii s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (Perryho režim) nebo při methyloci promotoru genu pro O-6-methylguanin-methyltransferázu samotnou chemoterapii s temozolomidem.

Průběh/prognóza

Primární nádory mozku výjimečně metastazují mimo CNS. Prognóza závisí na lokalizaci nádoru, jeho velikosti, stupni diferenciaci, resekalibilitě, věku a celkovému stavu pacienta. U gliomů s nízkým stupněm malignity se medián přežití pohybuje kolem 7–8 roků. Lepší prognózu mají oligodendrogliomy, pro které je typická kódelece 1p/19q a mutace genu pro IDH, v těchto případech pacienti žijí 10 roků i více. U gliomů s vysokým stupněm malignity se u anaplastických astrocytomů grade III medián celkového přežití pohybuje mezi 2 a 3 roky, nejhorší výsledky má glioblastom grade IV (1–1,5 roku).

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita; 2005. cit. 2020-4-10. Dostupný z <http://www.svod.cz>.
2. Lakomý R, Kazda T, Šlampa P et al. Gliomy – současná diagnostika a léčba, 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2018.
3. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e329.

2 NÁDORY HLAVY A KRKU

Tomáš Büchler, Radka Lohynská

MINIMUM PRO PRAXI

- Zpravidla se jedná o spinocelulární karcinomy různého stupně diferenciace.
- Hlavním rizikovým faktorem je kouření a alkohol, u části pacientů vysoce rizikový lidský papilomavirus.
- Léčba je chirurgická nebo radiační (případně i v kombinaci s chemoterapií), u pokročilých nádorů sekvence a kombinace těchto modalit.
- Důležitá je nutriční podpora a funkční rehabilitace po léčbě.

Úvod

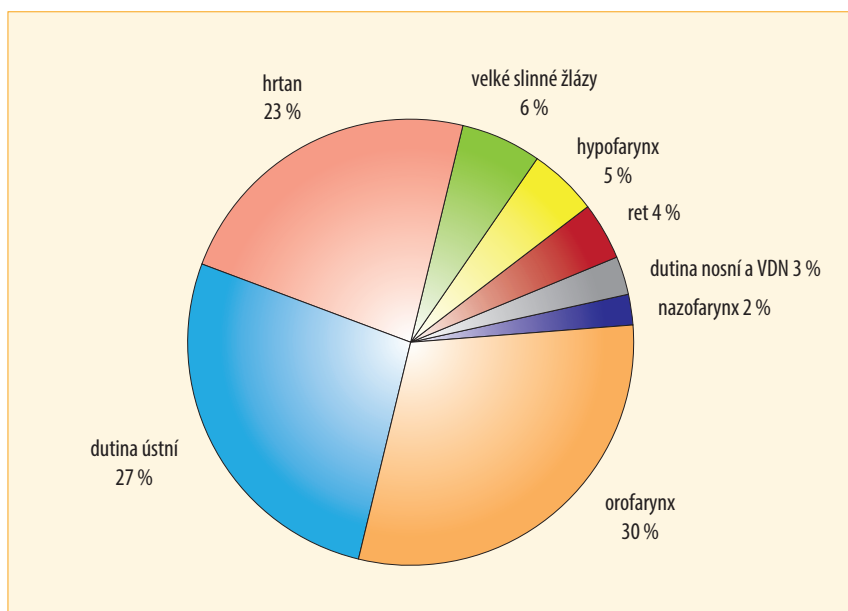
Název zhoubné nádory hlavy a krku zahrnuje skupinu nádorů dutiny ústní, dutiny nosní a paranazálních dutin, faryngu, laryngu a slinných žláz, dále se do této skupiny často řadí nádory z neznámého primárního zdroje s metastatickým poškozením krčních uzlin. S výjimkou nádorů slinných žláz jde ve více než 95 % případů o spinocelulární karcinomy různého stupně diferenciace. Tyto nádory mají některé společné rizikové faktory, vlastnosti a léčebné postupy. Procentuální zastoupení nádorů v jednotlivých lokalizacích je uvedeno na obrázku 2.1. a tabulce 2.1. Přehled nejčastějších histologických typů nádorů slinných žláz je uveden v tabulce 2.2.

Epidemiologie

V roce 2017 bylo v ČR hlášeno 21,4 nových nádorů hlavy a krku/100 000 osob a úmrtnost 9,9/100 000 osob. Nejčastější věk v době diagnózy je 55–65 let. Počet nových diagnóz výrazně stoupá, mortalita však je stacionární (tj. pokles letality nádoru v důsledku zlepšení léčebných výsledků). U všech nádorových lokalizací je výskyt 3× vyšší u mužů, s výjimkou nádorů slinných žláz, kde poměr muži : ženy je 1 : 1. Incidence HPV pozitivních karcinomů výrazně narůstá.

Symptomatologie

Symptomy se vyvíjejí v závislosti na lokalizaci tumoru. Nejčastější jsou bolest v krku, odynofagie, pocit cizího tělesa v krku, chraptot trvající déle než 2 týdny, chronická slizniční ulcerace v dutině ústní, chronická bolest v oblasti dásně, dutin, ucha. Mezi další příznaky patří nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin, per-



Obr. 2.1 Zastoupení lokalizací nádorů ORL oblasti; VDN – vedlejší dutiny nosní

zistentní unilaterální sinusitida, blokáda nosního průduchu nebo epistaxe, obtíže s pohyblivostí jazyka. Při pokročilém nádoru pak kachexie, dušnost, bolesti kostí.

Etiopatogeneze

Hlavní *rizikové faktory* – kouření a zvýšená konzumace alkoholických nápojů (kromě nádorů slinných žláz a nazofaryngeálního karcinomu).

Další rizikové faktory – chronická iritace (špatná dentální protéza a hygiena), infekce vysoce rizikovým lidským papilomavirem (HPV) typ 16 a 18 a virem Epstein-Barr (EBV) – nazofaryngeální karcinom, chronická expozice dřevnému prachu (karcinom vedlejších nosních dutin), radiace (karcinomy slinných žláz), nadměrná expozice UV záření (karcinom rtu), karcinogenní látky v průmyslu. Při dlouhodobé expozici karcinogenům se rozvíjejí difuzní premaligní změny v buňkách sliznice – *field cancerization*. Riziko vzniku dalšího karcinomu hlavy a krku je u přežívajících pacientů 20 %, významně zvýšené je také riziko nádorů plic a jícnu.

Prevencí vzniku slizničních nádorů hlavy a krku je tedy nekuřáctví a uměřená konzumace alkoholu. Vzhledem k asociaci s infekcí HPV sníží riziko vakcinace proti HPV.

■ **Tabulka 2.1** Výskyt nádorů jednotlivých lokalizací

| Anatomické lokalizace (podíl na celkovém počtu) | Sublokalizace | Počet případů v r. 2017 | Podíl sublokalizací na celkovém počtu (%) |
|---|---|-------------------------|---|
| ret (4,15 %) | horní ret, dolní ret, ústní koutky | 97 | 4,15 |
| dutina ústní (25,87 %) | horní a dolní alveolární výběžek a dásěň | 72 | 3,08 |
| | ústní spodina | 131 | 5,60 |
| | sliznice tváře, retromolární oblast, vestibulum oris | 83 | 3,55 |
| | přední 2/3 jazyka, spodní plocha jazyka | 240 | 10,26 |
| | tvrdé patro | 79 | 3,38 |
| hltna: orofarynx (29,2 %) | kořen jazyka | 159 | 6,80 |
| | tonzila a patrové oblouky | 420 | 17,96 |
| | orofarynx: valekula epiglottica, zadní stěna orofaryngu, uvula palatina | 104 | 4,45 |
| nazofarynx (2,22 %) | nazofarynx | 52 | 2,22 |
| hypofarynx (4,76 %) | pyriformní sinus | 42 | 1,80 |
| | aryepiglotické řasy, postkrikoidní oblast, zadní stěna hypofaryngu | 116 | 4,96 |
| hrtan (22,4 %) | supraglottis, glottis, subglottis | 524 | 22,40 |
| velké slinné žlázy (6,16 %) | příušní žlázy | 104 | 4,45 |
| | podčelistní a podjazykové žlázy | 40 | 1,71 |
| dutina nosní a dutiny paranazální (3,25 %) | nosní dutina a střední ucho | 40 | 1,71% |
| | vedlejší dutiny nosní | 36 | 1,54% |
| Celkem | | 2339 | |

Diagnostika

Fyzikální vyšetření – v závislosti na lokalizaci tumoru – exofytický nebo exulcerovaný tumor rtu nebo sliznice, kývavé zuby, hmatný tumor v oblasti krku, jednostranná nebo oboustranná krční lymfadenopatie.

Laboratorní vyšetření – v normě nebo nespecifické abnormality (anemie, elevace zánětlivých parametrů), zvýšení onkomarkeru SCCA (nedostatečná senzitivita a specifická pro primární diagnostiku).

■ **Tabulka 2.2** Histologie zhoubných nádorů slinných žláz

| Histologie | Výskyt (%) |
|-----------------------------|------------|
| mukoepidermoidní karcinom | 35 |
| adenokarcinom | 25 |
| adenoidně-cystický karcinom | 25 |
| karcinom z acinických buněk | 10 |
| epidermoidní karcinom | 5–10 |
| jiné | 1–5 |

Stomatologické vyšetření – při podezřelých lézích v dutině ústní, kývavosti/vypadávání zubů.

Otorinolaryngologická endoskopie (preferenčně přímá – flexibilním fibroskopem) – vizualizace primárního nádoru a slizničních povrchů v oblasti nosní dutiny, paranazálních dutin, faryngu a laryngu, umožňuje získání vzorku pro histologické vyšetření.

Zobrazovací metody – UZ, CT a MR cílené na krk a obličejové části hlavy, CT hrudníku, sonografie břicha, při bolestech kostí scintigrafie skeletu. PET/CT s vysokou senzitivitou potvrdí/vyloučí metastázy před zvažovanou radikální léčbou.

Oční vyšetření – u nádorů v blízkosti orbity a/nebo optických struktur.

Tenkojehlová biopsie – k odebrání vzorku na cytologické vyšetření.

Nádory hlavy a krku mají podle lokalizace každý svoji TNM klasifikaci, jejíž rozsah přesahuje možnosti této knihy.

Obecně časná stadia (I a II) jsou menší nádory bez postižení lymfatických uzlin nebo s postižením minimálním. Pozdější stadia III a IV jsou charakterizována lokálně pokročilým onemocněním a invazí do okolních struktur a větším počtem nebo objemem postižených lymfatických uzlin. Vzdálené metastatické šíření také patří do stadia IV.

U orofaryngeálních nádorů staging vyžaduje hodnocení stavu HPV a klasifikace podle TNM zohledňuje lepší prognózu HPV-pozitivních nádorů.

Prediktivní onkologie

Přítomnost genomu HPV v nádorových buňkách je typická pro nádory osob mladšího věku a nekuřáky, u nádorů orofaryngu je příznivým prognostickým faktorem. Hodnotí se pomocí molekulárních metod nebo imunohistochemickou detekcí exprese p16 – zvýšená exprese tohoto proteinu obvykle provází HPV infekci.

Přítomnost genomu EBV je charakteristická pro nazofaryngeální karcinom.

Diferenciální diagnóza

Benigni – infekční mononukleóza, aftózní stomatitida, tuberkulóza, peritonzilární absces, benigní struma.

Malignity – nádory štítné žlázy, lymfomy, metastázy z jiných primárních lokalizací.

Terapie

Stadia I a II:

- přibližně 30–40 % pacientů v diagnostikováno ve stadiu I nebo II. Lokální léčba (chirurgie nebo radioterapie) vyléčí 70–90 % pacientů
- výběr lokální léčby závisí na anatomické dostupnosti, přičemž maximální pozornost je věnována funkčnímu výsledku léčby (zachování funkce orgánů)
- nádory dutiny ústní jsou dobře chirurgicky přístupné. Léčbou volby je obvykle operace
- orofaryngeální nádory mohou být primárně léčeny chirurgií nebo radioterapií
- nádory hrtanu – endoskopické chirurgické metody (např. chordektomie), partiální laryngektomie, radioterapie (v zájmu zachování funkce má přednost před totální laryngektomií)
- u všech lokalizací je nutno stanovit míru rizika šíření do spádových lymfatických uzlin – v indikovaných případech se provádí disekce krčních uzlin nebo profylaktická radioterapie krčních uzlin

Stadia III a IV:

- onemocnění stadia III nebo IV se vyznačuje velkými nádory s výraznou lokální invazí a/nebo klinicky zjevnými metastázami do regionálních uzlin – vstupně bývá zjištěno u 60 % nemocných
- u lokálně pokročilého onemocnění je vysoké riziko lokální recidivy (15–40 %) a vzdáleného metastazování
- obvyklým léčebným postupem je chirurgická resekce tumoru s disekcí krčních uzlin následovaná adjuvantní radioterapií nebo, u pacientů s nejvyšším rizikem (pozitivní okraje resekátu, extranodální šíření nádoru), adjuvantní chemoradioterapií
- pokud chirurgická resekce není proveditelná nebo by vedla k dlouhodobému těžkému poškození funkcí, léčbou volby je konkomitantní chemoradioterapie (např. u většiny pacientů s nádory nazofaryngu, glotické a supraglotické oblasti a hypofaryngu) včetně ozáření krčních lymfatických uzlin
- generalizované onemocnění se léčí systémovou léčbou (cisplatina nebo karboplatina s 5-fluorouracilem nebo taxany, monoklonální protilátka proti EGFR cetuximab), medián celkového přežití je asi 10 měsíců. Novější léčebnou možností je imunoterapie inhibitory kontrolního bodu (nivolumab, pembrolizumab)