

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin – možnosti  
radioterapie

Jakub Hron

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2015/2016

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jakub Hron**  
Osobní číslo: **Z14114**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Název tématu: **Karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením  
krčních uzlin - možnosti radioterapie**  
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

### **Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :**

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

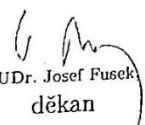
Seznam odborné literatury:

1. ČELAKOVSKÝ, Petr, Jan BETKA a Jan PLZÁK. Krční metastázy. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2012. ISBN 978-80-7311-131-1.
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
3. NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. Přehled anatomie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
4. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
5. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.

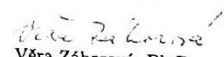
Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.  
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. prosince 2015

Termín odevzdání bakalářské práce: 7. května 2018

  
prof. MUDr. Josef Fusek DrSc.  
děkan

L.S.

  
Věra Záhorová, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2018

## **Prohlášení autora**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 7. května 2018

Jakub Hron

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych rád poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce MUDr. Milanu Vošmikovi, Ph.D. za odborné vedení, připomínky, věnovaný čas, projevenou vstřícnost a profesionální přístup.

## **ANOTACE**

Bakalářské práce „Karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin – možnosti radioterapie“ je rozdělena na dvě části, na část teoretickou a výzkumnou. Teoretická část je tvořena následujícími kapitolami: Preklinický úvod, Anatomie, Diagnostika, Klasifikace, Léčebná doporučení, Radioterapie, Komplikace radioterapie.

Výzkumná část zahrnuje kazuistiky dvou vybraných pacientů s touto diagnózou a přehled jejich postupu léčby.

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis „Carcinoma of unknown primary sources with disabilities cervical lymph nodes - the possibility of radiotherapy" is divided into two parts, theoretical part and research part. The theoretical part is consisted of following chapters: Preclinical Introduction, Anatomy, Diagnostics, Classification, Therapeutic Recommendations, Radiotherapy, Complications of Radiotherapy.

The research part contains two a case reports of patients with this diagnosis and an overview of their treatment procedures.

## Obsah

Seznam obrázků.....	9
Seznam tabulek.....	9
1 Teoretická část.....	11
1.1 Anatomický přehled.....	11
1.1.1 Lokality v oblasti hlavy a krku.....	11
1.1.2 Dutina ústní (cavum oris).....	11
1.1.3 Oblast jazyka.....	11
1.1.4 Dutina nosní (cavum nasi).....	11
1.1.5 Hltan (pharynx).....	12
1.1.6 Hrtan (larynx).....	12
1.1.7 Rizikové orgány.....	12
1.1.8 Definice uzlinových oblastí.....	14
1.1.9 Klasifikace dle Robbinse.....	15
1.2 Karcinomy hlavy a krku.....	20
1.2.1 Základní rozdělení nádorů.....	20
1.2.2 Histopatologické typy nádorů.....	20
1.2.3 Epidemiologie.....	21
1.2.4 Etiologie a patogeneze.....	21
1.3 Obecná diagnostika všech nádoru hlavy a krku.....	22
1.3.1 Úvod.....	22
1.3.2 Anamnéza.....	23
1.3.3 Fyzikální vyšetření.....	23
1.3.4 Histopatologická diagnostika.....	23
1.3.5 Laboratorní vyšetření.....	24
1.3.6 Zobrazovací metody (PET/CT, Ultrazvuk, CT, MR).....	24
1.4 Klasifikace.....	26

1.4.1	Typ nádoru .....	26
1.4.2	TNM klasifikace .....	26
1.5	Léčebná doporučení pro karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin.....	28
1.5.1	Strategie léčby.....	28
1.5.2	Chirurgická léčba .....	28
1.5.3	Radioterapie .....	31
1.5.4	Protinádorové farmakoterapie.....	31
1.5.5	Protonová léčba.....	32
1.5.6	Prognóza .....	32
1.6	Postavení radioterapie v léčbě karcinomu z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin .....	34
1.6.1	Význam radioterapie .....	34
1.6.2	Plánování a aplikace radioterapie .....	34
1.6.3	Komplikace radioterapie u nádorů hlavy a krku.....	38
2	Výzkumná část .....	41
2.1	Plánování radioterapie karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin – postup u konkrétního pacienta .....	41
2.1.1	Kazuistika 1 .....	41
2.1.2	Kazuistika 2 .....	43
2.1	Komplikace léčby u konkrétního pacienta.....	45
2.1.1	Komplikace léčby (kazuistika 1) .....	45
2.1.2	Komplikace léčby (kazuistika 2) .....	45
3	Diskuze.....	46
4	Závěr.....	48
5	Seznam použitých zdrojů .....	49



## **Seznam obrázků**

Obrázek 1 Rozdělení uzlin dle spádových oblastí .....	18
Obrázek 2 Zakreslené ozařované pole v sagitální rovině (kazuistika 1) .....	42
Obrázek 3 Zakreslené ozařované pole ve frontální rovině (kazuistika 1) .....	42
Obrázek 4 Naplánování svazků pomocí IMRT radioterapie (kazuistika 1) .....	42
Obrázek 5 Zakreslené ozařované pole v transverzální rovině (kazuistika 2) .....	43
Obrázek 6 Zakreslené ozařované pole ve frontální rovině (kazuistika 2) .....	44
Obrázek 7 Zobrazované ozařované pole v sagitální rovině (kazuistika 2) .....	44

## **Seznam tabulek**

Tabulka 1 Anatomická definice jednotlivých lymfatických skupin pro nádory hlavy a krku (podle Gregoire et al) .....	16
Tabulka 2 Lymfatické spádové oblasti podle lokality .....	19
Tabulka 3 Ferlitovo dělení z knihy Krční metastázy .....	30

## **0 Úvod**

Předložená bakalářská práce se věnuje nádorům z neznámého primárního zdroje s metastázami do krčních uzlin. Přestože primární nádor není často prokázán, nejčastějším zdrojem těchto metastáz je právě nádor v oblasti horních dýchacích či polykacích cest tedy karcinom hlavy a krku. Z anatomického hlediska mezi tyto nádory zahrnujeme nádory v oblasti rtů, dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních dutin, nazofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. Příčinou těchto nádorů je často špatný životní styl především kouření a alkohol. (7) Dalším faktorem mohou být viry zvláště virus HPV nebo EBV.

Nejčastějším typem tohoto onemocnění je uváděn dlaždicobuněčný karcinom, který procentuálně zastupuje až 90 % těchto nádorů. Do zbylých 10 % nám spadají nádory typu adenokarcinomy, melanomy, nediferencované karcinomy a malobuněčné karcinomy. (9)

## **Cíle**

V této práci je cílem vytvořit přehled a postup léčby při diagnóze nádorů hlavy a krku při neznámém primárním zdroji. Výzkum je proveden kazuistikou u dvou vybraných pacientů s touto diagnózou a přehled jejich postupu léčby.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Anatomický přehled

### 1.1.1 Lokality v oblasti hlavy a krku

Nádorová onemocnění v oblasti hlavy a krku zahrnuje nádory, vycházející primárně z oblasti horních dýchacích a polykacích cest: dutiny ústní, dutiny nosní, paranásálních sinů, nosohltanu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a velkých slinných žláz. (2)

### 1.1.2 Dutina ústní (cavum oris)

Dutina ústní je tvořena nejprve štěrbinou ústní neboli rima oris, vpředu je dutina ústní ohraničena rty (labia) a tvářemi (buccae), její horní část tvoří patro (palatum) a dolní část tvoří svaly. V dutině ústní je uložen jazyk (lingua), zuby (dentes), patrové mandle (tonsillae palatinae) a slinné žlázy (glandulae oris). Dutina je v zadní části zúžená (isthmus faucium) do hltanu. Pomocí oblouků zubů můžeme dělit dutinu ústní na předsíň (vestibulum oris) a vlastní dutinu (cavum oris proprium). Funkce dutiny je prostá v dutině pomocí zubů a slin dochází k rozmělnění potravy, která dále putuje do trávicího systému. (6, s. 142)

### 1.1.3 Oblast jazyka

Jazyk je smyslovým svalnatým orgánem a je pokrytý růžovou sliznicí. Jazyk se nachází v dutině ústní. Zadní část jazyka je mohutná a je převrácená do hltanu a označuje se pojmem radix linguae. Přední dvě třetiny se nachází v ústní dutině a vytváří tělo jazyka (corpus linguae). Hrot jazyka se nazývá apex linguae. Pomocí jazyka dovedeme vnímat různé chutě a rozeznat sladké, slané a horké a kyselé potraviny. (6, s. 146)

### 1.1.4 Dutina nosní (cavum nasi)

Funkcí dutiny je zachycení všech škodlivých částic z ovzduší např. prach tak, aby se nedostal dále do dýchacího ústrojí především do plic. Dutina nosní se rozděluje na předsíň (vestibulum nasi) a vlastní dutinu (cavitas nasi propria). Vestibulum nasi začíná od nozder až k hornímu kraji cartilago alaris major. Vestibulum je pokryto dlaždicovým epitelem. Vlastní dutina je pak rozdělena septem nasi na dvě poloviny. Strop dutiny je pak tvořen strukturami cartilago nasi lateralis, os nasale, os frontale, lamina cribrosa ossis ethmoidalis a corpus ossis sphenoidalis. Spodní část pak tvoří processus palatinus maxillae a lamina horizontalis ossis palatini. Bočná stěna je tvořena laterální stěnou ze vnitřního nosu, processus frontalis maxillae, corpus maxillae, os lacrimale, os ethmoidale, os palatinum a lamina medialis processus pterygoidei. (6, s. 174)

### 1.1.5 Hltan (pharynx)

Jde o trubici ve tvaru nálevky vedoucí od spodiny lební až k 6 krčnímu obratli. Délka je zhruba asi 12-15 cm. Hltan slouží k vedení potravy do jícnu. Části zasahuje i jako dýchací trubice a slouží k fonaci. Hltan vede od baze lební až k obratli C6, kde pak přechází do jícnu. Hltan se nachází před obratli krční páteře a otvírá se jednak do dutiny nosní, tak i do dutiny ústní a i do dutiny hrtanové. Můžeme jej rozdělit do tří částí na nosohltan (pars nasalis pharyngis), ústní část hltanu (pars oralis pharyngis), neboli orofarynx a na hrtanovou část hltanu (pars laryngea pharyngis), neboli hypofarynx. (6, s. 151-152)

### 1.1.6 Hrtan (larynx)

Hrtan označujeme latinsky jako larynx. Jde podobně jako u hltanu o trubici, která navazuje na hltan a na svém konci přechází do průdušnice. Základem hrtanu je skupina na sobě závislých chrupavek, které společně s vazy a skupinou svalů umožňují dýchání a tvorbu hlasu. Tvarem připomíná přesýpací hodiny a slouží k dýchání a tvorbě hlasu. Hrtan můžeme rozdělit na horní rozšířenou část (vestibulum laryngis), která se zužuje do stěrbiny rima vestibuli. Mezi nepravými vazy hlasivkovými plicae vestibulares. Pod plicae vestibulares je další zúžení rima glottidis mezi hlasivkami. Poté je prostor rozšířen po obou stranách ve výchlípek (ventriculus laryngis). Poté na prostor pod hlasivkami navazuje průdušnice. Chrupavčitý skelet hrtanu je tvořen párovými chrupavkami (cartilagine arytaenoideae, corniculatae, cuneiformes, triticeae) a nepárovými chrupavkami (cartilago thyroidea, cricoidea a epiglottis). (6, s. 178)

### 1.1.7 Rizikové orgány

Mezi rizikové orgány, tedy orgány, které může radioterapie poškodit, patří v oblasti hlavy a krku zejména mícha a mozek a slinné žlázy.

#### 1.1.7.1 Mícha (medulla spinalis)

Mícha neboli medulla spinalis odstupuje z prodloužené míchy medulla oblongata z mozku. Mícha funguje jako přenašeč podnětů do mozku. (6, s. 274) Zasažení míchy by mohlo způsobit nevratné ochrnutí. Pozor si musíme dát nejen při chirurgickém řešení, ale i při ozařování. Míše se samotné se při vytváření ozařovaného plánu je snaha vyhnout tak, aby neobdržela žádnou dávku. Maximální dávka na míchu je při ozařování 45-50 Gy. (4, s. 70) Při chirurgickém řešení se dáva pozor, aby se nepřerušily míšní nervy (nervi spinales), které z míchy odstupují. Míšní nervy vytváří spojení předních motorických a zadních senzitivních míšních kořenů. V zadní části kořene je ztlustění tzv. spinální ganglion. Po foramen intervertebrale se nerv dělí na slabší kořen (ramus posterior dorsalis) a silnější přední kořen (ramus anterior ventralis). Ramus

posterior je smíšený nerv s obsahem motorických vláken a vláken senzitivních pro oblast svalů šíje a zad. Autonomní vlákna ramus posterior vytváří pro cévy, žlázy a hladkou svalovinu. Ramus anterior podobně jako ramus posterior zahrnuje všechny druhy vláken pro inervaci končetin a trupu. Dále tu máme ještě odstupky z hlavního kmene mezi ně patří ramus meningeus, ramus communicans albus, ramus communicans griseus. V oblasti na krku máme míšní nervy plexus cervicalis rozkládající se v oblasti C1-C4. Plexus cervicalis zahrnuje nervy senzitivní a motorické. Senzitivní nervy se nacházejí za zadním okrajem m. sternocleidomastoideus a vystupují do podkoží. Inervují kůži hlavy a krku v rozsahu až pod klíční kost (n. occipitalis minor, n. auricularis magnus, n. transversus colli, nn. supraclaviculares mediales, intermedii et laterales). Motorické nervy inervují hluboké krční svaly. V oblasti C3-C4 odstupuje n. phrenicus, který se nachází po m. scalenus anterior směrem níže až do hrudní dutiny. A motoricky inervuje bránici. (6, s. 231-232)

#### 1.1.7.2 **Mozek (cerebrum)**

Mozek je velmi složitý orgán, který zde nebude detailně rozebrán. Mozek při diagnóze nádoru hlavy a krku z neznámého primárního zdroje není oblastí zájmu ozařování, proto se mu při plánování je snaha vyhnout stejně jako míše. Toleranční dávka na mozek je 55-60 Gy. (4, s. 70) Mozek můžeme rozdělit na částí Telencephalon (koncový mozek) je rozdělen na dvě hemisféry sagitálně postavenou rýhou fissura longitudinalis cerebri. (6, s. 290) Diecephalon (mezimozek) patří mezi článek centrální nervové soustavy a rozkládá se mezi mozkovým kmene a koncovým mozkem a skládá se z epithalamu, metathalamu, thalamu, subthalamu a hypothalamu. (6, s. 285) Medulla oblongata (prodloužená mícha) tvarem připomíná kužel, který je zvětšován směrem k varolova mostu. (6, s. 276) Pons Varoli (varolův most) navazuje na prodlouženou míchu a kraniálním smerem se napojuje na mesencephalon. (6, s. 282) Mesencephalon (střední mozek) směrem k hlavě je spojen s diencephalem a telencephalem, spodní částí navazuje na pons. (6, s. 282) Cerebellum (mozeček) se nachází na dorzální straně mozkového kmene. Mozeček ovlivňuje rovnováhu a vzpřímenou polohu člověka. (6, s. 283 a 285)

#### 1.1.7.3 **Slinné žlázy (glandulae salivariae)**

Slinné žlázy mají funkci vytvářet sliny (salivu) a zvlhčovat tak sliznici. Sliny také pomáhají při polykání potravy. Při léčbě radioterapií však často dochází k zhoršení produkce slin tzv. xerostomii. (4, s. 73) Slinné žlázy můžeme rozdělit na drobné. Ty se nacházejí na sliznici dutiny ústní, v předsíni dutiny, v oblasti jazyka a patra dutiny ústní. V těchto oblastech jsou sliny

vytvářeny neustále. Mezi velké slinné žlázy, které jsou však mimo dutinu ústní jsou příušní žláza glandula parotis, podčelistní žláza glandula submandibularis dále podjazyková žláza (glandula sublingualis). Tyto slinné žlázy produkují sekreci slin jen při podráždění a pomocí vývodů jej vedou do dutiny ústní. (6, s. 150)

Příušní žláza (glandula parotis) se nachází na zadní části tváře a je největší slinnou žlázou. Rozsahem kraniálně je až k arcus zygomaticus a kaudálně až k úhlu mandibuly. Zadní částí se může dotýkat až zevního zvukovodu a chrupavky boltce a dosahovat předního obvodu m. sternocleidomastoideus. Vpředu může dosahovat různé šíře s dosahuje až k m. masseter. (6, s. 150-151)

Podčelistní žláza (glandula submandibularis) je tvarem oválná a nachází se v zadním úseku podčelistní oblasti. Vývod této žlázy ductus submandibularis je spojen s vývodem žlázy podjazykové. (6, s. 151)

Podjazyková žláza (glandula sublingualis) se nachází na svrchní straně m. mylohyoideus pod sliznicí dutiny ústní. (6, s. 151)

### **1.1.8 Definice uzlinových oblastí**

Mízní uzliny krku neboli lymphonodi colli jsou častou oblastí druhotného neboli spádového výskytu nádoru ve formě tzv. uzlinových metastáz. (6)

Mízní (lymfatické) uzliny jsou četné malé orgány sloužící k filtraci lymfy. Jejich průměr je 1-25 mm a počet v těle je přibližně kolem 500. Anatomicky připomíná spleť lymfocytů, makrofágů a dendritických buněk. Nicméně lymfatické uzliny mají význam pro nejrůznější imunitní reakce tak jako odpověď organismu na změny, které mohou být vyvolány infekčním ale i nádorovým bujením. (3, s. 323)

Při definici spádovosti lymfatických uzlin je potřeba určit následující tři termíny: tributární (spádová oblast, regionální uzliny a sentinelová uzlina). Tributární oblast je místem odkud míza přitéká do uzlin. Regionální uzliny jsou místem oblastí uzlin, do nichž je přivedena míza z určené oblasti a anatomické struktury. Posledním termínem je sentinelová uzlina je to první uzlina neboli často nazývána jako první spádová uzlina nebo shluk uzlin pro danou oblast. Právě tato oblast bývá zasažena jako první metastázou. Regionální uzliny můžeme dělit ještě do skupin na základě anatomické či klinické klasifikace. (2, s. 140)

Obecné anatomické názvosloví vychází z Rouvierovy klasifikace krčního lymfatického systému z roku 1938:

1. nodi lymphoidei cervicales anteriores et laterales,
2. nodi lymphoidei cervicales profundi et superficiales,
3. nodi submentales,
4. nodi submandibulares,
5. nodi pretracheales,
6. nodi paratracheales,
7. nodi retropharyngii,
8. nodi juguladigastrici,
9. nodi juguloomohyidei.

(3, s. 324)

### **1.1.9 Klasifikace dle Robbinse**

V roce 1991 byla navržena definice jednotlivých uzlinových oblastí pro potřeby chirurgické disekce lymfatických uzlin (Robbins et al, Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy for Otolaryngology-Head and Neck Surgery) – tzv. Robbinsova klasifikace. Tato známá a běžně užívaná Robbinsova klasifikace dělí krční uzliny do 6 základních skupin na základě peroperačně viditelných hranic, jako jsou jednotlivé svaly, kosti, cévy nervy apod. (Obr.1)

Pro potřeby radiační onkologie byla však tyto doporučení nedostatečná, zvláště s rostoucí nutností přesně definovat jednotlivé uzlinové oblasti na transverzálních CT řezech-díky rozvoji konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou. Několik skupin připravilo svá doporučení pro trojrozměrnou definici (např. bruselská, rotterdamská a další). Existující rozdíly vedly k vypracování konsensuálního doporučení (Gregoire et al), na jehož přípravě se spolupodílely významné skupiny – EORTC, RTOG, NCIC, GORTEC, DAHANCA. Anatomická definice ohraničení jednotlivých lymfatických skupin je uvedena v tabulce 1. (2)

Spádové oblasti pro jednotlivé nádorové lokality jsou zmíněny v tabulce 2.

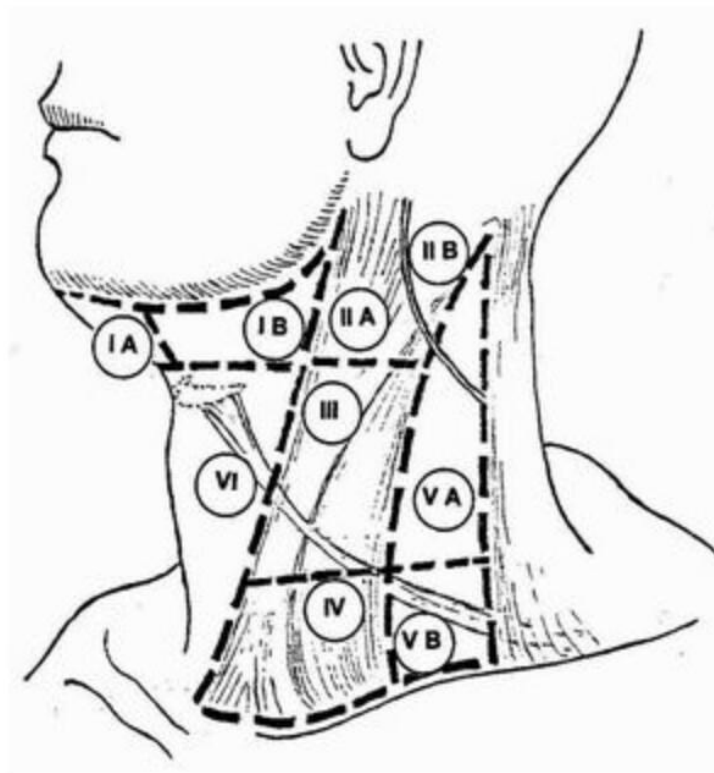
**Tabulka 1 Anatomická definice jednotlivých lymfatických skupin pro nádory hlavy a krku (podle Gregoire et al)**

Skupina	Anatomické hranice					
	Kraniálně	Kaudálně	ventrálně	dorzálně	laterálně	mediálně
Ia	m. geniohyoideus, rovina tečná k dolnímu okraji mandibuly	Rovina tečná k tělu jazyky	Symphysis menti, platysma	Tělo jazyky	Vnitřní okraj přední části m. digastricus	(jedná se o nepárovou skupinu)
Ib	m. mylohyoideus, horní okraj submandibulární žlázy	Rovina procházející střední částí jazyky	Symphysis menti, platysma	Zadní okraj submandibulární žlázy	Dolní/vnitřní okraj mandibuly, platysma, kůže	Zevní okraj přední části m. digastricus
Iia	Kaudální okraj laterálního výběžku C1	Kaudální okraj těla jazyky	Zadní okraj submandibulární žlázy, přední okraj a. carotis int., zadní okraj zadní části m. digastricus	Zadní okraj v. jugularis	Vnitřní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj a. carotis int., paraspinální svaly (m. levator scapulae)
Iib	Kaudální okraj laterálního výběžku C1	Kaudální okraj těla jazyky	Zadní okraj v. jugularis	Zadní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj a. carotis int., paraspinální svaly (m. levator scapulae)
III	Dolní okraj těla jazyky	Dolní okraj prstěncové chrupavky	Zadní/zevní okraj m. sternohyoideus, přední okraj m. sternocleidomastoideus	Zadní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj a. carotis int., paraspinální svaly (m. scalenius)



IV	Dolní okraj prstěncové chrupavky	2cm kraniálně od sternoklavikulárního skloubení	Přední/vnitřní okraj m. sternocleidomastoideus	Zadní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj m. sternocleidomastoideus	Vnitřní okraj a. carotis int., paraspinální svaly (m. scalenius)
V	Horní okraj těla jazyky	CT řez, zachycující příčné krční cévy	Zadní okraj m. sternocleidomastoideus	Přední/zevní okraj m. trapezius	Platysma, kůže	paraspinální svaly (m. levator scapulae, m. splenius capitis)
VI	Dolní okraj těla chrupavky štítné	Manubrium sterni	Kůže, platysma	Mezera mezi tracheou a jícnem (pro pretracheální uzliny – trachea a přední okraj prstěncové chrupavky)	Mediální okraj chrupavky štítné, kůže a přední/mediální okraj m. sternocleidomastoideus	(jedná se o nepárovou skupinu)
RP (retro-faryngeální)	Baze lebni	Horní okraj těla jazyky	Podslizniční fascie faryngu	Prevertebrální svaly (m. longus capitis m. longus colli)	Vnitřní okraj a. carotis int.	Střední čára

(2, s. 24)



Obrázek 1 Rozdělení uzlin dle spádových oblastí

(10)

**Tabulka 2 Lymfatické spádové oblasti podle lokality**

Lymfatická skupina	Spádová oblast
Ia (submentální)	Kůže brady, střední část dolního rtu, špička jazyka, přední část spodiny ústní.
Ib (submandibulární)	Vnitřní oční koutek, dolní část dutiny nosní, tvrdé a měkké patro, maxilární i mandibulární alveoly a dásně, tvář, horní a dolní ret, většina jazyka, submand. Slinná žláza + skupina Ia.
II (horní jugulární)	Většina obličeje, příušní žláza, dutina nosní, farynx, larynx, zevní zvukovod, střední ucho, sublingualní a submand. Slinná žláza + subment, submand. a retrofaryngeální uzliny.
III (střední jugulární)	Orofarynx, hypofarynx, larynx, štítní žláza + skupina II (vč. Ia+Ib) a V, retrofaryngeální a pretracheální uzliny.
IV (dolní jugulární)	Hypofarynx, larynx, štítní žláza + skupina III a V, retrofaryngeální, pretracheální uzliny.
V (zadní krční + occip.)	Kůže v okcipitální a parietální krajině a zadní + laterální části krku, retroaurikulární uzlinová oblast, nasofarynx, orofarynx.
VI (pre-, paratracheální, vč. Prekrikoidní)	Štítná žláza, larynx (hlavně subglotická část), hypofarynx, krční část jícnu.
RF (retrofaryngeální)	Nasofarynx, stěna laryngu, měkké patro + ostatní lymfatické skupiny.

(4, s. 13, 132-133)

## **1.2 Karcinomy hlavy a krku**

### **1.2.1 Základní rozdělení nádorů**

Nádorové onemocnění by se dalo popsat slovy, že jde o „nekontrolovatelné bujení buněk, které se takto chovají díky genetické změně v buňce“. Nádory se dají dělit dle povahy na zhoubné nebo nezahoubné. Nezahoubné nádory rostou expanzivně a nemetastazují. Jejich hlavním rizikem je útisk tkáně nebo nervu a vytvoření projevu bolesti nebo špatného prospívání okolní tkáně nebo orgánů. Zhoubné nádory často prorůstají do okolí tkáně a je možný výskyt druhotného nádoru ve spádových lokalitách daného nádoru. (4)

Nádory by se dále mohl dělit podle své lokalizace do dvou skupin. Na nádor primární a sekundární. Primární nádor postihuje místo, ve kterém se vytvoří nádorová buňka až po určité době dosáhne růstu a určité velikosti. Následně může prorůst do okolí nebo se buňka z nádoru uvolní a mizní cestou přejde do tzv. spádové uzliny. Tento proces označujeme pojmem lymfogenně metastazovat. (4, s. 12)

Předložená práce se zaměřuje na tzv. karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin. Při zasažení krčních uzlin jde o sekundární nádor z nezjištěného nebo zatím neobjeveného primárního nádoru. Přesnou definici můžeme popsat tak jak je uvedeno v Příručce pro praxi: „Histologicky nebo cytologicky prokazatelná metastáza nádoru do krčních uzlin bez nálezu primárního nádoru při systematickém podrobném vyšetření. Nejedná se o karcinom štítné žlázy a lymfomy.“ (5, s. 2)

### **1.2.2 Histopatologické typy nádorů**

U 90 % pacientů dochází k objevení primárního nádorového onemocnění hlavy a krku zbylých procentech pacientů nedojde k nalezení primárního ložiska. Nádorové onemocnění hlavy a krku metastazující do uzlin postihuje nejčastěji dlaždicobuněčný karcinom. Zasahující oblast dýchacích a polykacích cest. (2, s. 46)

Dalšími histopatologickými typy nádoru hlavy a krku mohou být další histopatologické diagnózy: adenokarcinomy, nádory slinných žláz, melanomy, nediferencované karcinomy a malobuněčné karcinomy. (5)

#### **1.2.2.1 Teorie neobjevení primárního nádoru**

Tato teorie nám vysvětluje přítomnost krční metastázy bez přítomnosti primárního nádoru a zahrnuje tři možnosti. První možností je, že primární nádorové ložisko se v těle vyskytuje, ale zatím nebylo objeveno. Druhou možností je, že nádor vznikl, ale byl následně potlačen

imunitním systémem. Nebo třetí možností je, že došlo k malignizaci epiteliální výstelky kongenitální cysty. (5)

### **1.2.3 Epidemiologie**

Nádory hlavy a krku v celosvětovém zastoupení maligních tumorů tvoří 5-6 %. V České Republice je toto zastoupení nižší a dá se vyjádřit 2-3 %. Obecně muži jsou těmito nádory v české populaci postiženi až 4x více než ženy. Tato onemocnění se objevují obvykle v pozdějších letech života, nejčastěji přibližně mezi 55-64 lety. Nádorové postižení krčních uzlin z neznámého primárního zdroje tvoří asi 5 % všech nádorů hlavy a krku. (7, s. 67)

### **1.2.4 Etiologie a patogeneze**

Hlavní příčinou nádorů hlavy a krku je kouření. A to zvláště díky složení tabákových produktů. Druhou příčinou je pak alkohol, i když v tomto případě se nedá přesně říci mechanismus účinku. Alkohol sám o sobě sice stojí za podrážděním sliznice. S velkou pravděpodobností má alkohol význam v kombinaci s kouřením. Při spojení těchto dvou faktorů se výskyt onemocnění zvýší a může dosahovat až 90 %. Celkově by se dalo poznamenat, že nejde tak o koncentraci alkoholu jako spíše o celkové množství. (7)

V posledních letech došlo k nárůstu nádorového onemocnění hlavy a krku v souvislosti s onkogenními viry EBV (virus Epstein-Barrové), přičemž EBV pozitivní nádory bývají typicky v oblasti nosohltanu a v poslední době zejména viru HPV (lidské papilomaviry). Virus HPV se v lidské populaci objevuje poměrně často a však pouze u malé části infikovaných jedinců se karcinom může projevit. Tyto nádory se manifestují až po desítkách let pro infekci virem, přesto proti kouřením způsobených nádorů se objevuje častěji u mladších pacientů, v dobré fyzické kondici a bez závažnějších vedlejších onemocnění, lokalitou pak hlavně v oblasti orofaryngu. (7)

Znalost patogeneze nám může pomoci v upřesňování lokality pro pátrání po primárním nádoru, HPV pozitivní nádory hledáme v oblasti orofaryngu, EBV pozitivní pak v oblasti nosohltanu.

## 1.3 Obecná diagnostika všech nádoru hlavy a krku

### 1.3.1 Úvod

Pacienta často přivede k lékaři až pokročilý příznak nemoci. Prvním signálem, který dovede pacienta k lékaři je často neidentifikovatelná bulka v lokalitě hlavy a krku dalšími signály mohou být např. chrapot, neschopnost polykat nebo bolest při polykání, změna hlasu. U dětí tyto bulky nenesou tak špatnou diagnózu. Většina z těchto novotvarů zmizí sama nebo s pomocí chirurgického zákroku což u dospělého člověka často tak není. V knize krční metastázy se uvádí tak zvané pravidlo sedmi:

- 7 dnů trvající zduření bude pravděpodobně zánětlivá etiologie,
- 7 týdnů trvající zduření bude pravděpodobně podezřelé z nádorového procesu,
- 7 let trvající zduření je zřejmě vrozenou vadou, případně benigní nádorovou lézí.

Další příznaky vedoucí k zvýšení a zhoršení prognózy:

- asymetrické či jednostranné zduření na krku,
- absence lokálních či celkových známek zánětu,
- nebolestivé zduření,
- tužší konzistence lymfatických uzlin,
- velikost lymfatických uzlin nad 15 mm,
- kulatý tvar uzlin,
- zvětšování uzlin.

(2, s. 54 a 58)

Další příznaky mohou být specifické pro různé oblasti primárního nádoru a mohou se od sebe dosti lišit. Pokud by byl primární nádor v oblasti dutiny nosní a nosohltanu mohly by se u pacienta projevit příznaky ucpaní nosu, zapáchající patologické sekrece, opakované krvácení z nosu, zalehnutí ucha a nedoslýchavost. V oblasti primárního nádoru dutiny ústní a orofarynx by mohlo docházet k projevům příznaků již zmíněné poruchy polykání (dysfagie), bolestivého polykání (odynofagie), bolesti ucha (otalgie), zápachu z úst a huhňavosti. Při postihnutí oblasti Hrtan a hypofarynx primárním nádorem by se mohly objevit příznaků jako chrapot, poruchy polykání, bolestivé polykání a dušnost. Pro oblast ucha a spánkové kosti jsou příznaky patologická ušní sekrece, bolest, nedoslýchavost, obrna lícního nervu a závrať (vertigo). V případě štítné žlázy se objevují příznaky bulky na krku, chrapotu, polykací a dýchací

problémy. Jestliže by se primární nádor vyskytoval v lokalitě slinné žlázy pacienta by mohli trápit příznaky zduřeniny na krku, bolesti a obrna lícního nervu. (2, s. 54)

Celkové nespecifické příznaky pro jakékoliv nádorové změny v organismu jsou zvýšená únava, hubnutí, spíše ojediněle horečky a noční pocení. (2, s. 64)

### **1.3.2 Anamnéza**

Prvním krokem k určení správné diagnózy je odebrat od pacienta anamnézu. Která by mohla mít spojitost s hlavní diagnózou. Tedy s diagnózou nádorového onemocnění v krajině hlavy a krku. Nejprve zkoumáme, zdali pacient si nenese genetické predispozice spojené s výskytem nádorového onemocnění u jeho rodiny a blízkých. V osobní anamnéze se často ptáme na kouření a požívání alkoholu, které významně zvedají výskyt onemocnění. Dále na další vlivy, které mohou být užívání léků, ozařování v předešlých letech nebo vystavení se škodlivým vlivům nebo slunečního záření z častého opalování. (2, s. 58)

### **1.3.3 Fyzikální vyšetření**

Následuje poté celkové ORL vyšetření i s pohmatem v oblasti krku, spodiny ústní dále patrových mandlí a jejich lůžek, kořene jazyka. Doplněné o endoskopické vyšetření horních cest dýchacích a polykacích. Důležité je i provedení vyšetření kůže mimo kšticí. (5)

### **1.3.4 Histopatologická diagnostika**

V pátrání po primárním zdroji nádorového onemocnění využíváme mnoho způsobů odběru. Primární volbou je však biopsie tenkou jehlou (FNAB), která odhalí, zda se jedná o zánět nebo nádorové onemocnění zvětšené uzliny. Z odebrané biopsie v případě nádorového onemocnění můžeme stanovit o jaký typ nádoru v uzlině jde. Dalším postupem v pátrání po primárním ložisku nádorového onemocnění je tzv. panendoskopie. Panendoskopie je součástí diagnosticko-terapeutického výkonu při němž dochází k odběru uzliny. Zároveň je potřeba z odebrané uzliny zachovat zmražený vzorek. Panendoskopie se provádí pod celkovou anestezií. Jde o podrobné endoskopické vyšetření všech rizikových oblastí s cílenou biopsií z oblastí nosohltanu, kořene jazyka a hypofaryngu. Vzorek je pak podrobně zkoumán, tak abychom mohli potvrdit nebo vyvrátit primární ložisko v daném místě. Zásady odběru jsou stejné jako při jakémkoliv chirurgickém vstupu. Dbáme na sterilitu a na kvalitu odebraného vzorku tak, aby se vyšetření a kontrola lokality mohla provést co nejkvalitněji. (5) a (2, s. 105-106)

### **1.3.5 Laboratorní vyšetření**

Provádí se cytologické a histologické vyšetření vzorku odebrané pomocí biopsie. Doplnit laboratorní vyšetření můžeme odběrem krve a provedením krevního obrazu, nádorových markerů nebo biochemických látek produkovaných z nádoru. V případě dlaždicobuěčného nádorů můžeme vyšetřit i markery HPV jejich pozitivita poukazuje na orofarynx v případě EBV na nazofarynx. (5)

### **1.3.6 Zobrazovací metody (PET/CT, Ultrazvuk, CT, MR)**

#### **1.3.6.1 PET/CT**

PET/CT vyšetření je velmi používanou metodou, která odhaluje nádorové onemocnění. Využití PET/CT je přínosné z hlediska pátrání po primárním nádorovém onemocnění a zároveň nám dokáže poodkrýt přesnou lokalitu zasaženou v oblasti uzlin. Toto vyšetření spočívá v podání radiofarmaka do těla pacienta. Podávaná látka se nazývá fluoro-deoxy-glukóza ve zkratce FDG. Principem tohoto vyšetření je zobrazení nádoru pomocí glukózy, která je navázaná na radionuklid. Který pak pomocí přístroje PET/CT jsme schopni detekovat. Proto jsme schopni nádor objevit a určit po tzv. Fúzování obrazu do CT přesnou lokalitu místa karcinomu. (2, s. 74-76)

#### **1.3.6.2 Ultrazvuk**

Ultrazvukové vyšetření není pro pacienta nikterak náročné a není potřeba příprava k vyšetření. Pacient si sebou přináší jen ručník na otření. Vyšetření pomocí ultrazvuku je prováděno v leže. Pro personál platí, že o tomto vyšetření je velmi potřebné provést zápis. Důležitou roli zde hraje zkušenost lékaře, který správně provede vyšetření, které je dobře zaznamenáno a je pak možné z něj vycházet. (2, s. 62)

#### **1.3.6.3 Výpočetní tomografie (CT)**

Pacient přichází na vyšetření pomocí výpočetní tomografie přesněji na vyšetření CT hlavy s kontrastem. Které dokáže odkrýt různé a skryté informace. Oproti klasickému rentgenovému vyšetření, kde výsledný je jen jeden obrázek u CT je výsledkem mnoho snímků a pomocí výpočetní techniky je z nich vytvořen 3D obraz ve stupních šedi. Nevýhodou tohoto vyšetření je radiační zátěž. Pacient na vyšetření přichází nalačno. Poté by měl pacient podepsat informovaný souhlas s vyšetřením a s podáním jodové kontrastní látky do těla. Dále je pacient informován, aby podobně jako u rentgenového vyšetření si odložil vše kovové z oblasti hlavy a krku. Tedy všechny ozdoby v podobě např. náušnic, řetízků atd. Poté je pacient položen na CT lůžko. Hlavu pacienta srovná radiologický personál a zafixuje ji tak, aby s hlavou pacient nemohl při



vyšetření pohybovat. Poté se sjede tzv. toposcán na určení rozsahu. Pacientovi je napíchnut žilní vstup, kvůli kontrastní látce. Provedena zkouška tlakové pumpy zdali je žilní vstup průchodný. A poté se může přistoupit k samotnému CT. Kontrastní látka je spuštěna a po naplnění bolus trackingu je spuštěné CT. Pacient může při kontrastní látce pociťovat nucení na močení nebo pocit tepla po celém těle. Tyto pocity však velmi rychle odeznívají. Díky využití kontrastní látky je zobrazovací metoda přehlednější a platnější. (15)

#### 1.3.6.4 Magnetická rezonance (MRI)

Výhodou magnetické rezonance je nulová radiační zátěž. Další výhodou oproti CT přístroje je neobjevení artefaktů při zubních náhradách a různých zubních pastách pro zacelení zubů. A také detailnější zobrazení struktur uzlin a tkání. Toto vyšetření spočívá na složitém principu základem je však přítomnosti vodíku v lidském těle. Pacient před samotným vyšetřením na MRI podepíše informovaný souhlas, že nemá v těle kovový cizorodý materiál, kardiostimulátor, inzulinovou pumpu. Pokud by pacient jednu z těchto věcí měl v těle vyšetření pomocí magnetické rezonance by bylo kontraindikováno. Vyšetření je možné, pokud pacient sice v těle má např. svorky, dlahy, a kloubní náhrady, ale ty to zákroky mu byli provedeny více jak před 6 týdny. Pokud pacient splňuje tyto kritéria může si odložit v kabině především kovové věci z celého těla jako je např. piercing, šperky apod. Na sobě si ponechá jen spodní prádlo. Poté je pacient položen na stůl MRI a zavezen do tunelu. Pacient má na uších sluchátka pomocí kterými komunikuje s personálem. (2, s. 70) a (16)

## **1.4 Klasifikace**

### **1.4.1 Typ nádoru**

Z hlediska dalšího postupu po zjištění nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku je rozhodnout, jak postupovat při jeho léčení. Hodnotí se tzv. staging jinak řečeno anatomický rozsah nádoru. K tomuto hodnocení se využívá TNM klasifikace. (4)

### **1.4.2 TNM klasifikace**

TNM klasifikace je celosvětově uznávanou klasifikací. Základem TNM klasifikace je určení rozsahu primárního nádoru označené znakem T. Dále zasažení uzlin N a vznik metastáz M. (4)

#### **1.4.2.1 Vznik**

System TNM vznikl mezi 40. a 50 lety 20.st. Klasifikace byla zveřejněna evropskou organizací IUCC nebo International Union Against Cancer a je totožná s klasifikací AJCC (American Joint Committee on Cancer). Klasifikace prochází neustálou úpravou odborníků. Tak aby byla neustále aktuální. (1)

#### **1.4.2.2 Vysvětlení**

Dalo by se říci, že TNM klasifikace v léčbě striktně vymezuje každou kategorii pod značkami T (tumor), N (noduli), M (metastases). Dále se k této značce přidělí číslo, které značí rozsah. Čísla jsou od I-IV. Speciální označení má karcinom in situ a označujeme jej zkratkou (TIS). (4, s. 12-13)

#### **1.4.2.3 TNM klasifikace formy**

TNM klasifikace se dá dělit podle formy na klinickou a patologickou. (4, s. 13)

#### **1.4.2.4 Klinická klasifikace**

Klinická klasifikace se odvozuje od získaných výsledků před samotným začátkem léčby. Zhodnocují se výsledky klinického vyšetření, zobrazovacích metod, endoskopií nebo diagnostickým chirurgickým zákrokem, kdy dojde k biopsii nebo excizi. (4, s.13)

#### **1.4.2.5 Patologická klasifikace**

Tato klasifikace se odvozuje ze získaných výsledků po chirurgickém zákroku s kurativním záměrem a po patologickém prozkoumání. Je-li odstraněn primární nádor, hodnotí se jeho skutečná velikost a prorůstání do okolní tkáně a v případě lymfatických uzlin se hodnotí jejich skutečné postižení, které nemusí být na zobrazovacích metodách odhalitelné.

Kromě patologického stagingu nás patolog informuje i o vlastním histologickém typu nádoru a přítomnosti možných rizikových faktorů: stupeň dediferenciace karcinomu – grading, přítomnost prorůstání do krevních a lymfatických cév (angioinvaze, lymfangioinvaze), perineurální šíření, virová etiologie (průkaz HPV přímo, ev. nepřímo pomocí proteinu p16, průkaz EBV), ale také o radikalitě chirurgické výkonu ve smyslu negativity resekčních okrajů (R0 – negativní resekční okraje, R1 – nádor mikroskopicky dosahoval k okraji řezu, R2 resekce – chirurg je si vědom ponechání části nádoru nebo je chirurgický řez veden prokazatelně nádorem). (4, s 13)

## **1.5 Léčebná doporučení pro karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin**

### **1.5.1 Strategie léčby**

Léčebný program zahrnující v případě operability krčních uzlin chirurgický výkon v celkové anestezii - krční disekci, v sobě obvykle zahrnuje ještě dokončení části diagnostické, tj. endoskopické vyšetření v anestézii, kdy je prováděn v případě dlaždicobuněčného karcinomu odběr biopsií z jednotlivých ORL lokalit - nazofaryngu, kořene jazyka a pyrifonního sinu, a navíc stejnostrannou tonsilektomii. V případě adenokarcinomu je doporučována stejnostranná parotidektomie, zvláště při postižení horních krčních uzlin. Po provedení krční disekce je obvykle zvažována pooperační radioterapie nebo chemoradioterapie. Alternativou krční disekce je radikální radioterapie nebo chemoradioterapie. (2)

U časných postižení (N1) jsou srovnatelné výsledky chirurgického přístupu i radioterapie. Není zcela vysvětlitelný důvod, ale při pečlivém sledování dochází k manifestaci primárního tumoru pouze ve 20 % případů. U uzlinového postižení N2-3 bývá preferována kombinace disekce uzlin, po které následuje pooperační radioterapie. Doporučeno je ozařovat, kromě oboustranných krčních uzlin, oblasti nazofaryngu, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu. Oblast dutiny ústní je doporučováno do objemu zahrnout v případě, že jsou postižené submandibulární uzliny, jinak je možné tuto oblast šetřit. Kombinace chemoterapie a radioterapie je indikována obvykle v rámci primární kurativní nechirurgické léčby nebo v adjuvantní indikaci při extrakapsulárním šíření nádoru mimo lymfatickou uzlinu, případně jsou-li přítomny další rizikové faktory. (2)

Bohužel však jsou případy, kdy chirurgickou metodu využít nemůžeme a jedná se o tzv. inoperabilní uzlinový nález. Operace nemůže být provedena často díky velkému rozsahu nádoru nebo špatnému prospěchu pacienta. V těchto případech by se volil postup léčby pomocí „radioterapie krčních uzlin a oblasti předpokládaného primárního nádoru s navýšením dávky na klinicky jednoznačné nádorové postižení.“ (5, s. 6)

### **1.5.2 Chirurgická léčba**

Primární volbou pokud tomu je možné je chirurgický zákrok. Chirurgická léčba má při diagnóze nádoru hlavy a krku z neznámého původu velkou roli. A to jak při objevení samotného primární ložiska, kdybychom následně postupovali vzhledem k němu. Tak i v případě, kdy však primární nádor nebyl objeven a postup léčby tak směřuje k sekundární metastáze. K odstranění postižené uzliny dochází, až po provedení všech diagnostických vyšetření, které mají nalézt primární

nádor. A však pokud se rozhodneme odstranit ložisko metastázy měla by být vždy možnost vyšetřit v průběhu operace zmražený vzorek a možnost dokončit operaci při jednom výkonu. Samotné následky odstranění metastazující uzliny nenaznačují, že by její odstranění nějak zvyšovalo úmrtnost. Zdali po ní pokračuje další následná léčba uzlin. A však tímto rozhodnutím oddálíme vypátrání primárního nádoru. (2, s. 58)

Základním postupem při chirurgickém řešení je radikální bloková krční disekce, která spočívá v odstranění lymfatické části, podle již dříve zmíněného dělení I-IV. Zpravidla odebíráme zasaženou část. Pokud je postihnuta uzlina jen jednostranně, provádí se jednostranná bloková disekce. Avšak pokud se ložisko nádorů objevuje i na druhé straně prostupujeme oboustrannou blokovou disekcí. V tomto případě by se mohl primární nádor vyskytovat v oblastech kořene jazyka a nosohltanu. Následně je chirurgické řešení doprovázeno tonzilektomií. Opět buďto jednostrannou nebo oboustrannou. Tento další zákrok má velmi pozitivní vliv na dva aspekty, které jsou zmíněné v knize Krční metastázy, a to na objevení primárního nádoru a na celkový léčebný efekt. (2, s. 251)

#### 1.5.2.1 Radikální bloková krční disekce

Tato metoda se poprvé využila v 19 st. Za objevitele se udává Crile a ač nešlo přímo o zákrok, který známe dnes, tedy o radikální krční disekci, jako spíše o odnětí zasažených uzlin. Další ovlivnění přišlo ve 40 letech 20 st. O které se zasloužil Martin. Šlo o provedení zákroku tak jak se již provádí nyní. Zmínit můžeme i snahu zmírnit komplikace se zákrokem spojených. O to se zasloužil Suárez v 50 letech. Přímou však selektivní bloková disekce vzniká v 60 letech 20 st. (2, s. 132-133)

#### 1.5.2.2 Dělení krčních disekcí

Postup disekcí se bohužel vlivem zdokonalování a vylepšování s ohledem např. na radiochemoterapii a biologickou léčbu začal stěžovat. Jednotlivé zákroky se začaly rozcházet jen v drobnostech. Proto se v dnešní době používá název selektivní disekce neboli rozšířená. I když snaha všech chtěla vytvořit spíše jednoduché dělení, proto aby všichni odborníci, kteří se podíleli na samotném zákroku mohli podle přesně daného dělení postupovat a nebylo by pochyb o chybném postupu. (2, s. 135)

Naštěstí samotné dělení prošlo vlivem dalších postupů dosti úpravami. Současné dělení krčních disekcí se řídí podle Ferlita z roku 2011. Tímto rozdělením šlo o snahu vyslyšet prosbu o vytvoření přehledného postupu. Jednotlivou klasifikaci dělení uzlin převzal už od předešle zmíněného Robinsona z roku 2008. (2, s. 137)

Ferlitova tabulka vychází ze tří principů. Prvním z principů je značka ND neboli krční disekce. Dále písmenem R(vprávo) a L(vlevo) stranové označení disekce pokud je provedena oboustranně je vyznačena každá strana písmenem zvlášť. Druhým principem tabulky je rozdělení dle oblastí uzlin římskými číslicemi I-VII a to ve vzestupném pořadí. V místech I, II, V je navíc nutné uvést písmeny A, B podoblast. Pokud nebyla odebrána celá oblast. Třetí částí jsou zahrnuty odebrané nelymfatické struktury, které mají speciální symboly. (2. s.137)

**Tabulka 3 Ferlitovo dělení z knihy Krční metastázy**

Ferlitova tabulka
ND (I-V, SCM, UV, CN, XI)
ND (I-V, SCM, UV, CN, XI, CN, XII)
ND I-V, SCM, UV)
ND (II-IV)
ND (II-IV, VI)
ND (II-IV, SCM)
ND (I-III)
ND (I-III, SCM, UV, CN XI)
ND (II, III)
ND (IIA, III)
ND (VI)
ND (VI, VII)

(2, s. 137).

Použité zkratky:

ND – krční disekce, SCM – m. sternocleidomastoideus, UV – v. jugularis interna, CN XII – n. hypoglossus, CN XI, SAN – n.accessorius (spinal accesory nerve)

### 1.5.2.3 Komplikace po krční disekci

Komplikace jsou stejné jako při každé operaci. Jde o zásah do těla. Tedy, hrozí riziko infekce, které pak narůstá s rozsahem a závažností.

### 1.5.2.4 Prognóza chirurgického řešení

Celkově by se dalo říci, že při diagnóze nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku z neznámého primárního nádoru s výskytem metastáz je prognóza výsledků tohoto zákroku o polovinu menší než v případě jen primárního ložiska. (2, s. 135)

### **1.5.3 Radioterapie**

Při diagnóze nádorového onemocnění v lokalitě hlavy a krku bez primárního tumoru se další možností nabízí radioterapie. Podobně jako při chirurgické léčbě je i v případě radioterapie dost otázek ohledně postupu a využití právě tohoto způsobu léčby. Jelikož v místě ozařování je mnoho senzitivních struktur a navíc nevíme přesnou lokalizaci nádoru. A proto ozařujeme oblast hlavy a krku ve velkém rozsahu se snahou chránit citlivé struktury a nebo části, kde předpoklad vzniku nádorového onemocnění nepředpokládáme. Zpravidla se pak ozařují krční uzliny oboustranně. Radioterapie jako taková snižuje možnosti místního vzniku v uzlinách a opětovného znovu navracení nádoru. Využití proto nachází jak v samostatném postupu léčby, tak i ve využití následného uplatnění po léčbě chirurgické. V dřívějších dobách se však o radioterapii dosti přemýšlelo, zdali ji v tomto směru využít. Jelikož docházelo k častým postižením v okolní tkáni. To s příchodem IMRT neboli radioterapie s modulovanou intenzitou se výrazně snížilo. (2, s. 251-252)

#### **1.5.3.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)**

IMRT je technika využívající modulovaného svazku pomocí jednotlivých lamel, které jsou ovládány elektronicky a tím tak velmi dobře chrání okolní zdravou tkáň. (2, s. 197)

#### **1.5.3.2 Radioterapie řízená obrazem (IGRT)**

IGRT je to technika využívající kontrolu polohy pacienta pomocí skiagrafičtých snímků nebo CT a tím tak pacienta dokážeme srovnat, aby záření šlo opravdu do místa předem naplánovaných lokalit. (2, s. 196)

#### **1.5.3.3 Adjuvantní radioterapie**

Jde o následné pooperační ozařování v místě operace. Adjuvantní radioterapie se využívá při diagnóze nádoru hlavy a krku z neznámého primárního zdroje po krční disekci. Jde o ozařování místa sekundární metastázy v uzlinách. Aby došlo k snížení znovu objevení nádorového onemocnění. (4, s. 134)

### **1.5.4 Protinádorové farmakoterapie**

#### **1.5.4.1 Chemoterapie**

Chemoterapie je léčbou, kdy pomocí cytostatik s cytotoxickým účinkem dochází k usmrcování buněk. Především rychle dělících. Tohoto hlavně využíváme u buněk nádorových, které se rychle a nekontrolovatelně dělí. Avšak cytostatika nedokáží rozeznat buňky nádorové od buněk zdravých. Proto dochází k usmrcení i části zdravých buněk. Cytostatika se podávají nejběžněji

intravenózně pomocí infuze. Další možnost je například pomocí tablet nebo podání přímo do oblasti nádoru. (4, s. 16)

Při diagnóze nádoru hlavy a krku z neznámého primárního zdroje je přínosem tzv. konkomitantní chemoterapie, ta nachází uplatnění u rozsáhlejšího nádorového onemocnění. Oproti podání jen samostatných cytostatik je v tomto ohledu kvalitnější. Jelikož dochází využití radioterapie s cisplatinou. Podává se 100mg/m<sup>2</sup> intra venózně 1x během 3 týdnů nebo jen 40mg/m<sup>2</sup> týdně jak je uvedeno v knize *Základy radiační onkologie*. (4, s. 134)

#### 1.5.4.2 Biologická léčba

Biologická léčba používá omezující funkce ovlivňující metabolismus. Dalo by se říci, že se přesně naváže na aktivní část nádorové buňky a ovlivní její funkce. Nejvíce se v praxi využívá cetuximab. Cetuximab po aplikaci se napojí na epidermální růstový faktor neboli EGFR. Poté dojde k zastavení a pozměnění signální dráhy. To vše se promítne na postupu buněčného cyklu, který ve finále vede k cytotoxicitě. A proto můžeme využít radiační léčbu. (4, s. 31) Pro karcinom z neznámého primárního zdroje se metodou zdá být i využití konkomitantní radioterapie s aplikací právě zmíněného cetuximabu. (4, s. 134)

#### 1.5.5 Protonová léčba

Protonová léčba je v posledních letech novou a moderní alternativou. Proto se v souvislosti s diagnózou karcinomu z neznámého primárního zdroje s postižením uzlin můžeme o ní zmínit. Jde o techniku, která oproti normální radioterapii, která využívá fotony, využívá k ozařování protony. Princip protonové terapie má jisté výhody oproti klasickému ozařování a to především v bragově vrcholu. Jelikož ozařovaná lokalita v protonové léčbě může dostat vyšší dávku na předem naplánovanou lokalitu, jelikož dávka poté co dosáhne maxima v určité vzdálenosti klesne na nulu. Tedy pokud naplánovanou ozařovanou lokalitu ozáříme protony dosáhneme skoro nulové nebo velmi nízké radiační dávky za ozařovanou lokalitou. Teoretickou výhodou je tak snížení rizika vzniku nežádoucích účinků po léčbě. V praxi se tato metoda u této diagnózy moc nepoužívá zejména kvůli neznalosti lokality primárního tumoru (není jasné, jaká oblast by se měla šetřit) proto je zde spíše zmíněná jako alternativa k této diagnóze. (13)

#### 1.5.6 Prognóza

Celkově by se dalo shrnout, že úspěšnost léčby je, jak uvádí kniha *krční metastázy*, je od 29 % až k 89 %, při normálních hodnotách je úspěšnost 40-50 %. Důležitým aspektem je určité včasné podchycení, jelikož při větším rozsahu je již rozsev metastáz velký a tím klesá i délka přežití. Můžeme si to ukázat na příkladu z knihy *krční metastázy na pětiletém přežití N*. Při N1



za dobu 5 let je tomu 90-100 %. U N2 je tomu o polovinu méně a to 50 %. U N3 už je to téměř 0 %. Další prognózu určuje věk a stav. Dále kouření nebo alkoholismus. Zhoršujícím prognostickým faktem je i výskyt typu dlaždicobuněčného karcinomu s metastázami oproti nediferencovaného karcinomu s metastázami, který má lepší léčebné výsledky. Dalším faktorem je i to, jestli se primární nádor objeví či ne. Pokud ano je pokles přežití jen na 22 % a pokud se primární nádor nenajde je pětileté přežití na 52 %. V shrnutí je prognóza vyléčení lepší při neobjevení primárního nádoru. (2, s. 252)

## **1.6 Postavení radioterapie v léčbě karcinomu z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin**

### **1.6.1 Význam radioterapie**

Radioterapie hraje významnou roli v léčbě této diagnózy. Celkově se nejvíce aplikuje při léčbě metastáz v oblasti krčních uzlin při neznámém primárním nádoru chirurgický zákrok s následnou podpůrnou léčbou, kterou tvoří právě radioterapie a však v nižších stádiích léčby může jít jen o samotnou radioterapii s následným sledováním. Radioterapie se využívá především kvůli významnému pozitivnímu vlivu objevení primárního nádoru. Primární nádor se v době sledování objevuje jen u 3 % ozářených zatím co u neozářených pacientů se primární nádor objevuje v 30 %. (2, s. 250 a 253)

### **1.6.2 Plánování a aplikace radioterapie**

Při plánování si především v tomto ohledu musíme brát velký zřetel na lokalitu předpokládaného primárního karcinomu a oblast zasažených krčních uzlin. Jelikož v okolí je velmi mnoho senzitivní zdravé tkáně, která by mohla být zasažena, proto se pacientovi vyrábí při prvním plánování termoplastická maska. Ta pacienta zafixuje v ozařovací poloze, kterou bude mít po dobu celého ozařovacího plánu, který je schválen lékařem a naplánován radiofyzikem. (2, s. 195-196)

Pacient přichází na radioterapeutické pracoviště již poučený od svého lékaře. Odstrojí si do půl těla a sundá obuv v kabině. Vyndá zubní náhradu a brýle, paruku nebo náušnice. Poté si lehne na rozložený ručník pod hlavou bude mít podložku, kterou lékař či asistent vybere podle anatomie pacienta a pohodlí při ozařování. Poté co je pacient takto připraven, vyndá asistent z vodní lázně termoplastickou masku, která je předem nahřátá a připravena k použití. Radiologický asistent ji tedy vyndá a vyčká až horká maska trochu zchladne. Pak co maska dostatečně zchladne, aby neškodila pacientovi, je přiložena na hlavu a vytvarována podle tvaru hlavy. Pozor si radiologický asistent a lékař musí dát na to, aby pacient mohl dobře dýchat, ale zároveň, aby bylo dosaženo optimální fixace i pohodlí. Když maska zchladne a vytvrdne je pacientovi sundána a za chvíli znovu nasazena. Takto je zkontrolováno dobré vytvarování. Ve fixační masce je pak provedeno plánovací CT, ze kterého bude lékař a fyzik vycházet. (2, s. 195-196)

Mezi tím lékař s fyzikem zakreslí objemy.

### 1.6.2.1 Cílové objemy:

GTV (gross tumor volume) - Je vlastní nádorový objem viditelný na plánovacím CT. V případě postižení lymfatických uzlin z neznámého primárního zdroje je GTV většinou zakreslováno jen jako postižené uzliny, které nebyly primárně operovány. (8, s. 10)

CTV (klinický cílový objem) - Jde o GTV s lemem zahrnující možné mikroskopické šíření v okolí nádoru a oblast možného výskytu metastáz v lymfatických uzlinách a ve spádových lokalitách. V případě postižení lymfatických uzlin z neznámého primárního zdroje CTV zahrnuje oblasti uzlin s možným mikroskopickým postižením nádoru, ale také oblasti možného primárního nádoru. (8, s.10)

PTV (Plánovací cílový objem) - Jde o objem, který obsahuje CTV a lem pro nepřesnosti nastavení. (8, s. 10)

#### 1.6.2.1.1 Kritické (rizikové) orgány a jejich toleranční dávky při standardní frakcionaci

Mozek:

- $D_{max} \leq 60$  Gy (< 3% symptomatické nekrózy),  $D_{max} \leq 72$  Gy (5% riziko symptomatické nekrózy),
- $D_{max} \leq 90$  Gy (10% riziko symptomatické nekrózy).

Mozkový kmen:

- celý objem  $D_{max} < 54$  Gy, 1 – 10cm<sup>3</sup> 59 Gy.

Mícha:

- $D_{max} < 50$ Gy (riziko myelopatie 0,2%).

Optický nerv/chiasma:

- $D_{max} < 55$  Gy (riziko neuropatie < 3%),
- $D_{max} = 55 - 60$  Gy (3 – 7% riziko neuropatie).

Sítnice:

- $D_{max} < 50$  Gy Oční čočka:  $D_{max} < 7$  Gy.

Cochlea:

- $D_{mean} \leq 45$  Gy.

Parotis (bilat):

- $D_{\text{mean}} < 25\text{Gy}$ ,

(11, s. 148)

### 1.6.2.2 Frakcionace

Nejčastěji se využívá normo frakcionace, tedy ozařování 5x do týdne s dávkou 2 Gy na jedno ozaření. Touto frakcionací se snižují a omezují možná rizika akutních a pozdních nežádoucích změn. Při jednostranném postižení se z pravidla ozařuje strana 60 Gy v 30 frakcích. Léčebné neboli kurativní ozařování se volí do maximální dávky 70 Gy. Dále u viditelného nádorového onemocnění po chirurgickém zákroku se září 60-66 Gy na oblast ozařovaného zájmu v případě, kdy neznáme přesnou lokalitu primárního nádoru můžeme oblast zářit subklinicky s vyšším nebo s nižším rizikem Oblast s vyšším rizikem ozařujeme 60 Gy oproti oblasti s nižším rizikem tu záříme do 50 Gy. (2, s. 200)

### 1.6.2.3 Užití technik radioterapie

Ještě před 15 lety byla nejčastěji používanou technikou konvenční radioterapie technika postupného zmenšování polí, kdy celá oblast krku, tedy oblast možného primárního nádoru a oboustranných krčních uzlin, byla ozařována ze dvou protilehlých bočních polí do dávky 40-44 Gy. Aby se nepřesáhla toleranční dávka na krční míchu (TD 5/5: 45-50 Gy), byla po dosažení uvedené dávky boční pole stažena před míchu a pro navýšení dávky na oblast zadních krčních uzlin byla indikována boční elektronová pole (obvykle energie 9 MeV). Pro případné navýšení dávky na oblast primárního tumoru a postižených uzlin lze užít opět dvou bočních polí mimo míchu, v případě lateralizovaných tumorů lze směry polí volit individuálně. Pro boost v oblasti krčních uzlin se indikovala často elektronová pole. Pro ozařování nadklíčkových uzlin se užívalo jedno samostatné přední pole. (2, s. 197-198)

Dnes je naprostým standardem pro ozařování nádorů v oblasti hlavy a krku metoda IMRT, jejíž výhodou je proti konvenční a konformní radioterapii lepší šetření zdravých tkání v oblasti konvexit i konkavit cílového objemu, tj. včetně mozku a míchy jako klasických rizikových orgánů, ale i průušních slinných žláz, jejichž šetření je spojeno se snížením rizika pozdní xerostomie. Výhodou IMRT je i možnost tzv. simultánního integrovaného boostu. (2, s. 197-198)

### **1.6.2.3.1 Simultánní integrovaný boost**

U tohoto využití metoda IMRT může úplně vynechat zmenšování objemu „Principem SIB je navýšení jednotlivé i celkové dávky v podobjemu s nejvyšším rizikem recidivy.“ Takto může dojít k navýšení dávky ve více malých objemech v různých částech krku. Jelikož ona dokáže cíleně zářit i do malých a drobných lokalit. (2, s. 198)

### **1.6.3 Komplikace radioterapie u nádorů hlavy a krku**

Radioterapie sebou bohužel přináší další rizika. A to vzhledem ke své agresivitě, kterou v léčbě s nádorovými onemocněními využíváme. Nežádoucí účinky ozařování souvisejí úměrně s dávkou, ozářeným objemem, technikou a druhem záření. (4, s. 71)

Dělit reakce na ozařování můžeme na systémové a lokální.

#### **1.6.3.1 Systémové**

Velmi často se objevují při ozáření velkých rozsahů. A projevují se únavou, nechutenstvím, nevolností až zvracením nebo psychickými změnami. Tyto změny jsou však dosti nespecifické a jejich přesný vznik není znám. Dalo by se však shrnout, že se jedná o postradiační syndrom závislý na dávce. (4, s. 69)

#### **1.6.3.2 Lokální**

Tyto komplikace se váží jen na místo ozařování např. erytém kůže nebo alopecie. (4)

##### **1.6.3.2.1 Alopecie**

Během radioterapie v oblasti hlavy a krku často vzniká tzv. alopecie neboli vypadávání vlasů ta může mít jen dočasné následky nebo následky trvalé. K opětovnému růstu vlasů dochází za 1-3 měsíce po posledním ozáření a však začátek růstu je individuální. Překročili-li dávka ozáření dávku 30 Gy, může být alopecie ireverzibilní. (4 s. 72)

#### **1.6.3.3 Akutní radiační reakce**

Akutní reakce organismu vznikají již při ozařování nastupují dle dávky rychleji a většinou vymizí do několika týdnů po ukončení ozáření. A však jsou jasně definovatelné, jelikož mají prahovou dávku. Zasaženy jsou především rychle dělící buňky. (4, s. 69)

#### **1.6.3.4 Pozdní radiační reakce**

Tyto změny se objevují až po delší době v řádech měsíců, let. Postižené jsou buňky s pomalým obratem buněk např. kostí či svalů. K pochopení pozdní reakce musíme znát to, že i v těchto buňkách máme buňky kmenové, které jsou zasaženy již v průběhu ozáření jak tomu je u akutní radiační reakce a však jsou tam ještě buňky zralé. Avšak díky dlouhému buněčnému cyklu se změny ukáží až když se buňka chce dělit. Proto se změna projeví až po měsících, letech. Změny jsou různé např. atrofie, fibrózy, nekrózy. Avšak chronické změny jsou již nevratné. Stejně jak u akutních reakcí mají pozdní radiační reakce prahovou dávku. (4, s. 69)

#### 1.6.3.5 **Velmi pozdní změny**

Vznikají až velmi dlouhou dobu po ozáření v rámci několika let. A vznikají díky změnami jinak řečeno mutacemi po ozáření. Rizikem ovšem je že tyto změny se projevují i v dalším genetickém přenosu a tím je zasažena i další generace. Mohou se začít objevovat např. vrozené vývojové vady. Těmto změnám vzniká často při ozáření v nízkém věku. Proto bychom měli ozáření v nízkém věku, kdy dochází k vývoji orgánů velmi zvažovat. (4, s. 70)

#### 1.6.3.6 **Kožní reakce**

Nejčastější komplikací je postižení kůže s toleranční dávkou 30-40 Gy. Často pak dochází k radiodermatitidě. (4) Významný negativním faktorem je kombinace léčby a to díky cytostatikům, které navýší citlivost ozářené pokožky. (14)

#### 1.6.3.7 **Akutní dermatitida**

Reakce kůže vzniká kolem druhého a třetího týdne při léčbě, kdy dojde k snížení bazálních buněk. Maximum přichází týden po ukončení léčby ozáření. V tuto dobu je nejnížší pokles bazálních buněk. K hojení pak nastává zhruba 4-6 týden po ozařování. (4)

##### 1.6.3.7.1 **Stupně kožní reakce:**

1. erytém – vzniká do 1-3 týdne – pokožka je začervenalá dochází k zadržení krve a překrvení daného místa, deepitelizaci (suchá deskvamace),
2. vlhká deskvamace-objevuje se mokvání místa až vznik puchýř,
3. ulcerace (zvrhedovatění) - vzniká jen výjimečně. (4)

Místní přeměny velmi obvykle doprovází bolest daného místa, svědění nebo větší citlivost. Často tyto komplikace vznikají, jak již bylo zmíněno v kombinaci radioterapie s chemoterapií. (4, s. 72)

#### 1.6.3.8 **Chronická radiodermatitida**

Tyto obtíže vznikají v rádech měsíců a let po daném ozařování. K chronickým obtížím po změnách s ozáření spojených vzniká atrofie kůže, sklerotizace podkožního vaziva, epilaci, poškození adnex, poškození mikrovaskulatury, změna pigmentace (zvýšení nebo naopak snížení). Vznik fibrózy a změna elasticity pokožky. Kůže bývá suchá a šupinatá. Dalším rizikem je pak vážné onemocnění v podobě chronického vředu. (4, s. 72)

### **1.6.3.9 Reakce sliznice**

Sliznice by se měla pohybovat v toleranci ozáření, jelikož toleranční dávka je 65-77 Gy a maximální kurativní ozáření je do 70 Gy. A však pokaždé vznikne nějaký typ mukozitidy (zánětlivé postižení sliznice). Komplikace vždy vychází z ozařovaného rozsahu. Další komplikací je pak po ozáření zhoršená tvorba slin (xerostomie) a proto postiženého pak trápí sucho v ústech a to dočasně nebo až chronicky. Tyto potíže vznikají již v začátcích léčby a mohou trvat až měsíce po léčbě a mohou tak velmi omezovat ozářeného a to jak v mluvení tak v polykání. (4, s. 73)

### **1.6.3.10 Další komplikace**

Další komplikací může být i neprospěch pacienta, který může být spojen s nemožností stravování. Dalším problémem může být vdechování potravy či dosti významná bolest, kterou může trpět. Proto se často přistupuje k zavedení nějaké formy náhradní výživy. Pokud pacient nemůže přijímat potravu ústy. Dojde k zavedení perkutánní endoskopické sondy. Pacient pak může takto přijímat potravu. (2, s. 268)

#### **1.6.3.10.1 Perkutánní endoskopická sonda (PEG)**

Tato sonda je při problematice v oblasti hlavy a krku nejlepší volbou. Jelikož u nasojejunální a nasogastické sondě musíme počítat s polykáním pacienta a může dojít k oslabení polykacího reflexu. Perkutánní endoskopická sonda ve zkratce PEG je zaváděna v případech kdy pacient nemůže přijímat potravu déle než 4-6 týdnů. PEG je nevelká sonda, která je vedena přes kůži břicha do žaludku. Je dlouhá přibližně 2-3 cm s ohledem na množství podkožního tuku. Místo zákroku se zhojí přibližně do 12 hodin. Nejprve pacient dostává výživu po malých objemech (50-100 ml). Postupně se toto množství zvyšuje na maximum 8x denně 300 ml. (19)

#### **1.6.3.10.2 Nasojejunální sonda**

Taktéž jde o způsob výživy při neprospěchu pacienta. Tato sonda se zavádí při výrazném neprospěchu pacienta, který nebude moci přijímat potravu minimálně 3 dny. Tato sonda ze silikonu je zavedena přes dutinu ústní až do tenkého střeva a poté je vyvedena přes nos. (18)

#### **1.6.3.10.3 Nasogastrická sonda**

Tento typ je spíše pro krátkodobé dietní omezení. Jde o silikonovou trubičku, která je přes nos vedena do nosohltanu. Tato sonda však působí na krk a zeslabuje polykací reflex. (17)



## 2 Výzkumná část

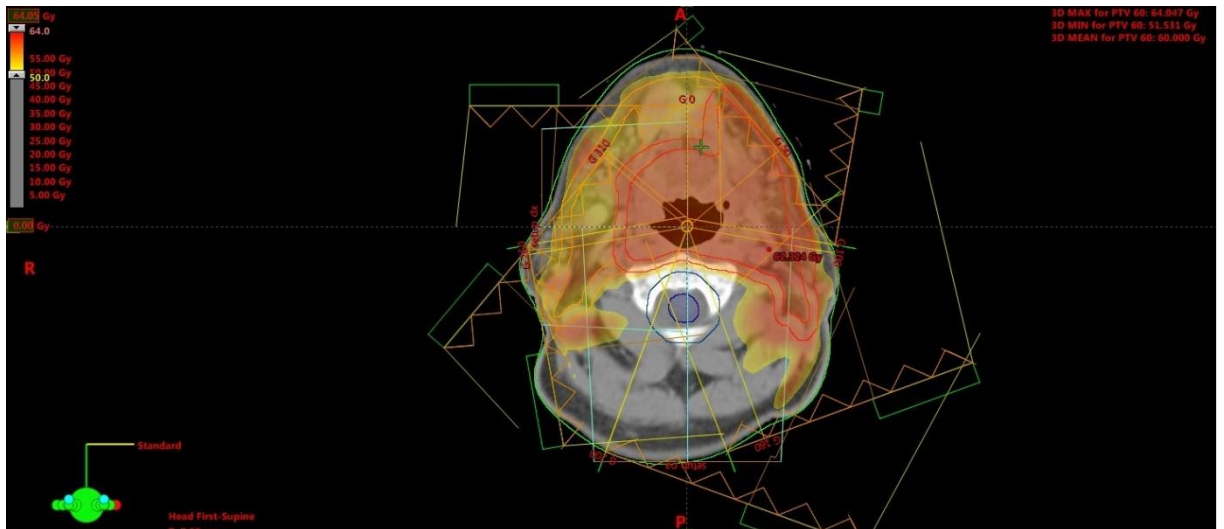
### 2.1 Plánování radioterapie karcinom z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin – postup u konkrétního pacienta

#### 2.1.1 Kazuistika 1

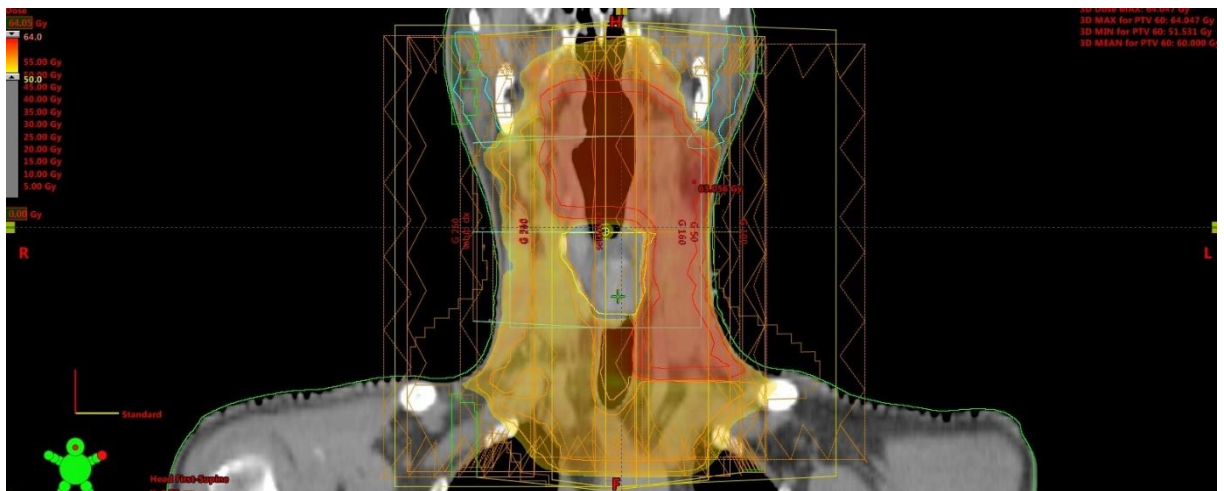
Prvním vybraným pacientem s uzlinovým postižením v oblasti hlavy a krku vlevo při neznámém primárním origu cTx, pN2b, cM0 je 54letý muž. Z hlediska anamnézy je třeba zdůraznit, že pacient nekouří a alkohol požíval minimálně. Pacient měl dříve adnexální tumor díky čemuž přišel o pravou dolní končetinu kvůli amputaci v kolenním kloubu vpravo, a však současný dlaždicobuněčný nádor má však jinou morfolologii.

U muže byla provedena hypofaryngoezofagoskopie, biopsie z kořene jazyka, nasofaryngu a sinus pyriformis + levostranná tonsilektomie bez nálezu primárního nádoru. Z krční disekce. biopsie ukázala z mikroskopické zasažení uzlin vlevo v oblasti II, a III, a V. V oblasti II byly mikroskopicky zasaženy 2 lymfatické uzliny metastázou středně diferencovaného dlaždicobuněčného karcinomu s nevýrazným rohovatěním, v oblasti III a V byly postiženy další 2 lymfatické uzliny obdobným způsobem.

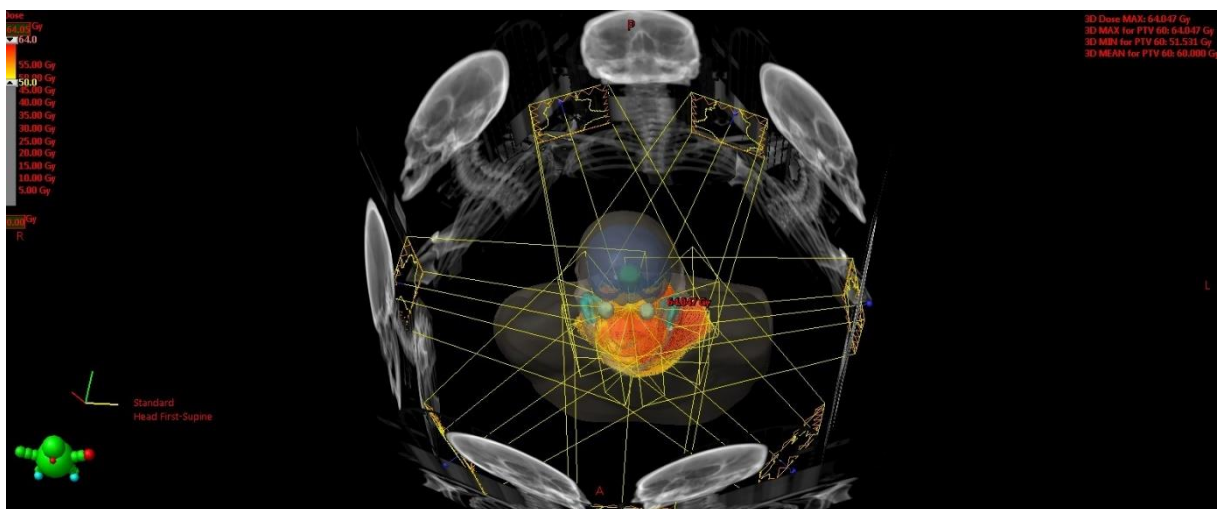
Po chirurgickém výkonu byla pacientovi naplánovaná následná radioterapie pomocí IMRT techniky s využitím simultánního integrovaného boostu na lokality možného primárního nádoru a krční LU vlevo 60 Gy ve 30 frakcích a na oblast krčních uzlin vpravo 54 Gy ve 30 frakcích. Protože předchozí histologické vyšetření kromě výše uvedených faktů současně potvrdilo podezření na virový původ nádoru - pozitivita proteinu p16 ve vzorcích, kdy pozitivita p16 je brán jako nepřímý marker HPV positivity. Protože HPV pozitivní nádory obvykle vycházejí z oblasti orofaryngu, méně často z nazofaryngu, mohl být následný plán zaměřen především na tyto lokality. Lokalita možného primárního nádoru tedy byla definována jako orofarynx a nazofarynx. Naopak z CTV byl vyřazen larynx, jehož postižení bylo nepravděpodobné.



Obrázek 2 Zakreslené ozařované pole v sagitální rovině (kazuistika 1)



Obrázek 3 Zakreslené ozařované pole ve frontální rovině (kazuistika 1)



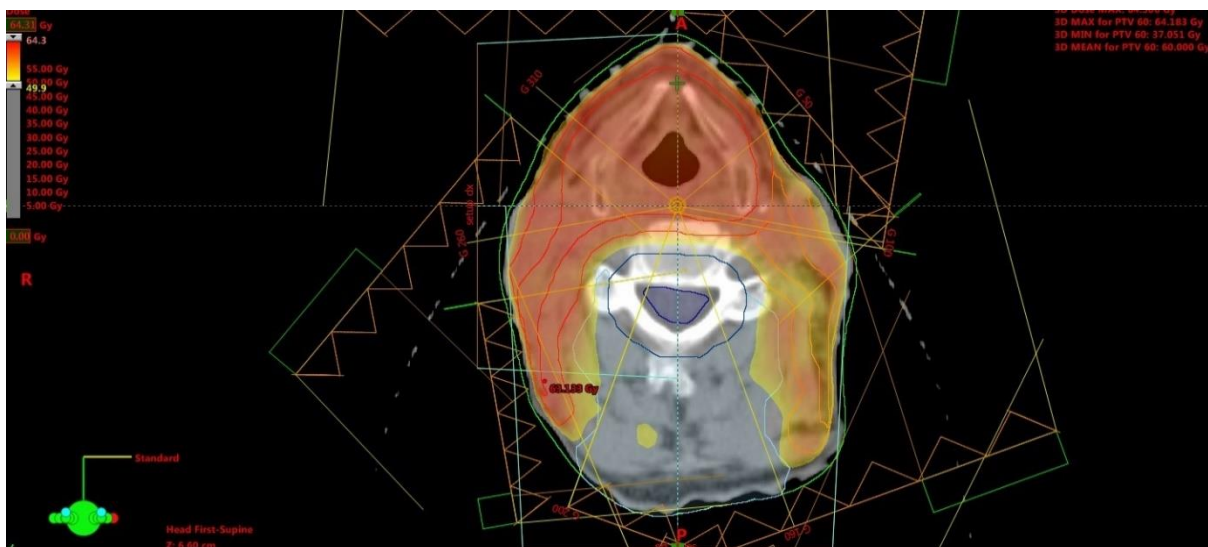
Obrázek 4 Naplánování svazků pomocí IMRT radioterapie (kazuistika 1)

## 2.1.2 Kazuistika 2

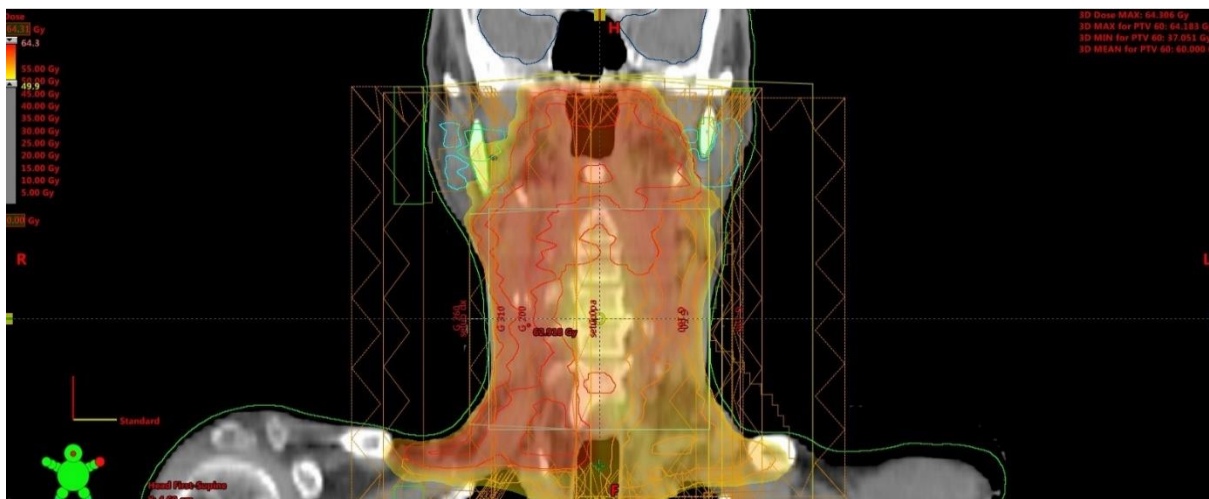
Druhým vybraným pacientem je 72letý muž s metastázami vpravo na krku při neznámém primárním origu TX, N1, M0. Z hlediska anamnézy pacient kouřil více jak 50 let, v poslední době asi 6 cigaret denně, alkohol požíval údajně „příležitostně“. Pacient cca před deseti lety před touto diagnózou prodělal nádorové onemocnění pravého boltce, kdy došlo k excizi a reexcizi a histologicky šlo o středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom. Možné sekundární postižení z tohoto nádoru nebylo možné vyloučit, nicméně bylo pokládáno s ohledem na délku remise jako nepravděpodobné.

U muže byla provedena pharyngoesophagoskopie a dissectio colli vpravo v regionu IIa, IIb, III, V, doplněná o pravostrannou tonzilektomii. Histologické vyšetření uzlin u pacienta odhalilo středně diferencovaný invazivní spinocelulární karcinom propadající nekróze, bez positivity proteinu p16, bez transkapsulárního šíření. Histologie z kořene jazyka vpravo a pravé tonzily byla bez maligních struktur.

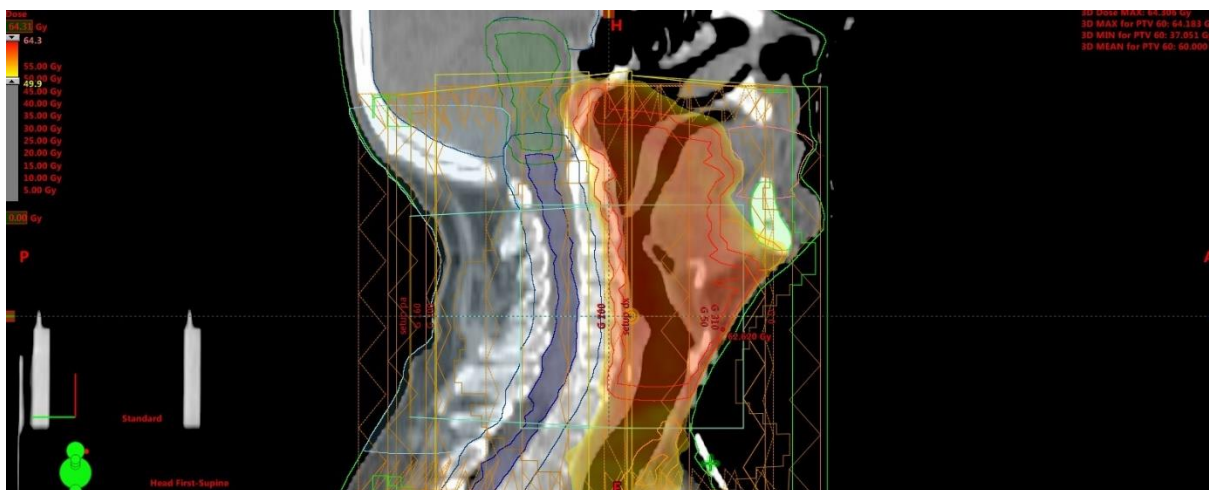
Pacientovi byla naplánována léčba adjuvantní radioterapií na celou faryngolaryngeální oblast 60 Gy v 30 frakcích IMRT technikou s využitím SIB a bez chemoterapie, kvůli vysokému věku. Oblast krčních uzlin vpravo byla ozářena také dávkou 60 Gy v 30 frakcích, oblast levostranných krčních uzlin pak dávkou 54 Gy v 30 frakcích.



Obrázek 5 Zakreslené ozařované pole v transverzální rovině (kazuistika 2)



Obrázek 6 Zakreslené ozařované pole ve frontální rovině (kazuistika 2)



Obrázek 7 Zobrazované ozařované pole v sagitální rovině (kazuistika 2)

## **2.1 Komplikace léčby u konkrétního pacienta**

### **2.1.1 Komplikace léčby (kazuistika 1)**

Radioterapie komplikována poruchou perorálního příjmu při mukositidě. Proto pacient byl koncem radioterapie přijat kvůli nespěchu na lůžkové oddělení a byla mu zavedena nasojejunální sonda. Pacient při příjmu kromě významného nechutenství pro které nebyl schopen polykat, byl a navíc postižen radiační dermatitidou 1. stupně v oblasti ozařovaného pole. Pacient popisoval nechutenství pocitem močůvky v ústech, ale polykat mohl volně bez bolesti. Týden po dokončení ozařování mu nasojejunální sonda byla odstraněna a pacient byl propuštěn do domácího léčení. Následně bylo zahájeno poléčebné sledování na onkologickém oddělení.

### **2.1.2 Komplikace léčby (kazuistika 2)**

Do týdne po zahájení radioterapie si pacient stěžoval na bolestivé polykání. Proto byla provedena kontrola ORL ta odhalila radiační změny sliznic. Pacientovi byl proto zaveden PEG (perkutánní gastrokopie) v dalším průběhu stravování bez komplikací v průběhu léčby pacient dostal kortikoidy i.v. s dobrým efektem. Analgetická terapie byla v průběhu léčby aplikovaná dle potřeby. Po radioterapii se pokračovalo v místním ošetřování postradiační reakce na krku s postupnou regresí nálezu. Pacient propuštěn a následně ambulantně sledován na onkologickém oddělení.

### 3 Diskuze

Oba vybraní pacienti mají diagnózu nádorové onemocnění se zasažením uzlin bez primárního zdroje. U obou pacientů byl volen postup léčby stejný nejprve se pátralo po primárním nádorovém onemocnění, nejprve ORL vyšetřením, následně byl postup doplněn o zobrazovací metody. Pro prokázání přítomnosti nádorového ložiska v uzlinách se přistoupilo k chirurgickému řešení krční disekce podle zasažené strany a lokality s následnou tonzilektomií. Chirurgická metoda byla doplněna v obou případech o následnou radioterapeutickou léčbu. Byla využita technika IMRT tedy technika s modulovanou intenzitou svazku.

U kazuistiky 1 byl ozařován dominantně orofaryng a zasažené krční uzliny LU vlevo 60 Gy v 30 frakcích a 54 Gy v 30 frakcích na krční LU vpravo, vše technikou SIB-IMRT. Pacient během ozařování trpěl nechutenstvím a hůře prospíval. Výživová neschopnost byla vyřešena zavedením nosojejunální sondy. Pacient radioterapii dokončil a momentálně je indikována dispenzarizace na onkologickém oddělení.

U kazuistiky 2 byl volen přístup adjuvantní radioterapie na faryngolaryngeální oblast a pravostranných krčních uzlin stejnou dávkou jako u předešlého pacienta 60 Gy v 30 frakcích, oblast levostranných uzlin byla ozařována dávkou 54 Gy v 30 frakcích, opět technikou SIB-IMRT. U tohoto pacienta nebyla využita ještě možnost doplnění radioterapie o chemoterapii z důvodu vysokého věku. Komplikace u druhého pacienta nastaly zhruba po prvním týdnu ozařování. Pacient si stěžoval na bolest při polykání. Byla u něj provedena ORL kontrola s nálezem postradiační slizniční reakce. Pacientovi byl proto zaveden PEG a byla mu indikována medikace i.v. kortikoidy. Pacient radioterapii dokončil a pokračovalo se v následném ošetřování postradiační reakce na krku s postupnou regresí. Pacient je také nadále ambulantně sledován na onkologickém oddělení.

Rozdílný přístup mezi oběma pacienty byla indikace chemoterapie a definice rozsahu CTV jako oblasti možného primárního nádoru. Indikace chemoterapie jednoznačně souvisela s věkem. Je známé, že ve vyšší věku je přidání chemoterapie k radioterapii pro pacienta mnohem rizikovější z hlediska zhoršení nežádoucích účinků, navíc ve věku nad 70 let přidání chemoterapie nemá pro prognózu takový význam.

Z hlediska definice cílového objemu – u prvního pacienta byla velmi pravděpodobná příčina vzniku nádoru virová (HPV) etiologie, která je spojena s p16 pozitivitou v histologickém nálezu. HPV pozitivní nádory obvykle vycházejí z orofaryngu, výjimečně i nazofaryngu,

vyskytují se u mladších pacientů, bez anamnézy kouření a alkoholu. Naproti tomu HPV negativní nádory se vyskytují u starších pacientů, kuřáků a pacientů se vztahem k alkoholu. U těchto nádorů nelze přesně odhadnout lokalitu primárního nádoru. Proto byl u pacienta 1 dominantně ozařován orofarynx a nazofarynx, u pacienta 2 pak všechny lokality možného vzniku nádoru, tj. včetně laryngu.

Podstatné u ozařování nádorů z neznámého primárního zdroje s metastázami v krčních uzlinách je riziko akutních komplikací při radioterapii, zejména slizničních reakcí v oblasti polykacích cest, které mohou významně snížit příjem jídla pacienta. Proto je velmi nutné dbát na co nejkvalitnější podpůrnou léčbu – zajistit dostatečnou hydrataci a výživu, včetně případného zavedení náhradních cest výživy jako je PEG, nasojejunální či nasogastrická sonda, dále zajistit dostatečnou léčbu bolestí, i vlastní lokální ošetřování kůže a sliznic. Bez podpůrné léčby by pacienti nemohli tuto léčbu absolvovat.

Radioterapie snižuje následného objevení primárního nádoru v dispenzarizační době až na 3 % oproti 30 %, kdy byl proveden jen chirurgický výkon. (2, s. 250) Tento fakt velmi významně ovlivňuje prognózu přežití. Pokud se primární nádor objeví je pokles přežití jen na 22 %. Pokud se však primární nádor neobjeví je pětileté přežití na 52 %. (2 s. 252) Celkově by se dalo říci, že i když radioterapie přináší pacientům velké komplikace má však velmi pozitivní vliv na celkovou následnou prognózu.

## 4 Závěr

Radioterapie je velmi často využívanou metodou v diagnóze karcinomu z neznámého primárního zdroje s postižením krčních uzlin. Obvykle je radioterapie indikována po primárním operačním výkonu – krční disekci, spojenou s odběry biopsií z možných míst primárního nádoru. Alternativou tohoto léčebného přístupu je indikace primární radioterapie.

Ozařována bývá jednak oblast postižených lymfatických uzlin a dále oblasti možného primárního nádoru a další oblasti lymfatických uzlin, u kterých je riziko možného subklinického postižení. Chemoterapie jako součást radiační léčby bývá indikována v pooperační indikaci při extrakapsulárním šíření nádoru z lymfatické uzliny, případně jsou-li přítomny další rizikové faktory, jako součást kurativního léčebného přístupu pak je indikována především s ohledem na celkový stav pacienta.



## 5 Seznam použitých zdrojů

### Odborná tištěná literatura

1. **AJCC a AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. ED.: FREDERICK L. GREENE** .. *Cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*. 6. ed. New York [u.a.]: Springer, 2002. ISBN 9780387954691.
2. **ČELAKOVSKÝ, Petr, Jan BETKA a Jan PLZÁK, CHROBOK, Viktor a kol.** *Krční metastázy*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2012. Medicína hlavy a krku. ISBN/978-80-7311-131-1.
3. **HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK.** *Memorix anatomie*. Praha: Triton, c2013. ISBN/978-80-7387-674-6.
4. **HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA.** *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN/978-80-210-6061-6.
5. **KLOZAR, Jan, Milan VOŠMIK a Petr ČELAKOVSKÝ.** *Příručka pro praxi: Metastáza do krčních uzlin při neznámém primárním nádoru okultní karcinom hlavy a krku*. Praha: Merck, 2014. ISBN 978-80-87837-07-8.
6. **NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ.** *Přehled anatomie*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2015. ISBN/978-80-7492-206-0.
7. **ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA.** *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN/978-80-246-1443-4.
8. **ŠLAMPA, Pavel a kol.** *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.

### Internetové zdroje

9. **DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav.** *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-5-05]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>
10. **LINKOS.CZ,** *Chirurgická léčba nádorů hlavy a krku – část I.* [online]. Praha: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, c2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz>.
11. **MZCR.CZ,** *Věstník* [online]. 2 vydání. Praha: Ministerstvo Zdravotnictví ČR, 2016 [cit. 2018-05-06]. Dostupné z:

<http://www.mzcr.cz/Legislativa/Soubor.ashx?souborID=25231&typ=application/pdf&nazev=ZDRAVOTNICTVI%2002-16.pdf>

12. **NCCN.org**. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Head and Neck Cancers* [online]. Version 2.2016 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
13. **PTC.CZ**, *O léčbě* [online]. Praha: PROTON THERAPY CENTER Czech, 2017 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/cs/protonova-lecba/>.
14. **ŠLAMPA, P.** *Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě solidních nádorů; léčba rakoviny; chemoterapie; radioterapie; ČOS – léčebné možnosti onkologických pacientů* [online]. Datum publikování 2006 [citováno 2018-05-05]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/radio-cyto.php?t=7>
15. **VITALION.CZ**, *CT* [online]. Praha: Mafra, c2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://vysetreni.vitalion.cz/ct/>.
16. **VITALION.CZ**, *Magnetická-rezonance* [online]. Praha: Mafra, c2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://vysetreni.vitalion.cz/magneticka-rezonance/>.
17. **VYZIVAVNEMOCI.CZ**, *Typy sond* [online]. Praha: Nutricia, c2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <http://www.vyzivavnemoci.cz/vyziva-deti/vyziva-deti-se-sondou/typy-sond/>.
18. **ZDRAVI.EURO.CZ**, *Enterální výživa-nazojejunální sonda* [online]. Praha: Mladá Fronta, 2008, 12.3.2008 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/sestra/enteralni-vyziva-nazojejunalni-sonda-353948>.
19. **ZDRAVI.EURO.CZ**, *PEG-perkutánní endoskopická gastrostomie* [online]. Praha: Mladá Fronta, 2008, 12.3.2008 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/sestra/peg-perkutanni-endoskopicka-gastrostomie-353949>.