

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Stomatologie**

**Klinické aspekty onemocnění dlaždicobuněčným karcinomem
dutiny ústní a rtu**

Clinical aspects of the squamous cell carcinoma of the oral cavity and lip

MUDr. et MUDr. Vendula Nováková

Školitel: Doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

Hradec Králové, 11/04/2012

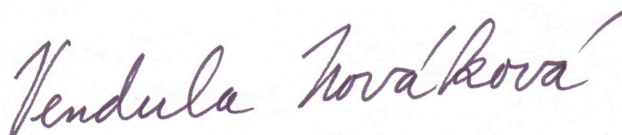
Obhajoba dne: 26/06/2012

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

A handwritten signature in dark ink, reading "Vendula Nováková". The signature is written in a cursive style and is positioned to the right of the text area.

Hradec Králové, 11/04/2012

Poděkování

Na závěr této dlouhé cesty bych ráda poděkovala následujícím osobám, bez jejichž pomoci by tato práce nikdy nevznikla: doc. MUDr. Věře Hubkové, CSc., bývalé přednostce Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, doc. MUDr. Janu Lacovi, Ph.D., z Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové, dr. Rebecce Laborde, Ph.D., z Oddělení experimentální patologie a laboratorní medicíny na Klinice Mayo v Rochesteru, dr. Franciscovi Bolúmarovi z Univerzity Alcalá a José Maríu Bellónovi z Všeobecné univerzitní nemocnice Gregorio Marañón v Madridu.

Největší dík však patří mému školiteli, doc. MUDr. Radovanu Slezákovi, CSc., přednostovi Stomatologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové, za laskavé vedení a podporu.

Obsah

Prohlášení autora.....	III
Poděkování.....	IV
Obsah.....	V
Seznam tabulek, ilustrací a příloh.....	VIII
Tabulky.....	VIII
Obrázky.....	VIII
Grafy.....	VIII
Přílohy.....	IX
Seznam použitých zkratk.....	X
Úvod.....	1
Epidemiologie.....	2
Etiologie.....	7
Konzumace tabákových výrobků a alkoholu.....	7
Betelové listy.....	10
Infekce lidským papillomavirem - paralelní model?.....	10
Strava.....	14
Sluneční záření.....	14
Genetické faktory.....	15
Další etiologické faktory.....	15
Diagnostika a staging.....	17
Příznaky ZN DÚ.....	17
Anamnéza.....	18
Fyzikální vyšetření.....	19
Bioptické vyšetření.....	20
Diferenciální diagnostika.....	21
Staging.....	22
Zobrazovací metody stavu mízních uzlin.....	22
Elektivní krční disekce.....	26
Biopsie sentinelové lymfatické uzliny.....	28

Problematika mikrometastáz.....	28
Diagnostika vzdálených metastáz.....	29
Předoperační vyšetření	30
Dispenzarizace	31
Screening	32
Léčba.....	33
Faktory ovlivňující volbu léčby	33
Faktory týkající se nádoru.....	33
Faktory týkající se pacienta	35
Faktory týkající se ošetřujícího lékaře, pracoviště, zdravotního systému	35
Chirurgická léčba	36
Chirurgické přístupy	37
Rekonstrukční chirurgie.....	38
Chirurgické ošetření regionálních lymfatických uzlin	40
Komplikace chirurgické léčby.....	42
Chirurgie jako součást multimodální léčby.....	42
Radioterapie	43
Kurativní radioterapie.....	43
Paliativní radioterapie.....	48
Nežádoucí účinky radiační léčby	48
Chemoterapie	49
Indukční a neoadjuvantní chemoterapie	50
Adjuvantní chemoterapie	50
Paliativní chemoterapie.....	51
Nežádoucí účinky cytostatické léčby	51
Konkomitantní radiochemoterapie.....	51
Záchovný protokol	52
Inhibitory EGFR	52
Léčba recidivujícího onemocnění.....	54
Prognóza	55
Prognostické faktory spojené s individuálními charakteristikami pacienta.....	56
Pohlaví.....	56
Věk	56
Etnická příslušnost	57
Přítomnost nádorových multiplicit	57

Konzumace tabákových výrobků a abúzus alkoholu.....	57
Socioekonomické podmínky.....	58
Přidružená onemocnění	58
Prognostické faktory spojené s individuálními charakteristikami nádoru	59
Anatomická lokalizace.....	59
Stádium onemocnění	59
Histopatologické prognostické markery.....	61
Molekulární markery	66
Délka přežití bez nemoci.....	67
HPV infekce	67
Naděje na přežití	67
Cíle disertační práce.....	69
Soubor nemocných, statistická analýza.....	70
Výsledky.....	73
Demografické údaje	73
Bydliště	74
Životní styl.....	74
Anatomická lokalizace	76
Stádium onemocnění	76
Stupeň nádorové diference.....	80
Stav resekčních okrajů	80
Další nádorová onemocnění.....	80
Použité léčebné metody	81
Sledování.....	81
Přežití.....	82
Univariabilní analýza přežití	83
Multivariabilní analýza přežití.....	89
Diskuze.....	90
Závěr.....	95
Použitá literatura.....	97
Přílohy.....	122

Seznam tabulek, ilustrací a příloh

Tabulky

Tabulka 1. Rizikové faktory pro zhoubné nádory a premaligní stavy DÚ.....	7
Tabulka 2. Prevalence HPV infekce u kontrolních jedinců.	12
Tabulka 3. Výskyt okultních metastáz u pacientů s klinicky nedetekovatelným postížením lymfatického systému.	27
Tabulka 4. Možné subsety stadia pN0 podle uniformního stagingového systému UICC a AJCC.	29
Tabulka 5. Charakteristiky souboru.	78
Tabulka 6. Přežití bez nemoci.....	82
Tabulka 7. Hodnoty CP a NSP.	83
Tabulka 8. Výsledek Coxovy regrese.	89
Tabulka 9. Porovnání NSP-5 v našem souboru s výsledky zahraničních studií.	94

Obrázky

Obrázek 1. Riziko vzniku uzlinových metastáz a přežití ve vztahu k tloušťce primární léze DK [převzato z Shah a Gil, 2009].	63
---	----

Grafy

Graf 1. Srovnání incidence ZN DÚ (C00 – C08) v ČR s ostatními zeměmi	3
Graf 2. Časový vývoj hrubé incidence a mortality ZN DÚ (C00 – C08) v ČR (1977- 2008)	3
Graf 3. Časový vývoj hrubé incidence ZN rtu (C00) v ČR (1977-2008) dle pohlaví... 4	
Graf 4. Časový vývoj hrubé incidence ZN jazyka (C02) v ČR (1977-2008) dle pohlaví.	4
Graf 5. Časový vývoj hrubé incidence ZN spodiny DÚ (C04) v ČR (1977-2008) dle pohlaví.	5
Graf 6. Nárůst incidence ZN DÚ (C00-C08) v letech 1977-2009 dle pohlaví.	5
Graf 7. Věková struktura populace pacientů se ZN DÚ (C00-C08) v ČR.....	6
Graf 8. Časový vývoj indexu mortalita:incidence ZN DÚ (C00 – C08) v ČR (1977- 2008)	55
Graf 9. Věk pacientů v souboru.	73
Graf 10. Složení souboru dle věku a pohlaví.	74

Graf 11. Konzumace tabákových výrobků.	75
Graf 12. Konzumace tabákových výrobků dle pohlaví.	75
Graf 13. Konzumace alkoholických nápojů.....	76
Graf 14. Anatomická lokalizace primárního nádoru dle pohlaví.	77
Graf 15. Stádium onemocnění (TNM) v okamžiku stanovení diagnózy.....	77
Graf 16. Stupeň nádorové diferenciaci.	80
Graf 17. Použité léčebné metody.....	81
Graf 18. Přežití bez nemoci.....	82
Graf 19. Celkové a nádorově specifické přežití.....	83
Graf 20. Porovnání NSP pacientů s karcinomem rtu a s karcinomem intraorálním.	84
Graf 21. NSP v závislosti na stádiu onemocnění.....	84
Graf 22. NSP v závislosti na metastatickém postižení regionálních lymfatických uzlin.....	85
Graf 23. NSP-5 v závislosti na stavu resekčních okrajů.....	85
Graf 24. NSP v závislosti na stupni nádorové diferenciaci.....	86
Graf 25. NSP v závislosti na bydlišti pacienta.....	87
Graf 26. NSP v závislosti na přítomnosti jiného nádorového onemocnění.....	87
Graf 27. CP v závislosti na přítomnosti jiného nádorového onemocnění.....	88
Graf 28. NSP v závislosti na věku.	88
Graf 29. Vývoj v zastoupení klinických stádií.	92

Přílohy

Příloha 1. Přehled významných kancerogenních sloučenin tabákového kouře [Slezák a Ryška 2006].	i
Příloha 2. Prevalence HPV-pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku [Nováková a Laco 2008].....	ii
Příloha 3. CP-5 a NSP-5 stratifikované dle stádia a statisticky významné prognostické faktory.....	v

Seznam použitých zkratek

5-FU – 5-fluorouracil

bRT - brachyradioterapie

BSLU – biopsie sentinelové lymfatické uzliny

CP – celkové přežití

CP-5 – 5leté celkové přežití

CT – počítačová tomografie (computer tomography)

DFS – přežití bez nemoci (disease-free survival)

DK – dlaždicobuněčný karcinom

DÚ – dutina ústní

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor)

END – elektivní krční disekce (elective neck dissection)

FDG-PET - pozitronová emisní tomografie s 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukózou (fluorodeoxyglucose positron emission tomography)

FNAC – cytologické vyšetření z aspirační biopsie tenkou jehlou (fine needle aspiration cytology)

HPV – lidský papillomavirus (human papillomavirus)

CHT – chemoterapie

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity-modulated radiation therapy)

ITC – izolované nádorové buňky (isolated tumor cells)

KRCHT – konkomitantní radiochemoterapie

LET – lineární přenos energie (lineal energy transfer)

LU – lymfatická uzlina

MRI – magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)

NNK – 4-(metylnitrosoamino)-1(3-pyridil)-1-butanon

NNN – N-nitrosonornikotin

NSP – nádorově specifické přežití

NSP-5 – 5leté nádorově specifické přežití

OPG – panoramatický rentgenogram (ortopantomogram)

OR – odds ratio

ORN – osteoradionekróza

PAU – polycyklické aromatizované uhlovodíky

PET – pozitronová emisní tomografie

pRb – retinoblastomový gen

RF – rizikový faktor

RCHT - radiochemoterapie

RT - radioterapie

SLU – sentinelová lymfatická uzlina

TPF – protokol cytostatické léčby (docetaxel, cisplatina a 5-fluorouracil)

USgFNAC – cytologické vyšetření ze sonograficky navigované aspirační biopsie tenkou jehlou (ultrasound-guided fine needle aspiration cytology)

UZ – ultrazvukové vyšetření

ZN – zhoubný nádor

ZN DÚ – zhoubný nádor dutiny ústní

ZN HK – zhoubný nádor v oblasti hlavy a krku

Úvod do problematiky

V Evropě zemře na zhoubné nádorové onemocnění každoročně 1,7 miliónů lidí [Boyle a Ferlay 2005]. Tento počet obětí je možno ovlivnit pouze dvěma způsoby: pomocí primární prevence, která by snížila vznik nových nádorů, nebo zlepšením doby přežití díky včasné diagnostice a dostupnosti lepších léčebných metod. Počet případů zhoubných nádorů však bohužel neustále narůstá, neboť evropská populace stárne rychleji, než se rozvíjejí její vědecko-technické možnosti a než se dostavují výsledky příslušných preventivních programů.

Zhoubné nádory hlavy a krku (ZN HK) jsou relativně vzácným onemocněním s pochmurnou prognózou (v Evropě představují ZN HK 3,6 % maligních nádorů [Boyle a Ferlay 2005]).

Vznik ZN HK přisuzujeme až v 80 % působení tabákových výrobků a alkoholu. O to je nárůst incidence tohoto onemocnění politováníhodnější, neboť ve většině případů by se dalo vzniku nádoru zabránit změnou životního stylu, zejména zanecháním kuřáckého návyku, omezením konzumace alkoholických nápojů a přijetím zdravých stravovacích návyků.

Nejčastější neoplázií v oblasti hlavy a krku je dlaždicobuněčný karcinom, který tvoří až 95 % všech zhoubných nádorů v dané tělní oblasti. Tato disertační práce se věnuje výhradně tomuto histologickému typu nádorů v oblasti hlavy a krku a pojem **zhoubný nádor** (ZN) je zde synonymem **dlaždicobuněčného karcinomu** (DK). Studie zkoumá vliv relevantních klinických a demografických faktorů na přežití pacientů se zhoubnými nádory dutiny ústní (ZN DÚ).

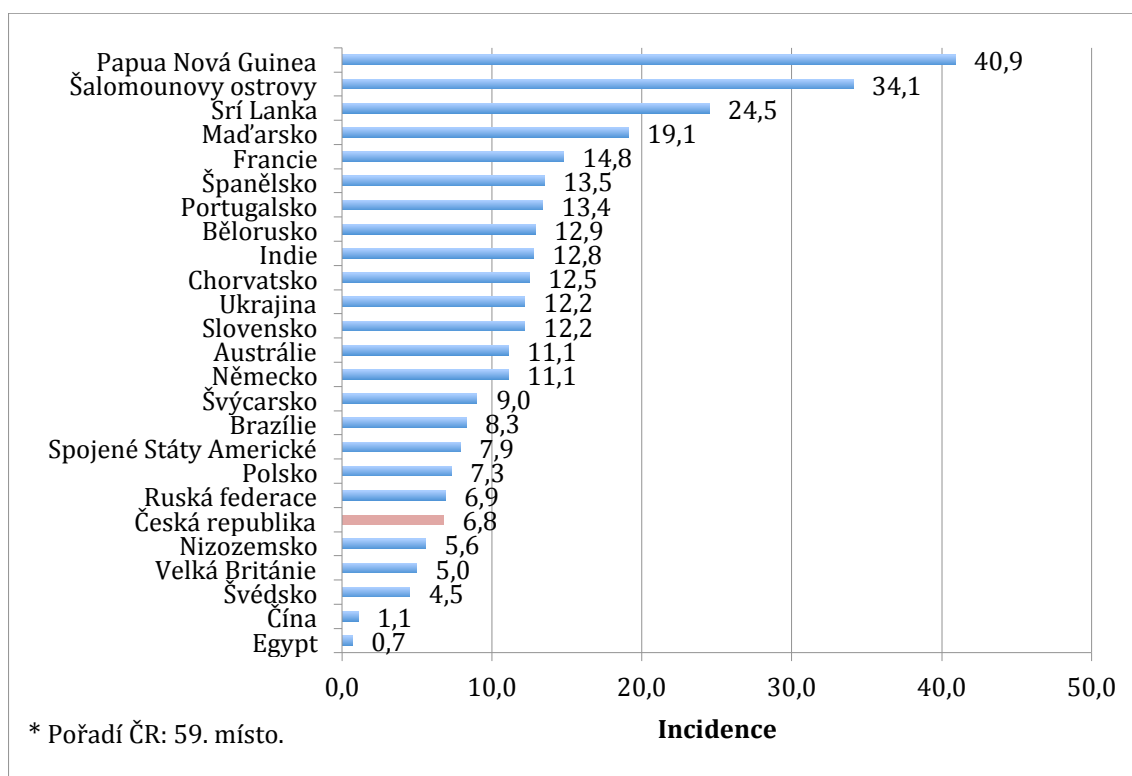
Epidemiologie

ZN jsou dnes, s variacemi závislými na pohlaví a věku, jednou z pěti hlavních příčin úmrtí. ZN HK jsou celosvětově 6. nejčastějším nádorovým onemocněním (za karcinomem plic, žaludku, prsu, tlustého střeva a krčku děložního) [Johnson 2003b; Schwartz et al. 1998].

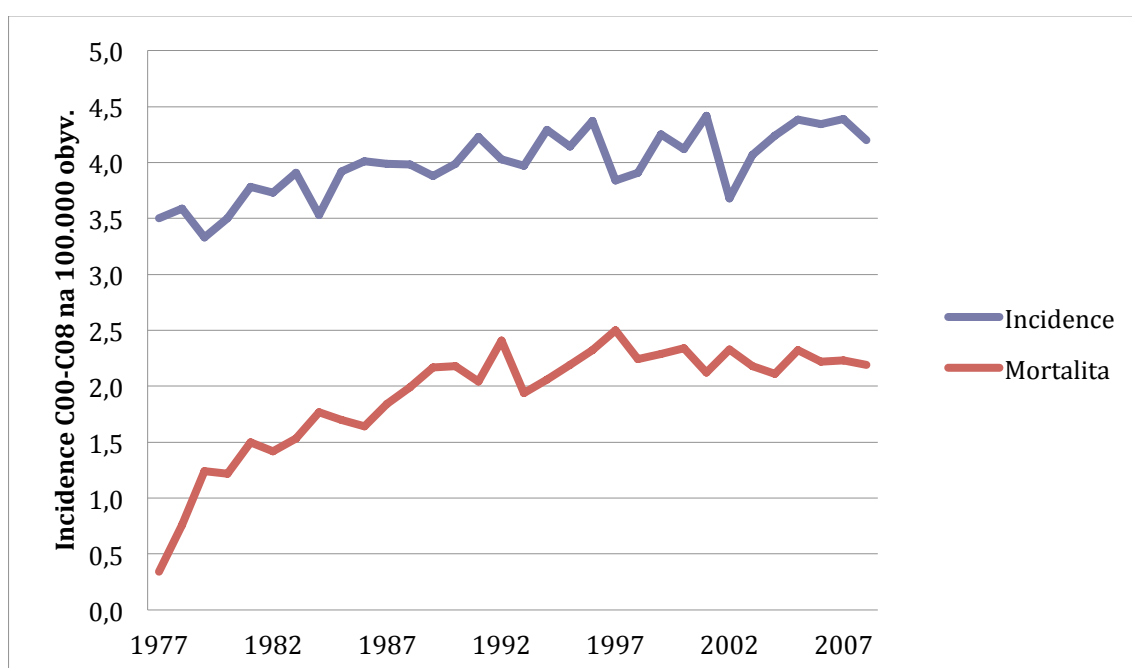
V incidenci ZN HK existují značné geografické rozdíly. Zatímco v zemích Evropské unie jsou ZN HK na 7. místě četnosti zhoubných nádorových onemocnění, v mnoha jiných zemích jsou problémem mnohem důležitějším a navíc i narůstajícím - v některých rozvojových zemích jsou ZN HK již na 3. místě u mužů a na 4. místě u žen [Warnakulasuriya 2009]. Ze zemí Evropské Unie je incidence ZN HK nejvyšší ve Francii (v mužské populaci 32,2/100.000 obyvatel, v oblasti Bas-Rhin až 42,3/100.000 mužů) a v Maďarsku. Velmi vysoká je incidence ZN HK v Jižní a Jihovýchodní Asii (na Srí Lance, v Pákistánu a v Indii představují ZN HK 25 % všech nových případů ZN), v některých oblastech Tichého oceánu (Melanésie, Papua Nová Guinea) a také v zemích Karibiku a v Brazílii. Situace je v současnosti velmi závažná také v zemích Střední a Východní Evropy, kde se incidence i mortalita ZN HK zvýšily během jedné generace několikanásobně [Bánóczy a Squier 2004; Warnakulasuriya 2009]. V populacích Severní a Jižní Ameriky je přitom mortalita tohoto onemocnění relativně stabilní, a to u obou pohlaví [Vokes et al. 1993]. Nejvyšší incidence ZN rtu se nachází v bílé populaci Austrálie a Kanady; v nebělošské populaci jsou ZN rtu vzácnější [Warnakulasuriya 2009]. Česká republika patří mezi země s poměrně vysokým výskytem těchto nádorů. V incidenci ZN DÚ (C00-C08 dle 10. edice Mezinárodní klasifikace nemocí) je na 59. místě z celkového počtu 172 evaluovaných zemí (graf 1). V porovnání např. se Slovenskem je však incidence ZN DÚ v ČR přibližně poloviční. ZN DÚ a hltanu (C00-C14 dle 10. edice Mezinárodní klasifikace nemocí) se v naší zemi vyskytují s incidencí 19,2/100.000 obyvatel v mužské populaci a 6,6/100.000 obyvatel u žen [Novotvary 2007].

Jak incidence, tak mortalita ZN DÚ mají v ČR vzestupnou tendenci (graf 2). Změny v mortalitě se zřejmě dají alespoň částečně vysvětlit změnou zastoupení nádorů v jednotlivých anatomických lokalizacích. Zatímco u ZN rtu (C00), který býval dříve nejčastěji postiženým orgánem, zaznamenáváme prudký pokles incidence (graf 3),

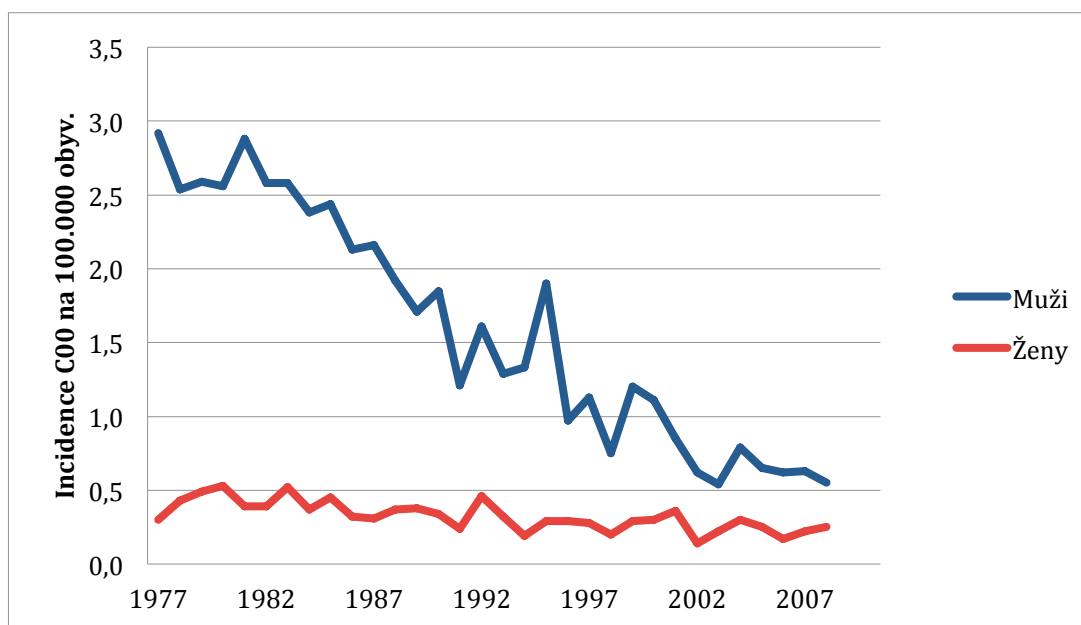
u ZN předních 2/3 jazyka (C02; graf 4) a spodiny DÚ (C04; graf 5) zaznamenáváme trvalý nárůst jejich incidence.



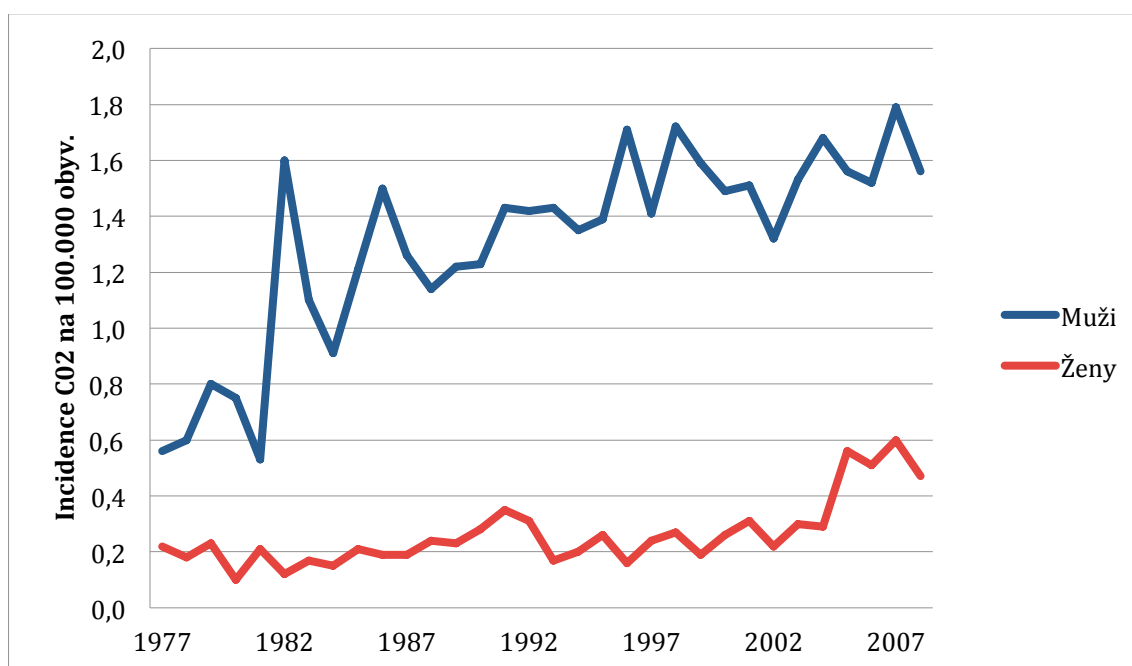
Graf 1. Srovnání incidence ZN DÚ (C00 – C08) v ČR s ostatními zeměmi (přepočten na světový standard ASR-W) [Dušek et al. 2005].



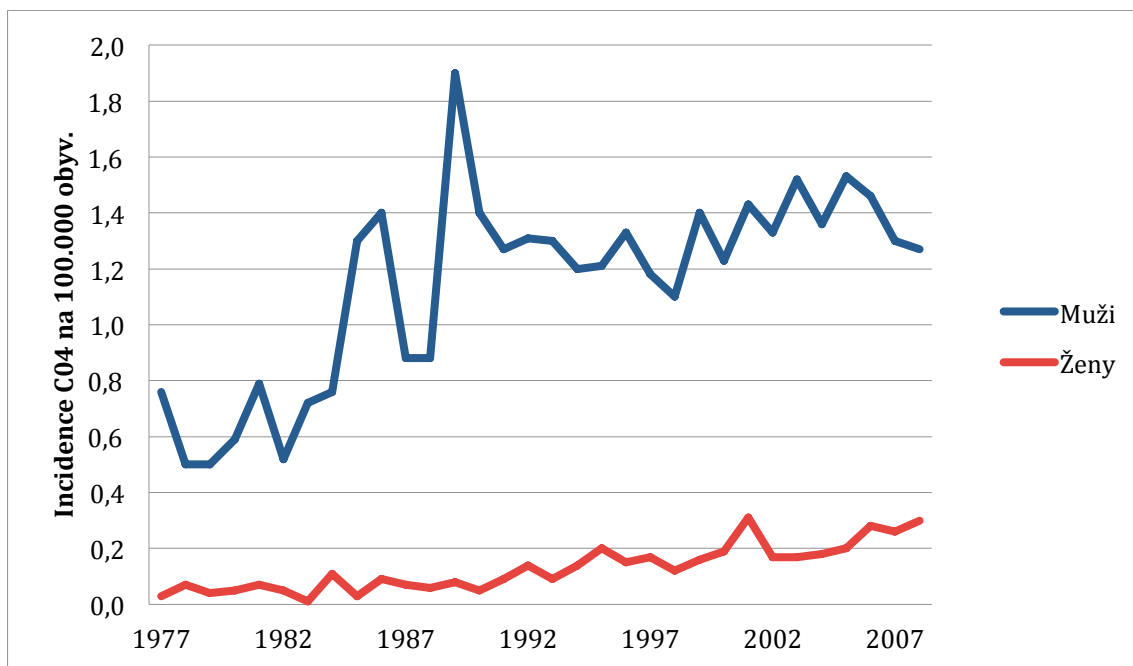
Graf 2. Časový vývoj hrubé incidence a mortality ZN DÚ (C00 – C08) v ČR (1977-2008) [Dušek et al. 2005].



Graf 3. Časový vývoj hrubé incidence ZN rtu (C00) v ČR (1977-2008) dle pohlaví [Dušek et al. 2005].

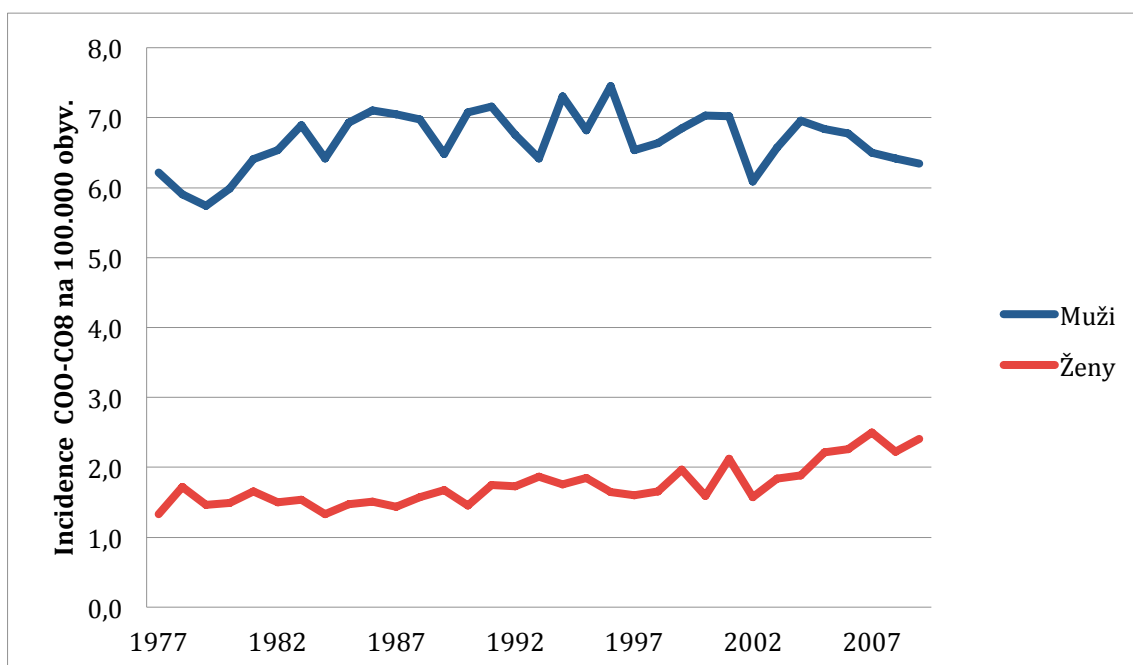


Graf 4. Časový vývoj hrubé incidence ZN jazyka (C02) v ČR (1977-2008) dle pohlaví [Dušek et al. 2005].



Graf 5. Časový vývoj hrubé incidence ZN spodiny DÚ (C04) v ČR (1977-2008) dle pohlaví [Dušek et al. 2005].

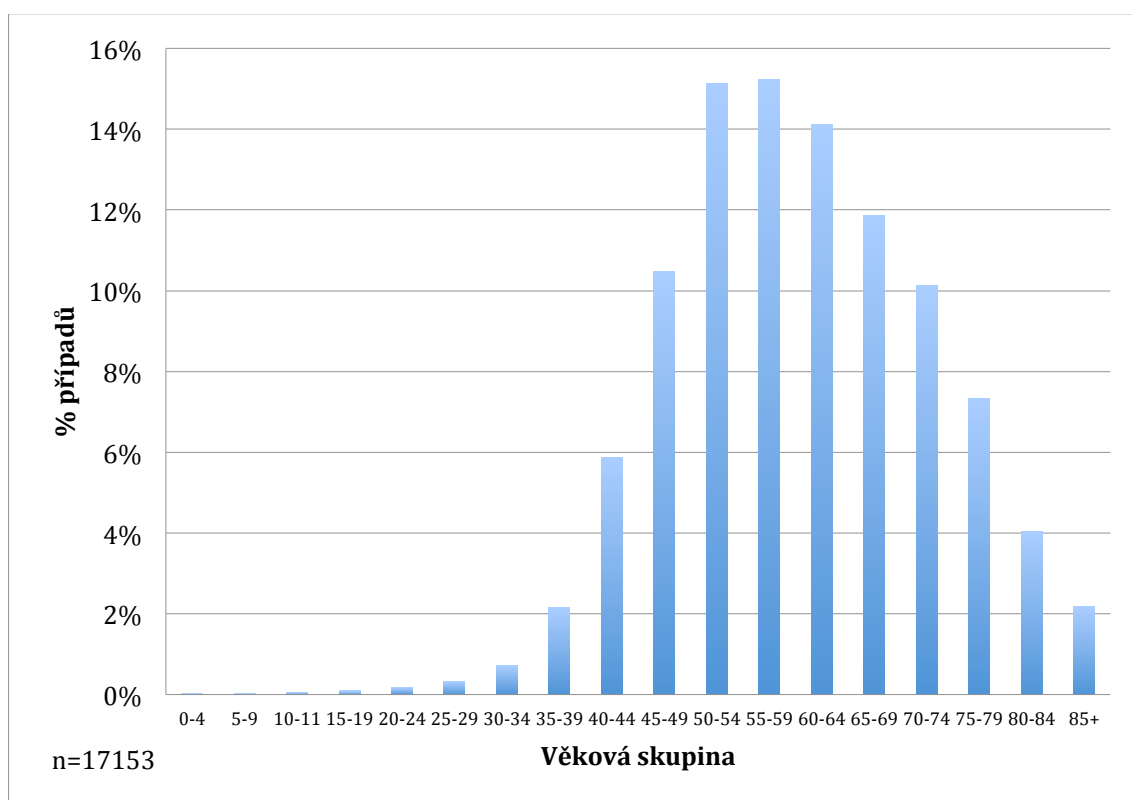
Stoupající trend incidence ZN HK bude zřejmě do jisté míry ovlivněn nárůstem počtu onemocnění u žen a tedy i celkovým počtem pacientů (graf 6).



Graf 6. Nárůst incidence ZN DÚ (C00-C08) v letech 1977-2009 dle pohlaví [Dušek et al. 2005].

V industrializovaných zemích bývá incidence ZN HK u mužů více než dvojnásobná než u žen, což zřejmě odráží častější abúzus tabákových výrobků a alkoholu u mužů a také častější práci venku (u ZN rtu, graf 3). Rozdíl mezi pohlavími se ale v posledních desetiletích snižuje na 1,5 mužů:1 žena u ZN DÚ a 2,8:1 u ZN orofaryngu [Warnakulasuriya 2009] (graf 6).

Onemocnění ZN HK se vyskytuje v naprosté většině případů po 40. roce věku, nejčastěji však v 6. a 7. decenniu [Johnson 2003b; Warnakulasuriya 2009] (graf 7).



Graf 7. Věková struktura populace pacientů se ZN DÚ (C00-C08) v ČR [Dušek et al. 2005].

V posledních desetiletích však byl v některých zemích, zejména evropských a v USA, zaznamenán nárůst případů ZN DÚ u mladých dospělých do 40-45 let [Niedobitek et al. 1990; Lindel et al. 2001; Llewellyn, Johnson a Warnakulasuriya 2001] a v zemích s vysokou prevalencí tohoto onemocnění a těžkým abúzem tabáku nebývají výjimeční ani pacienti mladší 35 let [Johnson 2003b].

Etiologie

Etiologie DK DÚ je - podobně jako etiologie ostatních zhoubných nádorů - multifaktoriální. DK DÚ mají příčiny predispoziční, do značné míry zděděné (ať už jako predispozice genetické či jako komplexní vliv sociálního, kulturního a životního prostředí) a příčiny kauzální, které mají v případě DK DÚ větší váhu než příčiny predispoziční.

Největší roli v etiologii DK DÚ hraje konzumace tabákových výrobků a nadměrná konzumace alkoholu, nutriční stav a v některých zemích také žvýkání betelových listů (které užívá až 20 % světové populace). Tyto faktory mohou působit buď samostatně, nebo synergicky. Petti [2009] ve svém přehledovém článku odhaduje, že celosvětově mohou být tabákové výrobky etiologicky zodpovědné za 25 % DK DÚ [Hashibe et al. 2007], abúzus alkoholu za 7 – 19 %, deficit stopových prvků a vitamínů za 10 – 15 %, žvýkání betelu snad za více než 50 % a lidský papillomavirus (HPV) za 3 % ZN DÚ (tabulka 1).

Tabulka 1. Rizikové faktory pro zhoubné nádory a premaligní stavy DÚ (upraveno podle Warnakulasuriya [2009]).

RF uznávané	RF silně podezřelé	RF možné	RF spekulativní
Kouření	Sluneční světlo (ret)	Viry (ostatní)	Ústní vody
Žvýkání tabáku	Záření	Imunodeficit	Maté
Abúzus alkoholu	Snuff (skandinávský žvýkací tabák)	Kariézní chrup	Parodontální onemocnění
Betel	Nutriční deficity	Etnikum	Rodinné
HPV			

Konzumace tabákových výrobků a alkoholu

Tabákové výrobky a alkohol jsou považovány za hlavní rizikové faktory (RF) pro vznik ZN DÚ a v některých zemích (Evropa, Severní Amerika) se jim připisuje více než 80 % DK DÚ. Těžcí kuřáci konzumující pravidelně alkohol mají 35krát vyšší riziko vzniku DK DÚ než nekuřáci abstinenti [Blot et al. 1988]. V italské studii

případů a kontrol z 90. let 20. století [Franceschi et al. 1999b] měly osoby v nejvyšší kategorii konzumu (25 či více cigaret denně a 77 či více alkoholických nápojů týdně) dokonce 228krát vyšší riziko vzniku ZN DÚ než osoby vystavené nejnižšímu (žádnému) množství a 100krát vyšší riziko vzniku ZN hltanu. Současné působení tabákových karcinogenů a alkoholu má multiplikativní efekt [Blot et al. 1988]. Mechanismy účinku kombinace tabáku a alkoholu se vysvětlují několika teoriemi. Vysokoprocentní alkohol, který sám o sobě nemá karcinogenní potenciál, pravděpodobně zvyšuje permeabilitu epiteliálních buněk sliznice pro karcinogeny z tabákového kouře a zároveň je zdrojem karcinogenního acetaldehydu v DÚ [Squier, Kremer a Wertz 2003].

Karcinogeneze spojená s abúzem tabákových výrobků a alkoholu souvisí s dlouhodobým vystavením tkání karcinogenům s mutagenní aktivitou. Tyto karcinogeny indukují mutace v klíčových genetických drahách závislých na produktech klasických tumor-supresorových genů *p53* a *pRb* (retinoblastomového genu), řídících normální obměnu buněk. Narušením aktivity těchto genů může dojít k akumulaci genetických mutací a ke vzniku karcinogenního fenotypu. Gen *p53* je mutovaný u zhruba 45 % karcinomů v oblasti hlavy a krku [Gillison et al. 2000], výrazně častěji u kuřáků [Cruz et al. 2002]. Přestože mutace *pRb* jsou poměrně vzácné, exprese pozitivních regulátorů *pRb* funkcí, jako jsou proteiny p16 a cyklin D, je u ZN DÚ často alterována.

Tabákové výrobky

Veškeré formy tabáku jsou karcinogenní (tj. i tabákové výrobky nekouřené). Cigaretový kouř obsahuje přes 60 karcinogenů a nekouřené tabákové výrobky minimálně 16 karcinogenů [Petti 2009]. Tabákové výrobky působí chemické dráždění zplodinami uvolňujícími se při konzumaci (polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU) jako benzo[a]pyren, tabákově specifické N-nitrosaminy jako 4-(metylnitrosamino)-1(3-pyridyl)-1-butanon (v angličtině zkratka NNK) a N-nitrosornikotin (NNN), aromatické aminy (4-aminobifenyl), akrylamid a akrylonitril (příloha 1)). Byla prokázána přímá příčinná souvislost mezi NNK, NNN, PAU a ZN DÚ [IARC 2004].

Riziko vzniku ZN DÚ stoupá s počtem vykouřených cigaret a délkou návyku [Blot et al. 1988], také účinky nekouřeného tabáku jsou závislé na dávce a délce užívání. Ve studii S. Franceschi et al. [1990] měli kuřáci 11,1 krát vyšší riziko vzniku ZN DÚ

než nekuřáci, kuřáci doutníků a dýmek dokonce riziko 20,7krát vyšší. Tendence rostla s počtem denně vykouřených cigaret a s délkou trvání návyku. Reverzní tendence byla zjištěna s rostoucím věkem v okamžiku zahájení kouření. Blot ve své studii z roku 1988 zjistil, že mužští kuřáci cigaret s filtrem měli poloviční riziko vzniku ZN DÚ než kuřáci cigaret bez filtru. Tato studie potvrdila také škodlivost doutníků a dýmek (odds ratio, OR=1,9).

Riziko vzniku ZN DÚ u bývalých kuřáků rychle klesá s délkou nekouření a po 10 letech již bývá nevýrazné [La Vecchia et al. 1997; Boyle et al. 1995; Blot et al. 1988; Franceschi et al. 1990]. Významný pokles rizika v relativně krátkém časovém období naznačuje, že kouření ovlivňuje pozdní stádia orální karcinogeneze, a zdůrazňuje význam zanechání kouření v prevenci ZN DÚ. Hashibe et al. [2007] vyvodili z analýzy 15 studií případů a kontrol, že kouření samotné je zodpovědné za 24 % případů ZN DÚ u abstinentů.

Alkohol

Asociace mezi konzumací alkoholu a DK DÚ je jednou z nejlépe kvantifikovaných na poli zhoubných nádorů, ale vychází čistě z epidemiologických dat. Karcinogenita čistého etanolu nebyla prokázána v žádné studii in vitro ani v experimentech na zvířecích modelech. Teorií působení alkoholu v procesu vzniku DK DÚ je několik [Figuro-Ruiz et al. 2004]:

- etanol může účinkovat jako rozpouštědlo pro karcinogeny;
- etanol může ovlivněním lipidového metabolismu buněčné membrány zvyšovat propustnost epitelálních buněk dutiny ústní pro karcinogeny [Squier, Kremer a Wertz 2003; Ogden a Wight 1998];
- acetaldehyd (přítomný jako přímý metabolit etanolu) má četné mutagenní účinky na DNA [Petti 2009; Figuro-Ruiz et al. 2004];
- etanol může alterovat nitrobuněčný metabolismus epitelálních buněk v cílové tkáni (snižuje mitochondriální funkce a zvyšuje alkylaci DNA). Toto může být dále potencováno nutričními deficity (vitamin C, niacin, riboflavin, železo atd.), často přítomnými u osob závislých na alkoholu;
- koncentrovaný alkohol může způsobovat lokální dráždění [La Vecchia et al. 1997];
- systémové účinky alkoholu. Konzumace etanolu může zvýšit metabolickou aktivitu jater a tím aktivovat karcinogenní látky. Naopak onemocnění jater

často přítomné u chronických konzumentů alkoholu může zpomalovat detoxikaci aktivních karcinogenů.

Zatím nemáme spolehlivé údaje ani o roli různých typů alkoholických nápojů. Někteří autoři přisuzují význam i látkám zastoupeným v alkoholických nápojích v malém množství - některá aditiva obsahují nitrosaminy, akrylamid a oxidované polyfenoly, tj. látky, které jsou klasifikovány jako pravděpodobně karcinogenní pro člověka [Petti 2009]. Proti této teorii však hovoří jiné studie, které uvádějí, že největší význam v dané populaci mívá nejčastěji konzumovaný druh alkoholu [La Vecchia et al. 1997; Blot et al. 1988].

Získat informace o účincích alkoholu u nekuřáků bývá obtížné, neboť abúzus alkoholu bývá velmi často spojen s kuřáctvím (uvádí se, že pouhých 5 – 30 % pacientů se ZN DÚ jsou nekuřáci [Hashibe et al. 2007]). Konzumace samotného alkoholu v mírném množství zřejmě riziko vzniku DK DÚ příliš nezvyšuje. Talamini et al. [1990] uvádějí OR=2,2 u osob konzumujících více než 55 alkoholických nápojů týdně, Hashibe et al. [2007] uvádějí zvýšené OR=2,04 pouze pro osoby konzumující 3 či více alkoholické nápoje denně v porovnání s abstinenty (OR=1) (za 1 alkoholický nápoj se považuje 1 sklenice piva, 1 pohár vína či jedna sklenička destilátu (tzv. „panák“). Objem či množství alkoholu v gramech se v jednotlivých studiích liší).

Diskutuje se také role ústních vod obsahujících alkohol. Kritická analýza 7 studií případů a kontrol však nenašla solidní data potvrzující tuto teorii [Carretero-Peláez et al. 2004].

Betelové listy

Betelové listy, ať už samotné, či kombinované s tabákem a dalšími přísadami (arekový ořech, oxid vápenatý, hydroxid vápenatý a další), jsou celosvětově zodpovědné až za 50 % ZN DÚ. Jejich konzumace je častá v některých asijských zemích (Indie, Srí Lanka, Thajsko, Taiwan) a po celém světě v komunitách emigrantů pocházejících z těchto zemí. Ve středoevropské oblasti nemají v současnosti na vznik DK DÚ vliv.

Infekce lidským papillomavirem - paralelní model?

DK DÚ vznikají v naprosté většině případů po 40. roce věku [Johnson 2003b; Warnakulasuriya 2009; Dušek et al. 2005 – graf 7]. V posledních desetiletích se

však začaly množit případy ZN HK u mladších pacientů, u kterých navíc často nebyly přítomny klasické rizikové faktory (konzumace tabákových výrobků a alkoholu) [Lindel et al. 2001; Niedobitek et al. 1990; Llewellyn, Johnson a Warnakulasuriya 2001]. V některých zemích byla podobná situace popsána také u starších žen. To vedlo k podezření, že by se mohlo jednat o odlišné onemocnění. Zdá se, že zhoubné nádory nekuřáků jsou skutečně geneticky odlišné od karcinomů kuřáků – mají méně mutací genu *p53*, nižší frekvenci ztráty heterozygosity na chromozomech 3p, 4q a 11q13 a méně mikrosatelitových změn než ZN DÚ kuřáků [Hashibe et al. 2007].

Ve snaze zjistit příčinu těchto atypických ZN DÚ se mimo jiné zkoumala možnost vlivu infekčních činitelů – bakterií (např. u karcinomů děložního čípku mají výrazný vliv chlamydiové infekce) a virů, například herpes simplex viru, viru Epstein-Barr, adenovirů [Shillito 2009; Annertz et al. 2002; Laborde et al. 2010] a zejména lidského papillomaviru. HPV může imortalizovat buňky orálního epitelu *in vitro*, hypotéza považující HPV za původce ZN DÚ byla tedy nasnadě. Cytologické a molekulární doklady o přítomnosti HPV infekce v orálních karcinomech byly předloženy již v polovině 80. let 20. století [Syrjänen et al. 1983; Cason et al. 1995]. V posledním desetiletí byla úloha HPV v karcinogenezi ZN DÚ potvrzena četnými studiemi [D'Souza et al. 2007; van Houten et al. 2001; Laco et al. 2011; Gillison et al. 2000; Dai et al. 2004; Lindel et al. 2001] a infekce tzv. „high risk“ onkogenními typy HPV, zejména HPV 16 a 18, se dnes již považuje za prokázaný rizikový faktor (RF).

Zdá se, že HPV-pozitivní a HPV-negativní ZN DÚ jsou dvě rozdílné, biologicky heterogenní entity s odlišnou cestou karcinogeneze [Mellin et al. 2000]. Fenotyp je sice velmi podobný, klinické chování nádorů je však odlišné [Gillison a Shah 2001]. Na rozdíl od karcinogenního působení tabáku a alkoholu, při němž dochází k somatickým mutacím tumor-supresorového genu *p53* a *pRb*, funguje HPV karcinogeneze indukci genomové nestability. Působky HPV vedou k inaktivaci tumor-supresorového genu *p53*. HPV tedy reprezentuje alternativní, ale ve výsledku podobnou molekulární cestu k chromozomální nestabilitě, nekontrolované proliferaci a maligní transformaci [Gillison et al. 2000; Dai et al. 2004]. Degradace *p53* virovým proteinem však není funkčně ekvivalentní ztrátě funkce proteinu *p53* v důsledku somatických mutací genu *p53* [Lindel et al. 2001;

Li et al. 2003a]. V progresi do neoplastického stavu musí sehrát roli další faktory (např. chemické a fyzikální mutageny). Infekce HPV předchází vzniku karcinomu asi o 10 let [D'Souza et al. 2007].

Odhaduje se, že celosvětově jsou HPV viry zodpovědné za 6 % všech karcinomů. Nejznámější je jejich asociace s anogenitální oblastí, kde HPV způsobuje karcinom děložního čípku a také dobře definovaný subset dalších karcinomů, např. análních karcinomů u žen a mladých homosexuálních mužů, karcinomů penisu a vulvy [Gillison a Shah 2003]. Vzhledem k tomu, že anogenitální karcinomy jsou způsobovány stejnými typy HPV jako ZN DÚ, vyslovili J. Cason et al. v roce 1995 hypotézu o možném přenosu HPV infekce z anogenitální do orální oblasti sexuálním stykem či autoinokulací, a označil tak HPV-pozitivní ZN DÚ za sexuálně přenosnou chorobu.

Literární údaje o prevalenci infekce HPV u jedinců se ZN DÚ se značně liší, a to jak v závislosti na geografické lokalizaci, tak podle anatomické lokality primárního nádoru, metody odběru tkání a užitých detekčních metod (příloha 2). Spolehlivá čísla nemáme ani pro prevalenci infekcí „high-risk“ typy HPV ve zdravé populaci, údaje se pohybují mezi 0 - 11,1 % (tabulka 2).

Tabulka 2. Prevalence HPV infekce u kontrolních jedinců [Nováková a Laco 2008].

Autor	Kontroly (%)
Bouda et al. 2000	0
Nishioka et al. 1999	4,2
Smith et al. 1998	5,0
Miller a Johnstone 2001*	10,0
Herrero et al. 2003	10,5
Smith et al. 2004a	10,8
Summersgill et al. 2000	11,1

* souborný článek, meta-analýza

Co se týče anatomické lokality primárního nádoru, prevalence infekce „high risk“ typy HPV bývá nejvyšší u nádorů orofaryngu, zejména tonzil (příloha 2), kde se standardně pohybuje kolem 30 – 60 %. Ve studii pacientů nekuřáků – abstinentů z našeho pracoviště [Laco et al. 2011] byl HPV prokázán při užití

techniky imunohistochemické detekce proteinu p16INK4A (korelátu infekce HPV) u 7 ze 24 případů ZN DÚ a u 22 z 22 případů ZN orofaryngu. Při použití PCR však byly jako HPV-pozitivní detekovány pouze 2 vzorky ZN DÚ (a 18 vzorků ZN orofaryngu), což ilustruje současné diagnostické problémy - v detekci HPV dosud chybí standardizovaná technika odběru tkání a molekulárního vyšetření. Jiná česká studie detekovala HPV infekci u 64 % pacientů s orálním či orofaryngeálním zhoubným nádorem a u 80 % vzorků ZN palatinálních tonzil [Tachezy et al. 2005; Klozar et al. 2007]. Jedinci s infekcí HPV měli v této studii 44,3krát vyšší riziko vzniku ZN DÚ než jedinci HPV-negativní.

Klíčovou otázkou dodnes zůstává, kde v oblasti hlavy a krku sídlí latentní infekce HPV a zda se přenos infekce v této oblasti opravdu odehrává sexuální cestou.

Populační studie prokázaly zvýšenou incidenci ZN DÚ u partnerů žen s cervikálním karcinomem [Hemminki, Dong a Frisch 2000], jiné studie však nepotvrdily korelaci mezi typem HPV u nemocných žen a u jejich partnerů. Mnoho studií prokázalo, že riziko ZN DÚ se zvyšuje s rizikovým sexuálním chováním, mladším věkem při první souloži, vysokým počtem sexuálních partnerů, nepravidelném používání kondomů a vysokém počtu partnerů, se kterými jedinec provozoval orogentiální i pohlavní styk [Shiboski, Schmidt a Jordan 2005; Gillison a Shah 2003; D'Souza et al. 2007; Rajkumar et al. 2003].

Je známo, že konzumace tabákových výrobků zvyšuje riziko rakoviny děložního čípku u žen [Pintos et al. 1999; Syrjänen 2007]. D'Souza et al. [2007], Hashibe et al. [2007] ani Applebaumová et al. [2007] však nenašli žádné aditivní či synergistické působení mezi HPV infekcí a vlivem tabákových výrobků, zatímco Smithová et al. [1998] a Herrero et al. [2003] prokázali jejich aditivní účinek. Jiné studie prokázaly protektivní efekt kouření na vznik ZN HK asociovaných s HPV infekcí, který se vysvětluje tím, že kouření zvyšuje keratinizaci sliznic, čímž je chráněna před drobnými poraněními, která jsou nezbytná pro průnik HPV infekce k buňkám *stratum basale* [Ritchie et al. 2003]. Nekuřáci mají větší riziko vzniku HPV-asociovaného ZN DÚ než kuřáci. Smithová et al. [1998] prokázali, že riziko vzniku ZN DÚ je u jedinců s latentní HPV infekcí DÚ vyšší než u jedinců, kteří kouří a konzumují alkohol (pravděpodobnost vzniku 3,7krát *versus* 2,6krát vyšší]. Co se týče součinnosti HPV infekce s alkoholem, D'Souza et al. [2007] nezaznamenali žádný aditivní či synergistický účinek, Smithová et al. [1998]

naopak pozorovali synergistický vliv alkoholu a HPV infekce. Vysvětlují to tím, že alkohol modifikuje tkáň sliznic, zvyšuje jejich permeabilitu pro viry a ovlivňuje imunitní odpověď buněk na HPV.

Vztah mezi věkem a incidencí HPV-pozitivních DK hlavy a krku nebyl jasně prokázán.

Role dalších virů v karcinogenezi ZN HK nebyla potvrzena [Laborde et al. 2010; Starr et al. 2001].

Strava

V posledních desetiletích bylo publikováno několik velkých analyticko-epidemiologických studií zabývajících se vztahem mezi stravou a ZN DÚ. Přestože La Vecchia et al. [1997] přisuzují vlivu dietních návyků (nadměrná energetická konzumace, konzumace tuku, sýrů, škrobových potravin) a dietních deficitů (riboflavin, niacin a folát [Pelucchi et al. 2003]) až 15 % evropských ZN DÚ, výsledky jednotlivých studií jsou často protichůdné a zvýšené riziko nebývá příliš výrazné. Několik studií však prokázalo protektivní účinek konzumace ovoce a zeleniny na vznik ZN DÚ a premaligních stavů (každá denní porce zeleniny či ovoce navíc snižovala v jedné studii riziko vzniku ZN DÚ minimálně o čtvrtinu) [Rajkumar et al. 2003; McLaughlin et al. 1988; Franceschi et al. 1999a]. Lze tedy předpokládat, že dieta chudá na antioxidanty může být jedním z dalších predisponujících faktorů [Farshadpour et al. 2007; Fernandez-Garrote et al. 2001; McLaughlin et al. 1988; Pitman et al. 2000]. Mechanismus protektivního účinku není jasný, nedá se připsat ani beta-karotenům, ani vitamínu C či obsahu vlákniny [La Vecchia et al. 1997]. Otázkou také je, do jaké míry jsou závěry těchto observačních studií validní, neboť jedinci konzumující velké množství cigaret a alkoholu mají všeobecně tendenci k nižší konzumaci ovoce a zeleniny.

Sluneční záření

Osoby pracující převážně venku (zemědělci, rybáři, lesní dělníci, poštovní doručovatelé) mají kvůli dlouhodobé expozici ultrafialovému záření vyšší riziko vzniku ZN rtu [Pukkala, Söderholm a Lindquist 1994]. Zvýšený podíl ZN rtu na celkovém počtu ZN DÚ existuje také v zemích s dlouhým průměrným denním slunečním zářením (v Řecku představují ZN rtu 60 % všech ZN DÚ [Johnson 2003a]) a v komunitách jedinců žijících ve vysokých nadmořských výškách. Riziko

je spojeno s celoživotní expozicí slunečnímu záření, většina ZN rtu jsou dobře diferencované DK vzniklé na podkladě dlouhotrvajících premaligních lézí (aktinická cheilitida, solární keratóza), jejichž stupeň dysplázie se zvyšuje s délkou trvání této afekce.

Genetické faktory

Zdá se, že genetické faktory nemají na vznik ZN DÚ vliv, nebo mají vliv jen velmi malý. V odborné literatuře se občas objevují zprávy o familiárním výskytu ZN DÚ a z utažských genealogických záznamů se dokonce ví o jisté akumulaci ZN rtu v některých rodinách [Johnson 2003a], dosud však nebyly nalezeny žádné specifické chromozomální abnormality. Ve většině případů familiárního výskytu bude pravděpodobnější vysvětlení opírající se o sdílení klasických environmentálních RF (kouření, alkohol, expozice slunečnímu záření). Předloženy zatím nebyly ani jednoznačné důkazy o vlivu zděděných schopností metabolizovat karcinogenní a pro-karcinogenní látky a vrozených poruch reparace poškození DNA na vznik ZN DÚ [Johnson 2003a; Farshadpour et al. 2007; Pitman et al. 2000; Annertz et al. 2002].

Další etiologické faktory

Užívání marihuany jako rizikový faktor pro vznik ZN DÚ bylo zkoumáno v několika studiích, které však nepotvrdily jasnou souvislost [Rosenblatt et al. 2004; Hashibe et al. 2005]. Tyto studie jsou limitovány mnoha faktory (spolehlivost údajů přiznaných pacienty – jedná se o nelegální látku, častá je kombinace kouření marihuany a tabáku, existuje zde větší tendence ke konzumaci dalších návykových látek včetně alkoholu, většina jedinců kouří marihuanu jen příležitostně, atd.)

Dalšími faktory, jimž připisují někteří autoři karcinogenní vliv, byť jen malý, jsou:

- profesionální expozice účinku karcinogenů;
- socioekonomický status - přístup ke zdravotní péči, limitované informace o prevenci a časně detekci těchto nádorů [Silverman 2001; Pukkala, Söderholm a Lindquist 1994];
- etnicita – např. vyšší incidence a mortalita u afrických Američanů než u bělochů [Silverman 2001];

- malhygiena (spojená s chronickým zánětem gingivy v DÚ a s produkcí toxinů mikroorganismy zubního plaku) a zubní kaz (obojí spojeno spíše se socioekonomickým postavením a dostupností stomatologické léčby);
- traumatizace ústní sliznice nevhodnou protézou (ve spojení s dalšími faktory) či ostrým pahýlem zubu;
- orální lichen planus [Fardashpour et al. 2007; Muñoz et al. 2007];
- gastroezofageální refluxní choroba [Fardashpour et al. 2007].

Ojedinelé studie zjistily také zvýšené riziko vzniku ZN faryngu u osob vystavených zplodinám vznikajícím při spalování fosilních paliv jak v domácnosti (kuchyňská kamna na uhlí), tak v zaměstnání [Johnson 2003a].

Diagnostika a staging

Prognóza DK DÚ je závislá na stádiu onemocnění v okamžiku určení diagnózy. Zhruba polovina pacientů však přichází i v současnosti k vyšetření až v pokročilém stádiu choroby (TNM stádia III, IV) [Durazzo et al. 2005; Guntinas-Lichius et al. 2010; Toman, Haisová a Mazánek 1980]. Důvodem je jednak skutečnost, že subjektivní příznaky ve smyslu bolestí a poruch funkce se vyskytují až v pozdních stádiích choroby, častý je také nezájem pacienta o vlastní zdraví. Durazzo et al. [2005] ve své studii udávají, že pacienti se dostavili k vyšetření po průměrné době trvání subjektivních příznaků nádorové choroby 14,1 měsíců (rozmezí 10 dnů – 20 roků). V některých zemích přispívá k této skutečnosti též nízký socioekonomický status velké části těchto pacientů, který jim nedovoluje vyhledat ošetření včas. Pacienti s DK DÚ v časných stádiích (TNM stádia 0, I, II) jsou relativně často identifikováni náhodně a neplánovaně při vyšetření v ordinaci praktického zubního lékaře, dentální hygienistky či maxilofaciálního chirurga, jež nebylo primárně onkologicky cílené.

Příznaky ZN DÚ

Pacienti s DK DÚ přicházejí k lékaři s rozmanitými příznaky vyplývajícími zejména z anatomické lokalizace a velikosti primárního nádoru. DK ústní sliznice mají velice různý klinický vzhled, a to od mírných změn v zabarvení ústní sliznice a diskrétních změn jejího povrchu až po různě rozsáhlé a různě hluboké vředy s navalitymi okraji a krvácející, exulcerující či nekrotizující tkáně. Avšak zejména v **časných stádiích** DK a u slizničních dysplázií jsou iniciální makroskopické slizniční změny jen obtížně hodnotitelné. DK ústní sliznice se v časných stádiích jeví nejčastěji jako drobné, nehojící se ulcerace, častěji nebolestivé než bolestivé. Obvykle přetrvávají několik týdnů až měsíců, než se pacient odhodlá k návštěvě lékaře. Dosti často však tyto léze nejsou zprvu považovány za maligní afekce, a pacient je bez efektu „léčen“ topickou léčbou (antiseptické výplachy, gely, adheziva, kaustika) nebo i celkově antibiotiky. I v současnosti platí klinická zásada, podle níž nedojde-li k výraznější léčebné odpovědi do 2 týdnů, je třeba pomýšlet na zhoubný nádor.

Jen velmi malá část karcinomů ústní sliznice vzniká maligní přeměnou slizničních afekcí typu leukoplakií různých klinických typů, častěji nehomogéních. Tyto slizniční změny potom nacházíme v okolí nádorové afekce.

Méně často se nádory jeví také jako exofytické útvary. Ty jsou často růžové barvy, křehké konzistence a náchylné ke krvácení. Exofytická léze s několika uvolňujícími se sousedícími zuby vždy budí podezření na **pokročilý karcinom** gingivy, stejně jako nehojící se extrakční rána či špatně držící protéza u jedinců s nádory sliznice alveolárního výběžku či patra.

Příznakem ZN lokalizovaných v přední části ústní spodiny může být submandibulární sialodochitida a sialoadenitida při obstrukci Whartonova vývodu vyvolané nádorem. Dalšími symptomy ZN DÚ mohou být různé obtíže, zejména bolesti při řeči, žvýkání a polykání, často spojené omezením pohyblivosti těla jazyka.

Pozdní příznaky. Progreduje-li nádor dále, může se objevit dysfagie. Pacienti mohou často polykat pouze měkkou stravu, dochází k hubnutí až kachektizaci. Při invazi ZN do *n. alveolaris inferior* může dojít k poruchám kožního cití v oblasti brady. U pacientů s rozsáhlým nekrotizujícím intraorálními nádorem bývá přítomen *foetor ex ore*. Progresivní kontraktura může být výsledkem šíření nádorového procesu do *m. masseter* a do pterygoidních svalů, může však být způsobena i progredující submukózní fibrózou ústní sliznice přítomnou u žvýkačů tabáku či betelu. Dalšími příznaky pokročilé nádorové choroby mohou být dysfonie, asymetrie obličejového reliéfu, bolest vyzařující do ucha (otalgie) nebo retromandibulárně, peritonzilárně, též do horní krční oblasti.

Příležitostně je jediným příznakem choroby zvětšená krční uzlina. Tyto nádory se označují jako **nádory neznámé primární lokalizace**. Tvoří 1 - 2 % veškerých ZN HK. V některých případech se primární lokalizaci takového nádoru nepodaří zjistit. Lze připustit, že v některých těchto případech byl primární nádor zlikvidován vlastním imunitním systémem lidského organismu [Stoeckli, Mosna-Firlejczyk a Goerres 2003].

Anamnéza

Součástí anamnézy jsou údaje o délce trvání příznaků, celkovém zdravotním stavu pacienta včetně osobní i rodinné onkologické anamnézy (rodiče, sourozenci, děti), o užívaných lécích, konzumaci tabákových výrobků a alkoholických nápojů,

hygienických návycích, profesionálních vlivech. Získání pravdivých anamnestických údajů může být obtížné, zejména u alkoholiků, silných kuřáků a u jedinců se sníženým intelektem.

Fyzikální vyšetření

Řádné fyzikální vyšetření je společně s anamnestickými údaji základním pilířem diagnostického procesu. Veškeré informace při něm získané, včetně informací hodnocených ve vztahu k onkologické problematice jako “negativní nálezy”, je třeba pečlivě a přesně zaznamenat do klinické dokumentace.

Aspekší a palpací vyšetřujeme kůži obličeje, kštice a krku a ústní sliznici.

Vyšetření ústní dutiny zahrnuje posouzení stavu retní červeně, labiální a bukální sliznice, sliznice ústní spodiny a jazyka, alveolárních výběžků včetně jejich lingvální strany a retromolárového trigona, tvrdého a měkkého patra. Vyšetříme též povrch kořene jazyka za cirkumvalátními papilami, palpačně vyšetříme bázi jazyka. Zaznamenávají se charakteristiky povrchu ústní sliznice a sliznice orofaryngu a přesný klinický popis nalezené slizniční afekce. Každou podezřelou oblast je nutno vyšetřit i palpačně pro zhodnocení rozsahu a lokální invaze nádoru. V oblasti ústní spodiny, jazyka, bukální sliznice a velkých slinných žláz palpujeme bimanuálně, extra-intraorálně, což nám dovoluje získat třetí dimenzi nádorové léze charakterizovanou hloubkou nádorové infiltrace. Ta zatím sice není součástí stagingového protokolu, s hloubkou invaze však stoupá pravděpodobnost metastatického rozsevu [Ambrosch, Kron a Fischer 1995]. Povrch léze je třeba přesně změřit (mm) pro potřeby určení T stádia, a to ještě před bioptickým vyšetřením (při histopatologickém zpracování se bioptický vzorek srazí, postbioptický edém může zkreslit skutečné rozměry nádoru). Hodnotí se také průchodnost vývodů velkých slinných žláz. Vztah nádorové léze ke kosti určuje případnou potřebu kostní resekce (ve spojení s resekci nádoru).

U ZN HK jsou relativně časté nádorové multiplicity v horním aerodigestivním traktu, proto vyšetřujeme také farynx a larynx, buď nepřímo v zrcátku, nebo fibrooptickou flexibilní nazolaryngoskopií. Na některých pracovištích se provádí panendoskopie v celkové anestezii. Ta je bezpodmínečně nutná u nádorů neznámé primární lokalizace. Zaznamenává se mobilita hlasivek a průchodnost dýchacích cest. Nádory patra a orofaryngu někdy sekundárně způsobují nazální obstrukci. Bronchoskopie a ezofagoskopie nejsou podle posledních doporučení bez

klinického podezření na nádor zde lokalizovaný nutné [ESMO 2005; American Head and Neck Society Clinical Practice Guidelines].

Vyšetření hlavových nervů se zaměřuje na citlivost kůže obličeje (hypestezie, anestezie či parestezie v oblasti tváře, horního rtu, brady a dolního rtu mohou být známkou perineurální invaze nádoru do některé z větví *n. trigeminus*), mobilitu jazyka (invaze do *n. hypoglossus* při hluboké infiltraci svaloviny jazyka) a funkci *n. facialis*. Poruchy čítí v oblasti brady naznačují nádorovou infiltraci *n. alveolaris inferior*. U lézí alveolárního výběžku se vždy provádí kontrola vitality zubů a rentgenové vyšetření zubů a čelistních kostí.

Pečlivé **vyšetření regionálních lymfatických uzlin (LU)** je nedílnou součástí vyšetření oblasti hlavy a krku. Systematicky vyšetřujeme LU submentální (od zvětšených uzlin v této oblasti je třeba odlišit zvětšenou *gl. submandibularis*), submandibulární, preaurikulární, parotické, faciální, povrchové a hluboké jugulární LU a zadní trojúhelník. Metastazování z oblasti DÚ do krčních LU je předvídatelné, a proto postižení určité skupiny LU může naznačit i lokalizaci primárního nádoru v případě nádorů neznámé primární lokalizace. U ZN DÚ jsou nejčastěji postiženy uzliny submentální, submandibulární, horní a střední jugulární. Postižení a fixace kůže přiléhající ke zvětšeným LU, fixace LU k hlubokým měkkým tkáním a obrny hlavových nervů jsou příznaky metastatického extrakapsulárního šíření nádoru [Carew, Singh a Shah 2003a]. Největším problémem zůstává detekce subklinických, tzv. okultních metastáz (tj. takových, které dosud nejsou zjistitelné žádným fyzikálním vyšetřením ani dostupnými zobrazovacími technikami).

Bioptické vyšetření

Před jakýmkoli plánováním léčby je třeba potvrdit diagnózu dlaždicobuněčného karcinomu histologicky. Biopsie nádorové tkáně se provádí ambulantně nebo při hospitalizaci, v lokální či celkové anestezii (špatně přístupné nádory, které vyžadují panendoskopii). Zlatým standardem je tradiční incizní či excizní biopsie. Je vždy nutno odebrat dostačující množství reprezentativní tkáně zachycující přechod suspektního nádoru ve zdravou okolní tkáň. U rozsáhlých lézí odebíráme více vzorků. Pokud je u klinicky podezřelé léze mikroskopický nálezn negativní, je třeba biopsii zopakovat [Carew, Singh a Shah 2003b]. Slizniční změny jsou někdy histologicky obtížně hodnotitelné, zejména v časných stádiích nádorů či

u slizničních dysplázií. Někteří lékaři využívají k orientačnímu odlišení normálních a nádorových buněk barvení okrsku změněné ústní sliznice toluidinovou modří [Ghali a Connor 2004]. Další diagnostickou možností je tzv. kartáčová biopsie, kterou dnes někteří lékaři považují za bezpečnou a minimálně invazivní screeningovou techniku pro suspektní léze. Kartáčová biopsie odstraňuje celou epiteliální vrstvu, která se pak hodnotí cytologicky. Senzitivita a specifita této vyšetřovací techniky se však v jednotlivých studiích velmi různí. Atypické nebo pozitivní výsledky musí být ověřeny klasickou biopsií, stejně jako klinicky vysoce podezřelé léze s negativním cytologickým nálezem.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je třeba odlišit od DK zejména ulcerující, potenciálně maligní léze, jimiž jsou:

- nehomogenní leukoplakie a erytroplakie,
- nekrotizující sialometaplázie,
- aphthosis maior (peradenitis mucosae necrotica recurrens),
- traumatický vřed ústní sliznice,
- aktinická cheilitida,
- cheilitis glandularis,
- pemphigus vulgaris,
- diskoidní lupus erythematosus;

dále též:

- intraoseální karcinom,
- neuroendokrinní zhoubné nádory,
- sekundárně exulcerované nádory malých slinných žláz,
- periferní odontogenní nádory,
- proliferující verukózní leukoplakie,
- "hairy" leukoplakie,
- epiteliální hyperplázie a dysplázie ústní sliznice.

Pokud se jedná o nádor s neporušeným slizničním krytem, je diagnóza DK DÚ jen málo pravděpodobná. Zvažovat by se měla jiná onemocnění (nádory slinných žláz, metastázy, mezenchymální nádory).

Staging

Před rozhodnutím o léčbě DK DÚ je potřeba provést tzv. staging, tzn. určení stádia onemocnění. Systém TNM, vypracovaný ve spolupráci mezi Union for International Cancer Control (UICC) a American Joint Committee on Cancer (AJCC) [Sobin, Gospodarowicz a Wittekind (eds.) 2010], rozděluje pacienty s nádorovým onemocněním do různých stádií ve snaze odhadnout pravděpodobnost přežití těchto pacientů, a to v závislosti na:

- rozsahu primárního nádoru (T – tumor extent): největší rozměr nádoru a zasažení přilehlých tkání;
- stavu regionálních LU (N – lymph node status): ne/přítomnost metastatického postižení regionálních uzlin, jejich počet, maximální rozměr a lokalizace vzhledem k primárnímu nádoru (ipsi-, bi-, či kontralaterální);
- ne/přítomnosti vzdálených metastáz (M – metastasis): absence či přítomnost.

Systém TNM je určen pro klinické použití. Na základě histopatologického nálezu však může dojít k tzv. restagingu. TNM stádium založené na klinickém vyšetření se označuje jako cTNM (c - clinical) a určuje strategii léčby. TNM stádium po histopatologickém vyšetření se značí jako pTNM (p - pathologic). V závislosti na něm lze stanovit prognózu choroby. Někdy je též možné setkat se s akronymem rTNM (r - retreatment, léčba recidivy) či aTNM (a - autopsy, na základě pitevního nálezu) [Ghali a Connor 2004].

Stagingový systém TNM je často kritizován pro svoji neúplnost [van der Schroeff a Baatenburg de Jong 2009; Oliveira et al. 2008]. Jedním z jeho zásadních slabin je skutečnost, že nehodnotí hloubku invaze nádoru. Hluboce invadující, i když na povrchu malé nádory, jeví tendenci k metastazování a špatnou prognózu.

V systému TNM též nejsou zahrnuty faktory jako kapsulární penetrace LU a extranodální metastatické šíření do měkkých tkání.

Zobrazovací metody stavu mízních uzlin

Hmatné jednostranné tuhé zvětšené LU je u dospělého člověka nutno považovat za suspektní postižení metastázou zhoubného nádoru, dokud se nepotvrdí opak [Carew, Singh a Shah 2003b]. Přítomnost či absence palpační citlivosti či bolestivosti není signifikantní ve vztahu k diagnóze nádoru. Zaznamenáme lokalizaci, velikost, konzistenci, počet a suspektní klinické známky

extrakapsulárního šíření (invaze do kůže, fixace k hlubším měkkým tkáním, obrny hlavových nervů). Diagnóza metastázy maligního nádoru je pak obvykle stanovena na základě cytologického vyšetření aspirátu z tenké jehly (FNAC), otevřená biopsie LU zde není obvykle indikována [American Head and Neck Society Clinical Practice Guidelines]. Palpační vyšetření má však nízkou spolehlivost a výrazněji nezávisí ani na zkušenosti vyšetřujícího lékaře, proto se běžně doplňuje radiologickými zobrazovacími technikami.

Sonografické vyšetření

Ultrazvukové vyšetření (UZ) krku je populární zejména v Evropě. Jde o relativně levné vyšetření, které pacienti dobře tolerují a které se často používá jako iniciální vyšetření, jež se v případě potřeby doplní dalšími zobrazovacími technikami.

Senzitivita tohoto vyšetření se pohybuje kolem 90 – 95 %, specifita kolem 80 – 95 % [Ghali a Connor 2004]. Známkami naznačujícími metastatické nádorové postižení LU jsou:

- krátká osa LU < 5 mm (resp. 8 mm u uzliny jugulodigastrické),
- sférický tvar LU (poměr šířka:délka > 0,5),
- hypoechogenita LU,
- hypoechogenita hilu (tenký nepravidelný excentrický hilus nebo hilus nedetekovatelný [Yonetsu et al. 2001],
- ztráta ostroty kontury LU s hyperechogenními okrsky jako známka extrakapsulárního šíření,
- periferní/smíšený typ vaskularizace,
- index pulsatility PI > 1,3,
- index rezistence RI > 0,72,
- přítomnost nekrózy (hypo/anechogenní LU) je vysoce pravděpodobnou známkou malignity.

Specifita vyšetření může být zvýšena použitím sonograficky navigované aspirace cytologického materiálu tenkou jehlou, tzv. ultrasound-guided FNAC (USgFNAC). Senzitivita tohoto vyšetření ve specializovaných centrech se udává až 73 % [van den Brekel et al. 1999], v běžných podmínkách se však zřejmě pohybuje kolem 50 % [Takes et al. 1998]. USgFNAC sice nemá falešně pozitivní výsledky, je zde ale riziko výsledků falešně negativních, pokud se FNAC odebere z nesprávné uzliny nebo z té části postižené uzliny, která neobsahuje mikrometastázu. Metaanalýza

porovnávající úspěšnost detekce okultních metastáz různými zobrazovacími technikami prokázala, že USgFNAC provedená speciálně vyškoleným radiologem je dnes nejspolehlivější metodou detekce okultních metastáz [de Bondt et al. 2007]. Nevýhodou UZ vyšetření je jeho vysoká závislost na vyšetřujícím, porovnání výsledků dosahovaných mezi jednotlivými lékaři je tedy obtížné. Proto se v praxi, zejména v USA, často používá počítačová tomografie (CT) či magnetická rezonance (MRI), tj. standardizované techniky, které je snadnější interpretovat (není třeba radiolog speciálně vyškolený na problematiku ZN HK) a které jsou dostupné ve většině zdravotnických zařízení [de Bondt et al. 2007]. Volba zobrazovací techniky pro detekci metastáz v krčních LU tedy nakonec závisí zejména na zkušenostech a preferenci vyšetřovacích technik existujících na jednotlivých pracovištích a na jednotlivých lékařích [Takes et al. 1998].

Počítačová tomografie

Pro přesné anatomické mapování nádoru a jeho okrajů, které jsou někdy klinicky obtížně detekovatelné (farynx, patro, kořen jazyka, spodina DÚ), je vhodné CT vyšetření, které poskytuje vysoké rozlišení a kvalitu obrazu. Umožňuje zobrazit invazi v oblasti baze lebni, pterygoidních prostor, pterygopalatinální fossy, čelistních kostí, obratlů, šíření do *a. carotis interna*, kavernózních sinů, nervů, apexu očnice a retrofaryngeálních svalů, extrakapsulární šíření a šíření do cévních, nervových a kostních struktur. V submentální krajině též usnadňuje rozlišení uzlin od submandibulární žlázy. Také evaluace možného metastatického postižení LU je pomocí CT přesnější než pomocí MRI. Při hodnocení stavu LU se soustředíme na jejich velikost, tvar, popřípadě známky centrální nekrózy. Uzlina se považuje za abnormální, pokud přesahuje velikost 1,5 cm v jugulodigastrické oblasti či 1 cm v kterékoli jiné oblasti krku. Tvar metastatické uzliny bývá sférický (narozdíl od normálních uzlin, které mívají tvar fazole). Specifickým ukazatelem metastatického postižení LU je přítomnost intranodální nekrózy (v diferenciální diagnostice zvažujeme intranodální absces nebo tukovou hilární metaplázií).

Trojrozměrné CT je důležitou pomůckou při plánování chirurgického řešení defektu mandibuly pomocí volného mikrovaskulárního laloku.

U nádorů situovaných v hloubce tkání je vhodné zvážit možnost **CT-navigované FNAC**.

Jednou ze specifických výhod CT oproti MRI v oblasti orofaryngu je skutečnost, že doba vyšetření je kratší, a proto vzniká méně artefaktů spojených s polykáním a vaskulárními pulzacemi.

Magnetická rezonance

MRI zobrazuje velmi dobře měkké tkáně, intrakraniální šíření nádoru a případné zasažení parafaryngeálního prostoru. Poskytuje zobrazení i v rovinách, které CT neumožňuje (sagitální řezy). Používá se jako primární technika pro zobrazení paranazálních a kavernózní sinů, mozkových plen, mozku, nazo- a orofaryngu, patra, kořene jazyka a spodiny DÚ (čím blíže k bazi, tím je MRI vhodnější). Možná je též evaluace perineurálního šíření [Ghali a Connor 2004]. Dalo by se předpokládat, že MRI bude vhodná pro zobrazení LU, v obraze však často interferuje tuková tkáň. Výjimkou je masivní metastatické postižení LU, kdy se MRI s kontrastní látkou využívá pro zhodnocení rozsahu postižení, zejména vzhledem k velkým krčním cévám.

Podobně jako u CT jsou při hodnocení stavu LU sledovanými parametry velikost LU, ostrost jejích okrajů, existence centrální nekrózy a známky extranodální šíření. Nevýhodou MRI je delší doba vyšetření a požadavek na úplnou nehybnost pacienta, jelikož někteří pacienti s rozsáhlými nádory trpí v poloze vleže útlakem dýchacích cest.

Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie s 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukózou (FDG-PET) detekuje zvýšenou metabolickou aktivitu nádorové tkáně. Radioznačený analog glukózy je přednostně vychytáván nádorovými buňkami, které vykazují zvýšenou glykolýzu. Jedinečnost této techniky spočívá v tom, že jde o funkční zobrazovací techniku, která umožňuje neinvazivně zobrazit metabolismus tumorózní tkáně a navíc umožňuje celotělové vyšetření, takže již nejsou třeba další vyšetření zaměřená na detekci regionálních a vzdálených metastáz [Ghali a Connor 2004]. Podle některých autorů je senzitivita i specifita PET vyšší než u CT nebo MRI (Jeong et al. [2007] uvádějí senzitivitu 80,3 % a specifitu 92,8 %). Dosud však nemáme k dispozici výsledky žádné dobře designované studie porovnávající tyto parametry PET s rutinně používanými zobrazovacími metodami (CT, MRI).

Senzitivita zobrazení okulárních metastáz v LU je malá, pro tento účel není technika

vhodná [Stoeckli, Mosna-Firlejczyk a Goerres 2003]. Výhodou PET je její vysoká negativní prediktivní hodnota, neboť negativní scan v podstatě vylučuje přítomnost nádorových metastáz, nevýhodou je relativně vysoké procento falešně pozitivních výsledků. FDG není marker specifický pro nádorové bujení, technika tudíž není schopná rozlišit mezi uzlinou nádorovou a uzlinou reaktivně zánětlivě změněnou či tkáňové změny způsobené radioterapií od reziduálního nádoru či recidivy. Anatomické vyznačení primárního nádoru a uzlin a jejich vztah zejména k cévním strukturám není přesné, i když poslední generace přístrojů již integrují PET s CT. FDG se fyziologicky vychytává v mozku, v aktivní svalovině (pacient před vyšetřením nesmí mluvit), lymfoidní tkáni, slinných žlázách, a vzhledem k renálnímu vylučování též v ledvinových pánvičkách a močovém měchýři.

V současnosti se studují i možnosti použití jiných, nádorově specifických izotopů. Většina autorů se shoduje v tom, že PET je indikována v případě hledání nádorů neznámé primární lokalizace, nebyla-li úspěšná předchozí klasická vyšetření [Stoeckli, Mosna-Firlejczyk a Goerres 2003; Wong 2008], dále též pro rozlišení mezi benigními a maligními uzlíky na plicním rentgenogramu při detekci vzdálených metastáz [NICE 2004] a také pro detekci recidiv nádorů při sledování zvláště komplikovaných případů. V běžné praxi se však její užití nedoporučuje [IQWiG 2011; NICE 2004].

Další nevýhodou tohoto vyšetření je jeho dosud nižší dostupnost a vysoká cena, i když např. v případě pozitivního nálezu při podezření na vzdálené metastázy by se následně ušetřila nákladná, ale neúspěšná léčba, která pro tyto pacienty již nemá smysl [de Bree et al. 2009].

Elektivní krční disekce

Správné vyhodnocení metastatického nádorového postižení krčních mízních uzlin je klíčovou a nepochybně i nejsložitější součástí stagingu. Je známo, že u 6 – 57 % pacientů ve stádiu cN0 jsou přítomny subklinické, tzv. okultní metastázy [Woolgar 1999a; O'Brien et al. 2000; Hosal et al. 2000; Rigual et al. 2005; van den Brekel et al. 1996; tabulka 3].

Tabulka 3. Výskyt okultních metastáz u pacientů s klinicky nedetekovatelným postižením lymfatického systému [Nováková a Keprtová 2007].

Autor	Počet pacientů	Okultní metastázy (%)
Civantos et al. 2006	106	16
Hoft et al. 2004	50	26
Keski-Santti et al. 2006	13	15
Kontio et al. 2004	15	20
Kosuda et al. 2003	11	36
Rigual et al. 2005	20	50
Ross et al. 2002a	48	35
Ross et al. 2004a	61	44
Ross et al. 2004b	227	T1: 28 T2: 51
Woolgar 1999a	189	21
Yen et al. 2006	28	22,2

Při existenci těchto metastáz nedetekovaných při předoperačním vyšetření bylo zaznamenáno snížení naděje na přežití až o 50 %, proto je jejich odhalení zcela zásadní; dále bylo zaznamenáno též častější extrakapsulární šíření nádoru, které snižuje pravděpodobnost přežití o dalších 50 % [Carew, Singh a Shah 2003a], a šíření nádoru ve více úrovních lymfatického systému. Velikost LU není pro určení metastatického postižení spolehlivým prediktivním faktorem [Alkureishi et al. 2007; van den Brekel et al. 1999]. Metastatická nádorová ložiska menší než 1 cm jsou pod rozlišovací schopností jak CT a MRI, tak i PET. Někteří onkologové tedy používají pro detekci okultních metastáz u všech pacientů ve stádiu cN0 elektivní krční disekci (elective neck dissection, END). Výsledek histopatologického vyšetření resekátu jim tak usnadňuje volbu adjuvantní terapie [Carew, Singh a Shah 2003c]. Pro řadu pacientů, u kterých okultní metastázy nejsou přítomny, je však END nadbytečným zákrokem, poškozujícím funkční lymfatický systém, který by mohl působit jako ochranná bariéra proti rakovinným buňkám, a zatěžujícím pacienta výrazně větší morbiditou spojenou s krční disekcí (pooperační komplikace, funkční následky v důsledku poškození inervace krčních a zádoových svalů, vznik píštělí aj.) V dnešní době dosud neexistuje zcela přesná zobrazovací technika, která by mohla snížit riziko přehlédnutí okultních metastáz pod přijatelných 20 %. Provádění END jako stagingové

techniky tak v blízké budoucnosti může omezit snad jen technika biopsie sentinelové lymfatické uzliny (BSLU).

Biopsie sentinelové lymfatické uzliny

Sentinelová lymfatická uzlina (SLU) je první LU, kterou prochází lymfa z oblasti primárního tumoru. Dojde-li k metastatickému lymfogennímu rozsevu nádoru, je tato mízní uzlina postižena nádorovým procesem jako první [Sobin, Gospodarowicz a Wittekind (eds.) 2010]. Negativní histopatologické vyšetření SLU by tedy mělo znamenat, že zbytek lymfatického systému není postižen.

Existují dva způsoby, jak tuto SLU najít a označit. První z nich využívá submukózní aplikace lymfotropního barviva (patentní modř V) do oblasti kolem nádoru. První drénující uzlina se pak zbarví modře. Druhou možností je užití radiofarmaka obsahujícího ^{99m}Tc . SLU se pak detekuje scintigraficky. SLU je zapotřebí velmi podrobně histologicky vyšetřit [Thomsen, Sørensen a Krogdahl 2005; Thomsen et al. 2007; Woolgar 1999a].

Tato technika je technicky dosti náročná a vyžaduje rovněž velkou zkušenost operátora, výsledky jsou však slibné. Někteří autoři dosahují až 97% úspěšnosti v detekci SLU s recidivou onemocnění u pouhých 2 % pacientů s "negativní" SLU [Shah 2004]. Avšak BSLU není metodou vhodnou pro všechny jedince s DK DÚ. Podmínkou její indikace je primární nádor o velikosti 6 mm – 4 cm ve stádiu cN0 potvrzeném CT nebo MRI vyšetřením [ACOSOG Z0360]. Zatím chybí zkušenosti ve statisticky významném vzorku populace a dostatečně dlouhá doba pro sledování souborů postižených jedinců, abychom mohli formulovat závěry o pozitivním přínosu této techniky pro pacienty.

Problematika mikrometastáz

S nástupem nových technik umožňujících detekci mikrometastatického postižení LU (imunohistochemické barvení, molekulární techniky, BSLU) vyvstaly otázky, jak lze zařadit do TNM systému průkaz LU s izolovanými nádorovými buňkami (isolated tumor cells, ITC) či mikrometastázami (0,2-2 mm). Dle posledních konvencí se přítomnost ITC v LU či v dalších tkáních, stejně tak jako pozitivní nález získaný nemorfologickými technikami (např. průtoková cytometrie nebo analýza DNA), hodnotí jako stádia N0 či M0 [Hermanek et al. 1999].

Rozšířené značení TNM je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4. Možné subsety stadia pN0 podle uniformního stagingového systému UICC a AJCC [Sobin, Gospodarowicz a Wittekind (eds.) 2010].

Stádium	Definice
pN0	Metastázy v regionálních LU histologicky nezastiženy, detekce ITC neprováděna
pN0(i-)	Metastázy v regionálních LU histologicky nezastiženy, při vyšetření morfoloogickými metodami (včetně imunohistochemické detekce) ITC nenalezeny
pN0(i+)	Metastázy v regionálních LU histologicky nezastiženy, při vyšetření morfoloogickými metodami detekovány ITC
pN0(mol-)	Metastázy v regionálních LU histologicky nezastiženy, při vyšetření nemorfoloogickými metodami ITC nenalezeny
pN0(mol+)	Metastázy v regionálních LU histologicky nezastiženy, při vyšetření nemorfoloogickými metodami detekovány ITC
pN0(mi)	Mikrometastázy > 0,2 mm v regionálních LU histologicky nezastiženy (mikrometastázy o velikosti 0,2-2 mm již spadají do kategorie pN1)

*Pokud byla vyšetřena SLU, přidává se ještě označení (sn) – např. pN0(i-) (sn).

Diagnostika vzdálených metastáz

Finální částí stagingového vyšetření je detekce přítomnosti vzdálených metastáz. ZN DÚ nejčastěji metastazují do plic, jater a kostí [Betka 2001]. Pacientů, kteří mají vzdálené metastázy již v okamžiku diagnózy, není mnoho (2 – 18 %, de Bree et al. 2009). Negativní rentgenogram plic a biochemické vyšetření krve proto většinou postačují k vyloučení vzdálených metastáz [Carew, Singh a Shah 2003c].

V závislosti na abnormalitách detekovaných těmito vyšetřeními, lokoregionálním rozsahu onemocnění a stupni klinického podezření, lze indikovat CT hrudníku, břicha a pánve či mozku či kostní scan.

Za rizikové faktory pro vznik vzdálených metastáz jsou považována stadia nádorové choroby T4, N2 a N3 u oro- a hypofaryngeálních a laryngeálních nádorů, dále nádorové multiplicity lokalizované pod úrovní klíčních kostí, více než 3 klinicky detekovatelné metastaticky postižené regionální LU, bilaterálně metastaticky postižené regionální LU, velikost LU > 6 cm, postižení dolních jugulárních LU či lokoregionální recidiva [de Bree et al. 2009].

Detekce vzdálených metastáz během postterapeutického sledování nemá větší význam, neboť tyto metastázy zatím nedokážeme léčit.

Předoperační vyšetření

Cílem předoperačního vyšetření je získat informace o celkovém zdravotním stavu pacienta a stavu chrupu. Pro hodnocení stavu chrupu a případné nádorové invaze čelistních kostí se nejčastěji využívá panoramatického rentgenogramu (OPG), případně CT [Shah a Gil 2009]. Nepřítomnost patologických známek na rentgenogramu kostní invazi nádoru nevyloučí, pozitivní nález však jednoznačně potvrdí podezření.

Okluzální snímky mandibuly a intraorální snímky často zobrazí časnou invazi celkem přesně. CT vyšetření není pro rutinní evaluaci vhodné, lze jej však využít ve speciálních případech (primární nádory mandibuly, šíření nádoru na *ramus ascendens*, rozsah kostní invaze u velkých nádorů).

Radionuklidové kostní scany mohou detekovat kostní invazi dříve než radiografie, na druhou stranu však neposkytují kvalitní informace o rozsahu postižení a nejsou dosud zcela spolehlivé (falešně pozitivní výsledek může být způsoben i zánětlivým postižením). OPG dovoluje zhodnotit celkovou architekturu kosti mandibuly ve vztahu k dentoalveolárním strukturám a nádorové invazi. Střední čára v oblasti symfýzy ani nádorová invaze do lingvální *lamina corticalis* však není dobře hodnotitelná.

Pacienti se ZN DÚ mají relativně často zanedbaný chrup. Kariézní zuby a pokročilá parodontitida mohou během léčby nádorového onemocnění způsobit různé závažné komplikace. Proto je třeba zlepšit ústní hygienu, odstranit zubní kámen supra- i subgingiválně a ošetřit zubní kazy a jejich komplikace (avitální zuby, periapikální zánětlivé granulomy a cysty). Zubní vyšetření a ošetření je bezpodmínečně nutné u všech pacientů, kteří buď byli léčeni radioterapií v minulosti, nebo u nichž se tato léčba plánuje. Zuby, které lze zachovat, je třeba co nejdříve ošetřit. Zuby indikované k extrakcím se extrahují preoperačně nebo také intraoperačně (kromě případů, kdy je plánována resekce kosti, nádor by se totiž mohl šířit extrakční ránou dále do kosti). Po chirurgickém zákroku je třeba zhotovit zubní náhradu, je-li indikována. Vhodné je též poradenství ohledně fluoridové prevence a dietetické poradenství, zejména je-li v plánu radioterapie,

abychom předešli tzv. postiradiačnímu zubnímu kazu zbývajících zubů [Shah a Lydiatt 1995; Glaholm 2003].

Vitálně důležité je poradenství u pacientů s anamnézou abúzu tabáku a alkoholu, jelikož přítomnost těchto komorbidit významně ovlivňuje jak pooperační komplikace, tak prognózu nemoci včetně rizika vzniku nádorových duplicit. U pacientů závislých na alkoholu existuje vysoké riziko vzniku postoperačního abstinčního syndromu. Vhodné je proto předoperační psychiatrické a rehabilitační vyšetření.

Dispenzarizace

Cílem dlouhodobého sledování pacientů po prodělané protinádorové léčbě je hodnocení výsledků léčby, aktivní vyhledávání lokoregionálních recidiv, detekce duplicitních nádorů, léčba dalších morbidit spojených s léčbou (problémy s řečí a polykáním, péče o ránu) i komorbidit v nepřímém vztahu se základním onemocněním, a také poskytnutí psychologické a sociální podpory [Mechl, Smilek a Červená 2008b; American Head and Neck Society Clinical Practice Guidelines]. K recidivám nádorové choroby nejčastěji dochází během prvních 2-3 let [Shah a Lydiatt 1995], proto se doporučují kontroly dle následujícího schématu:

- 1. a 2. rok kontrola každé 2 měsíce,
- 3. a 4. rok kontrola každé 3-4 měsíce,
- 5. rok kontrola 2krát ročně.

Riziko vzniku nádorových multiplicit, které se dle různých studií pohybuje mezi 2 - 7 % ročně [Do et al. 2003; Wiseman et al. 2003; Licciardello, Spitz a Hong 1989], pak vyžaduje sledování pacienta po zbytek jeho života, a to 1-2krát ročně [Carew, Singh a Shah 2003a; Shah a Lydiatt 1995].

U pacientů s nízkým rizikem se doporučuje zhotovení RTG plic 1krát ročně, u pacientů s vysokým rizikem 2krát ročně a vyšetření jaterních funkcí 1krát ročně [Mechl, Smilek a Červená 2008b; Betka 2001; Shah a Lydiatt 1995].

S lepší kontrolou lokoregionálního onemocnění, jak ji zaznamenáváme v posledních letech díky pokrokům v léčbě, se dá očekávat, že incidence vzdálených metastáz bude zřejmě stoupat.

Velmi důležité je též poradenství týkající se změny životního stylu (abúzus, dieta) a v neposlední řadě též periodické prohlídky stavu orálního zdraví (zuby, parodont) zubním lékařem u všech pacientů, kteří podstoupili RT.

Screening

Kromě preventivní vizuální onkologicky zaměřené prohlídky DÚ existuje několik dalších metod, které by bylo možné využít pro screening ZN DÚ. Jsou jimi:

- barvení sliznice toluidinovou modří,
- fluorescenční zobrazení nádorových buněk,
- kartáčová biopsie.

Dodnes však nemáme k dispozici věrohodné důkazy, které by doporučovaly populační screening ZN DÚ těmito metodami, a to ani v zemích s vysokou incidencí onemocnění [Boyle et al. 1995; Kujan et al. 2005]. DK DÚ jsou totiž relativně vzácnou chorobou, zachytnost by tedy byla velmi malá. Navíc stále není dobře znám přirozený vývoj tohoto onemocnění. Pro určení úlohy screeningu u vysoce rizikových pacientů a oportunistický screening také zatím nemáme dostačující informace [NICE 2004]. Systematické, komplexní, onkologicky zaměřené vyšetření DÚ v rámci rutinního vyšetření zubním lékařem proto musí zůstat součástí každodenní, rutinní praxe, zejména u všech tzv. rizikových skupin pacientů. U většiny pacientů s nádorem v oblasti hlavy a krku je možné chorobu relativně snadno odhalit řádnou klinickou prohlídkou. Vizuální a palpační vyšetření trvá cca 90 sekund, přesto je řádně provádí jen málo zubních i jiných lékařů. Diagnostika ZN DÚ se i proto v posledních 40 letech „neposunula“ celkově do časnějších stádií onemocnění [Silverman 2001].

Léčba

Primárním cílem terapie ZN DÚ je vyléčení zhoubného onemocnění. Avšak při plánování léčby je třeba brát v úvahu též tzv. sekundární cíle, jimiž jsou [Carew, Singh a Shah 2003c]:

- zachování vzhledu a funkce postiženého orgánu. V onkologické léčbě ZN HK se terapeutická rozhodnutí dějí se snahou o zachování funkce polykání, žvýkání a řeči. Pokud toto není možné, je třeba zajistit co nejlepší dostupnou rehabilitaci;
- minimalizace negativních následků léčby;
- prevence vzniku duplicitních nádorů. Pacienti s DK v oblasti hlavy a krku v časných stádiích choroby mají vyšší riziko úmrtí na nádorové duplicity než na primární nádor. Důležitá je proto jejich pečlivá dispenzarizace a eliminace abúzu tabákových výrobků a alkoholu [Shah a Lydiatt 1995].

Základními léčebnými modalitami pro ZN v oblasti hlavy a krku jsou chirurgická resekce, radioterapie (RT), chemoterapie (CHT) a jejich kombinace. Důležitá je také již zmíněná sekundární prevence zahrnující zejména změnu životního stylu. V posledních desetiletích zaznamenáváme určité zlepšení prognózy ZN HK, zejména nádorů diagnostikovaných v časných stádiích choroby. Podíl na tom má správně indikovaná chirurgická léčba beroucí v potaz charakteristiky samotného nádoru i pacienta, selektivní léčba LU, u kterých existuje riziko přítomnosti metastáz, též multidisciplinární přístup s implementací adjuvantní RT nebo radiochemoterapie (RCHT). Kombinace různých léčebných modalit má tu výhodu, že intenzita každé z nich může být omezena tak, aby se zachovala co nejlépe funkce a estetika postiženého orgánu bez ohrožení výsledku léčby [Kessler et al. 2008].

Faktory ovlivňující volbu léčby

Faktory ovlivňující léčbu lze rozdělit následujícím způsobem [Shah a Lydiatt 1995; Carew, Singh a Shah 2003c]:

Faktory týkající se nádoru

- **Anatomická lokalizace nádoru.** Rozdílnosti krevního a mízního řečiště v různých anatomických oblastech mohou ovlivnit vývoj nádoru a celkový "výsledek" onemocnění. Nádory v některých lokalizacích jeví větší riziko metastazování (tělo a báze jazyka [Massano et al. 2006], spodina ústní,

dolní alveolární výběžek); naopak nádory horního alveolárního výběžku a tvrdého patra mají riziko metastazování nižší. DK dolního rtu mají podobné chování jako DK kůže (tzn. jsou “méně maligní” než ostatní nádory v orofaciální oblasti). Některé lokalizace nádorů (báze jazyka) jsou navíc obtížně přístupné pro chirurgický zákrok.

- **T stádium.** Malé povrchní tumory jsou pro chirurgickou léčbu snadno přístupné z intraorálního přístupu. Většinou je možná resekce nádoru s bezpečným lemlem zdravé tkáně. Větší nádory jeví větší riziko vzniku metastáz, indikována je proto elektivní disekce krčních mízních uzlin, i když z klinického hlediska se zdají být nepostiženy. Nádory ve stádiích T3 a T4 jsou kandidáty na multimodální léčbu.
- **Vztah nádoru k čelistní kosti.** Léčba nádorů postihujících alveolární výběžek horní či dolní čelisti a léčba nádorů sekundárně invadujících čelistní kost (např. nádory spodiny ústní) vyžaduje resekci kosti. Tyto nádory navíc nejsou vhodné pro definitivní RT, neboť jeví horší léčebnou odpověď a samotná RT představuje zvýšené riziko obnažení kosti a vzniku osteoradionekrózy (ORN) a radioosteomyelitidy. Nádory patra a horního alveolárního výběžku vyžadují důkladné radiologické vyšetření a zhodnocení anatomické situace, která obvykle vyžaduje v rámci komplexní protinádorové terapie i výrobu dentální náhrady či obturátoru čelistní dutiny.
- **Anteriorní či posteriorní lokalizace nádoru.** Čím dorzálněji v DÚ je nádor umístěn, tím větší je riziko vzniku metastáz. END je v těchto případech nutná i ve velmi časných stádiích choroby.
- **N stádium.** Podle rozsahu postižení LU plánujeme rozsah krční disekce a adjuvantní léčbu.
- **Histologický nález.** Míra nádorové diferenciaci (grade) do jisté míry odhaduje míru agresivity nádoru, i když v mnohorozměrných analýzách se jen zřídka prokázala jako nezávislý parametr [Shah a Gil 2009]. Velmi důležitým faktorem pro volbu léčby a eventuálně určení prognózy je hloubka nádorové infiltrace. Zatímco povrchní nádory mají dobrou prognózu, nádory hluboce infiltrující jeví zvýšené riziko metastazování. Klinicky je sice nemožné určit hloubku invaze před resekci nádoru, dá se

však odhadnout palpačně. Takto získané údaje pak poslouží při zvažování elektivní krční disekce. Keratinizace DK nemá na prognózu vliv [Cojocariu et al. 2009].

- **Typ růstu nádoru.** I při stejném stádiu a lokalizaci jsou nádory rostoucí exofyticky méně agresivní než nádory endofytické.
- **Předchozí léčba.** V případě předchozí RT nebo plánované glosektomie s resekci takové části jazyka, v jejímž důsledku by došlo ke ztrátě řeči a polykací funkce, je vhodné zvážit brachyradioterapii (bRT) nebo konkomitantní radiochemoterapii (KRCHT). Pohybujeme-li se v ozářeném terénu, je třeba dobře zvážit také plánované rekonstrukční postupy.

Faktory týkající se pacienta

- **Věk.** Vyšší věk pacienta by však neměl být kontraindikací pro chirurgickou léčbu DK DÚ [Syrigos et al. 2009].
- **Celkový zdravotní stav pacienta.** Je třeba zvážit, zda je pacient schopen podstoupit optimální terapii. U pacientů s DK DÚ je patrný dosti častý výskyt kardiopulmonárních onemocnění, která spolu se ZN DÚ sdílejí společný etiologický faktor, jímž je kouření. S rozsáhlejším chirurgickým zákrokem je spojena též značná morbidita i mortalita.
- **Zaměstnání** (pro výkon určitých povolání se preferuje např. fyzický vzhled nebo řeč).
- **Tolerance léčby.**
- **Akceptace léčebného programu** ze strany pacienta, jeho spolupráce.
- **Životní styl,** zejména kouření a alkohol. Volbu léčby do jisté míry ovlivňuje fakt, zda je pacient ochoten přestat kouřit, popřípadě omezit konzumaci alkoholu.
- **Socioekonomická situace** pacienta.
- **Dostupnost léčby** (např. možnost docházet na RT).
- **Přání pacienta.**

Faktory týkající se ošetřujícího lékaře, pracoviště, zdravotního systému

- **Expertíza/optimální znalosti a terapeutické schopnosti** v oblasti maxilofaciální chirurgie, RT, onkologie.

- **Možnosti rehabilitace a rekonstrukce** chrupu, zhotovení vyhovující protetické náhrady či obturátoru.
- **Podpůrné systémy** ve sféře psychosociální, emocionální, pracovní.
- **Cena léčby.**
- **Dostupnost péče.**

DK DÚ v časných stádiích choroby mohou být léčeny jak chirurgicky, tak ozářením. Léčebné výsledky obou modalit jsou srovnatelné, avšak je zapotřebí brát v úvahu trvalé následky léčby, které bývají u RT závažnější než u chirurgické léčby.

U pokročilých nádorů jednoznačně preferujeme multimodální léčbu před použitím jediné léčebné modality. U těchto nádorů se dnes za standardní léčbu považuje chirurgická resekce následovaná RT. V případě extrakapsulárního šíření karcinomu a průkazu pozitivních resekčních okrajů byla prokázána lepší lokoregionální kontrola nádoru a vyšší šance na přežití pacienta bez nemoci (disease-free survival, DFS) u kombinace postoperační RCHT než při RT samotné. Problémem však bývá toxicita léčby. Vždy je tedy nutné zvážit tzv. **terapeutický index** plánované léčby (tj. poměr mezi výsledkem léčby a její toxicitou).

Chirurgická léčba

U primárních nádorů nacházejících se v oblasti hlavy a krku je všeobecně preferován chirurgický zákrok (užívá se až ve 2/3 případů). Jeho rozsah závisí na velikosti a lokalizaci nádoru a jeho vztahu k okolním strukturám, zejména kostním. Chirurgická léčba dovoluje odstranit nádor, radikálně ošetřit spádový lymfatický systém a rekonstruovat operovanou anatomickou krajinu.

K chirurgické resekci jsou obzvláště vhodné primární nádory dolního a horního alveolárního výběžku a tvrdého patra (jelikož RT není vhodná pro nádory zasahující kost) a případy s vysokým rizikem vzniku duplicitních nádorů (RT se ponechává v záloze do budoucnosti).

Adekvátní zhodnocení případné kostní invaze je pro správné plánování chirurgického zákroku zásadní. Za rizikový nálezný se považuje, nachází-li se nádor v blízkosti mandibuly, adhezuje-li k ní nebo ji obrůstá. Primární nádory DÚ se šíří po ústní spodině nebo bukální sliznici až k připojené gingivě. Intaktní periost zde působí jako účinná ochranná bariéra, proto se nádor nešíří přímo přes něj, a tedy i přes *lamina corticalis* směrem do spongiózní kosti, nýbrž postupuje z připojené

gingivy směrem do nitra zubního lůžka (alveolu). U pacientů, kteří mají zuby, se pak nádor dále šíří alveolárním lůžkem do spongiózy čelistní kosti. U bezzubých pacientů se nádor šíří na hřeben alveolárního výběžku a odtud dentálními póry bezzubé čelisti do spongiózy.

V **časných stádiích** DK DÚ (T1 a T2, která tvoří zhruba 1/3 nových diagnóz) je chirurgická resekce nádoru léčbou volby zejména za předpokladu, že je možné odstranit celý nádor s dostatečným lemlem zdravé tkáně (minimálně 1 cm). Jde o metodu relativně rychlou a levnou, která je spojena s minimální morbiditou a v podstatě nevelkými vedlejšími účinky. Nutná je jen kratší hospitalizace. Funkční důsledky těchto resekcí bývají minimální a někdy jen přechodné (zhoršení výslovnosti, problémy se žvýkáním), odeznívají v rámci několika týdnů. Trvalé následky se vyskytují jen zřídka. Účinnost chirurgické léčby klesá s pokročilostí onemocnění.

Chirurgické přístupy

Při plánování chirurgického přístupu pro resekci nádorů v **pokročilých stádiích** (TNM III, IV) je třeba brát v úvahu následující faktory [Kalavrezos a Bhandari 2010]:

- přístup k nádoru umožňující jeho adekvátní exstirpaci;
- snahu vyhnout se nápadným kožním incizím (jizvy);
- přístup k poresekčnímu defektu nutný pro rekonstrukci anatomické oblasti.

Chirurgický přístup k nádoru pro onkologickou resekci nesmí být omezován snahou o co nejmenší rozsah zákroku. Určuje jej velikost nádoru, hloubka nádorové infiltrace a vztah nádoru k čelistní kosti a ke kůži.

Nejčastěji používanými chirurgickými přístupy jsou:

- **Transorální přístup** (malé primární nádory jazyka a ústní spodiny, gingivy, bukální sliznice a tvrdého nebo měkkého patra).
- **Mandibulotomie.** Přístup k tumoru lze získat laterální mandibulotomií těla nebo úhlu mandibuly, dále mandibulotomií lokalizovanou ve střední čáře nebo paramediálně či odklopením muskulokutánních laloků [Shah a Gil 2009].
- **Marginální resekce čelisti.** U pacientů s časným stádiem nádorového onemocnění lze použít marginální resekci čelisti. Ta je kontraindikována u pacientů s masivní nádorovou invazí do kosti, u objemných nádorů

měkkých tkání lokalizovaných v blízkosti mandibuly či u bezzubých pacientů s předchozím ozářením v dané anatomické oblasti. Zákrok umožňuje dosažení uspokojivých anatomických poměrů v okolí primárního nádoru, úplné odstranění nádorové tkáně i v případě blízkosti nádoru ke kosti a minimální erozi mandibulárního alveolárního výběžku. U bezzubých pacientů závisí možnost provedení marginální resekce v dolní čelisti na vertikálním rozměru mandibuly. U starších pacientů se zaniklým dásňovým výběžkem mandibuly je tento zákrok nemožný.

- **Segmentální mandibulektomie** je indikována u hrubého narušení kosti nádorem invadujícím do spongiózy, též u masivních nádorů měkkých tkání v blízkosti mandibuly, u nádoru lokaizovaného v blízkosti kosti u pacienta s předchozím ozářením dané anatomické oblasti v anamnéze, dále též jde-li o primární kostní nádor nebo metastázu a je-li postižen *n. alveolaris inferior*. V případě užití segmentální mandibulektomie bychom se měli vždy snažit o obnovení kontinuity mandibuly [Shah a Lydiatt 1995; Shah a Gil 2009; Carew, Singh a Shah 2003e].

Kontroverzním momentem zůstává radikalita chirurgického zákroku ve vztahu ke kvalitě života, rekonstrukci pooperačních defektů a možností ošetření spádového lymfatického systému. V poslední době se upouští od extrémně radikálních zákroků a přechází se ke kombinaci metod a k tzv. zachovnému protokolu [Mechl, Smilek a Červená 2008b].

Zatím není dosaženo shody v otázce kritérií operability ZN HK. Za inoperabilní se všeobecně považuje nádor, u něhož nelze dosáhnout úplného odstranění v bezpečných anatomických hranicích nebo není-li jistota, že reziduální nádor budeme moci zvládnout pomocí postoperační RT. Typicky se jedná o nádory invadující krční obratle, *plexus brachialis*, hluboké krční svaly, *a. carotis*, obě *vv. jugularis* současně nebo lební spodinu [Mechl, Smilek a Červená 2008b].

Rekonstrukční chirurgie

Moderní chirurgické techniky operativního odstranění nádoru a rekonstrukce poresekčních defektů napomáhají ke zlepšení kvality života onkologických pacientů. Rekonstrukční chirurgie je indikována, dojde-li k funkčním nebo estetickým ztrátám, např. při ztrátě funkčně významné části jazyka, spodiny DÚ nebo bukální sliznice, též při ztrátě určitého segmentu mandibuly. Současné

rekonstrukční techniky výrazně zlepšují – zejména díky možnosti volného přenosu měkkých tkání a kosti z jakékoli části těla - funkční a estetické výsledky rozsáhlých ablačních zákroků.

Cíle rekonstrukčních metod jsou následující [Kalavrezos a Bhandari 2010]:

- krytí rány;
- stabilita DÚ;
- rekonstrukce kosti;
- návrat k orální výživě;
- dentální rekonstrukce;
- estetika.

Rekonstrukce pomocí tkáňového laloku se užívá v případech, při nichž by hojení operační rány *per secundam intentionem* způsobilo tkáňovou fibrózu a čelistní kontrakturu limitující další funkce orgánu (tzn. oblasti, kde je důležitá mobilita nebo kde hluboká excize zasahuje svalovinu). Povrchové defekty sliznice a podslizničních měkkých tkání lze ošetřit primární suturou nebo jednoduchým **kožním lalokem plným** (full-thickness, ze supraklavikulární oblasti krku) nebo **děleným** (split thickness). Větší poresekční defekty přesahující polovinu jazyka nebo rozsáhlé defekty ústní spodiny, gingivy a bukální sliznice vyžadují pro rekonstrukci užití volných laloků [Carew, Singh a Shah 2003d]. Ty se dnes užívají častěji než laloky pedikulární (stopkaté).

Tzv. **volné laloky** (izolace laloku s podpůrným cévním zásobením, jeho přenos do jiné oblasti těla a revaskularizace pomocí mikrovaskulárních technik) způsobily revoluci v oblasti onkochirurgických resekcí a při rekonstrukci poresekčních defektů. Vzdálenost donátorské oblasti od oblasti resekované zde není limitující, což nabízí lepší možnosti volby složení rekonstrukčního materiálu. Laloky pro rekonstrukci defektů dělíme na následující typy:

- fasciokutánní (radiální předloktí, anterolaterální perforátor stehna),
- myokutánní (*m. latissimus dorsi*, *m. rectus abdominis*, *m. pectoralis major*),
- kompozitní, tj. kost a měkké tkáně (lalok fibulární, lalok z *crista iliaca* s nebo bez svalové složky z *m. obliquus internus*).

Slizniční defekty včetně defektů jazyka lze dobře krýt radiálním volným lalokem z předloktí. Při rekonstrukci defektů po marginální resekcii mandibuly či segmentální mandibulektomii se používá fibulární volný lalok, méně častěji lalok

z *cresta iliaca* či z lopatky. Tyto laloky poskytují kostní tkáň, svalovinu, slizniční nebo kožní krytí a vaskulární stopku. Volba konkrétního laloku závisí nejvíce na lokalizaci nádoru a na požadované velikosti laloku.

Resekce menších částí horního alveolárního výběžku a tvrdého patra obvykle vyžaduje zhotovení maxilofaciálních protetických pomůcek (obturátor), větší poresekční defekty mohou být imediátně rekonstruovány pomocí volného laloku z *m. rectus abdominis* nebo anterolaterálního stehenního laloku.

Pro rekonstrukci zubů se používají oseointegrované dentální implantáty, které je možné implantovat peroperačně nebo po zhojení resekovaného defektu.

Chirurgické ošetření regionálních lymfatických uzlin

Velká část pacientů má již v době stanovení diagnózy DK DÚ krční LU postižené metastatickým šířením nádoru (prokazatelné palpačně, pomocí UZ či CT, MRI nebo FNAC). V takovém případě zároveň s odstraněním primárního ložiska provádíme tzv. terapeutickou disekci krčních uzlin.

Terapeutická disekce krčních uzlin

Historicky se u všech pacientů prováděla zprvu tzv. **radikální krční disekce**, zákrok popsany Crilem v roce 1906 a v 50. letech 20. století široce zpopularizovaný Martinem [1951]. Jedná se o odstranění veškeré pojivové a tukové tkáně z ipsilaterální poloviny krku, v jistých případech bilaterálně. Odstraňuje se též *n. accesorius*, *v. jugularis interna*, *m. sternocleidomastoideus* a LU v blízkosti příušní žlázy. Tento postup s sebou nese značné funkční následky: pokles ramene a nemožnost abdukce paže nad horizontálu v důsledku poškození inervace *m. trapezius* a *m. sternocleidomastoideus*, lymfedém, kožní teleangiektázie, infekci a dehiscenci operační rány, vznik slinných píštělí, nekrózu laloku použitého pro krytí defektu, rupturu *a. carotis* aj. [Davidson et al. 1999; Praženica et al. 2003]. Dnes se proto používá pouze u pacientů s pokročilým metastatickým postižením krčních LU a nádorovou invazí do výše zmíněných struktur. **Modifikovaná radikální krční disekce** šetří jednu nebo více nelymfatických struktur za předpokladu, že nejsou postiženy nádorovým procesem (*n. accesorius*, *v. jugularis interna*). **Extendovaná krční disekce** kromě struktur popsanych u radikální disekce odstraňuje i další struktury.

Diseminace nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku je do značné míry sekvenční a předpověditelná, DK z určitých anatomických oblastí DÚ metastazují do specifických skupin krčních LU [de Cicco et al. 2006; Vartanian et al. 2003]. Ty se v současnosti dělí do 7 úrovní. To usnadňuje komunikaci mezi chirurgy a dalšími kliniky a zajišťuje reprodukovatelnost krční disekce [Robbins et al. 2002]. Nádory DÚ diseminují nejdříve do oblastí I, II a III, a proto je možné ve vhodných případech (tj. metastázy prokazatelné vyšetřovacími metodami, ne však palpačně) ušetřit oblasti IV a V. Tzv. „skip“ (přeskakující) metastázy, kdy LU prvního řádu nic nezachytí a lymfa z oblasti primárního nádoru je filtrována až v následujících uzlinách lymfatického řetězce, se vyskytují v relativně malém procentu případů [Ferlito et al. 2002]. Krční disekce, která šetří jednu nebo více těchto oblastí, se nazývá **selektivní krční disekce**.

Elektivní krční disekce vs. přístup „watch-and-wait“

Část pacientů nemá v době stanovení diagnózy maligního onemocnění klinicky detekovatelné metastatické postižení krčního lymfatického systému (dle TNM klasifikace jde o stádium T+ cN0 M0). Jak již bylo naznačeno v kapitole *Diagnostika a staging*, léčba těchto pacientů je i v současnosti kontroverzní. U většiny z nich lymfatický systém není dosud zasažen. Krční disekce je zbytečně zatěžující. Avšak u určitého procenta pacientů lze při důkladném histopatologickém vyšetření detekovat tzv. okultní metastázy nebo mikrometastázy (metastázy v LU o velikosti 0,2 – 2,0 mm) [Woolgar 1999a; O'Brien et al. 2000]. Na to, jak v případech stádia cN0 terapeuticky postupovat, tzn. zda provést krční disekci nebo zvolit vyčkávání a observaci pacienta, existuje mezi odborníky více názorů.

První skupina autorů doporučuje **elektivní (profylaktickou) krční disekci**, případně indikuje RT (rozdíl ve výsledcích obou modalit se v literatuře udává 5 %) [NCCN, 2011]. Proti tomu stojí metoda ostražitého vyčkávání („**watchful waiting**“, „wait and see“), jejíž zastánci konstatují, že pro 60 – 80 % těchto pacientů představuje výše zmíněný profylaktický přístup zbytečný zákrok. Většina klinických pracovníků se dnes shoduje v doporučení provést krční disekci u pacientů, u nichž riziko přítomnosti skrytých metastáz přesahuje 20 %, což je *de facto* u většiny ZN DÚ ve stádiu T2 a vyšším (zejména v oblasti jazyka a spodiny DÚ [Ross et al. 2002b; Hosal et al. 2000]) a skoro u všech ZN orofaryngu včetně

stádia T1. Toto riziko obecně závisí na anatomické lokalizaci primární léze, vaskulární invazi, perineurální infiltraci, diferenciaci nádorových buněk, a stoupá s rostoucí tloušťkou primární léze (nad 2 mm) [Carew, Singh a Shah 2003a]. Konzervativní přístup je však v posledních letech opouštěn, zejména v Severní Americe. Řada retrospektivních studií totiž naznačuje, že pacienti, kteří podstoupí elektivní chirurgickou terapii (nebo RT), mají větší šance na přežití než pacienti, kteří byli sledováni a léčeni až při klinických projevech postižení lymfatického systému. Možným řešením tohoto závažného dilematu je BSLU, která umožňuje ušetřit velkou část pacientů se ZN HK mutilujících zákroků. Krční disekce se provádí pouze u histopatologicky prokázaného metastatického postižení SLU. Tato metoda však zatím není součástí rutinního léčebného protokolu, zlatým standardem chirurgické terapie tak i nadále zůstává elektivní krční disekce.

Komplikace chirurgické léčby

Riziko vzniku perioperačních a pooperačních komplikací, k nimž dochází až ve 47 % případů, zvyšují následující faktory [Scully a Bagan 2008]:

- koexistující kardiovaskulární onemocnění;
- diabetes mellitus;
- nadměrná konzumace alkoholu;
- pokročilé stádium nádoru;
- povaha, rozsah a trvání chirurgického zákroku;
- tracheostomie;
- špatně diferenciované a dediferencované nádory;
- extrakapsulární nádorové šíření.

Existuje názor, že možnosti vylepšení chirurgické léčby jsou již téměř vyčerpány a že radikalitu operačních zákroků již není možné zvyšovat vzhledem k funkčním problémům, jež s sebou nesou [Mechl, Smilek a Červená 2008b].

Chirurgie jako součást multimodální léčby

Místně pokročilé, avšak ještě operabilní nádory vyžadují multimodální léčbu. Je jí buď chirurgický zákrok následovaný pooperační RCHT, nebo RCHT s tzv. záchrannou chirurgií (salvage surgery), je-li zapotřebí.

Souběžná RCHT před chirurgickou léčbou nebo RCHT následující po chirurgické léčbě prokázala u nádorů se špatnou prognózou zlepšení tzv. lokální kontroly

nemoci, prodloužení DFS a naznačuje i zlepšení celkového přežití [Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004].

Indikace krční disekce po RCHT je kontroverzním tématem. Některá centra ji provádějí bez ohledu na léčebnou odpověď, zatímco jiná pracoviště ji ponechávají jen pro stádia N3 a pro tzv. non-respondéry [Yao et al. 2007].

Místně pokročilé neresekabilní nádory jsou dnes léčeny s kurativním záměrem také konkomitantní RCHT. Tento postup zřetelně prokazuje zlepšené přežití v porovnání se samotnou RT [Browman a Cronin 1994; Wendt et al. 1998; Calais et al. 1999; Brizel et al. 1998; Adelstein et al. 2003]. Zároveň ale významně narůstá akutní a chronická toxicita KRCHT, zejména orální mukozitida [Yao et al. 2007].

Radioterapie

Radioterapie je jednou ze základních léčebných modalit v terapii DK DÚ. Působí na rychle se dělící buňky, tj. zejména na buňky nádorové, ale i na buňky zdravých nenádorových tkání. Mechanismus působení je tedy neselektivní. Terapeutický index RT je proto úzký, dávka léčebná se velmi blíží dávce toxické. Při ozáření v rámci RT dochází k ionizaci atomů, jejímž následkem je primární poškození DNA. Pokud se takto poškozená DNA neopraví nebo je poškození ireparabilní, dochází k buněčné smrti. K buněčné reparaci a repopulaci jak zdravých, tak nádorových buněk dochází již během několika hodin po expozici. Toto období je zásadní pro toleranci toxicity léčby. Ke zvýšení terapeutického indexu se používá ozáření mnohočetnými paprsky a frakcionace dávky [Glaholm 2003].

RT můžeme rozdělit na kurativní a paliativní dle terapeutického záměru, na RT samostatnou či kombinovanou s dalšími terapeutickými metodami, a na zevní RT a bRT v závislosti na umístění zdroje záření.

Kurativní radioterapie

Při kurativní RT je třeba dodržet toleranční dávky zdravých orgánů a tkání, jinak dochází k projevům pozdní toxicity RT a ke značnému zhoršení kvality života pacientů. Běžně se dosahuje terapeutické dávky 70 Gy. Při volbě RT jako primární kurativní léčby u nádorů v časném stádiu, kdy je cílem terapie lokoregionální kontrola onemocnění, je třeba brát v úvahu dlouhodobé následky léčby, jako jsou permanentní xerostomie, ohrožení zubů a vznik ORN a radioosteomyelitidy [Shah

a Lydiatt 1995]. RT se dnes užívá i pro léčbu verukózního karcinomu, v minulosti považovaného za radiorezistentní.

Neoadjuvantní RT

U kombinované léčby lze ozáření provést před chirurgickým zákrokem nebo po něm. Jednou z výhod preoperační RT je možnost zlepšení nutričního stavu pacienta před chirurgickým zákrokem pomocí výživy nazogastrickou sondou či perkutánní endoskopickou gastrostomií [Carew, Singh a Shah 2003c]. Dříve byla tato modalita vhodná zejména při rekonstrukci defektu v několika operačních krocích, jelikož se mohlo pokračovat v rekonstrukci defektu bez čekání na ukončení RT. Moderní rekonstrukční techniky však dnes dovolují ve většině případů rekonstrukci v jediném kroku. Preoperační RT dnes však již není doporučována, protože její terapeutická dávka je limitována. Vzhledem ke zhoršenému hojení ozářených tkání dochází totiž ke komplikacím při následujícím chirurgickém zákroku. Často je doprovázena zhoršenou spoluprací pacienta (vedlejší účinky léčby, odmítnutí následující chirurgické léčby při regresi nádoru) [Shah a Lydiatt 1995]. Preoperační RT rovněž nezlepšuje resekabilitu nádoru, vždy je nutné provést resekci nádoru v celém jeho původním objemu, protože nádory se nezmenšují ani symetricky, ani koncentricky, a ve zdravé tkáni přežívají ostrůvky nádorových buněk.

Adjuvantní RT

Postoperační RT je výhodnější než ozáření preoperační. Není třeba odkládat chirurgickou resekci a dávka záření již není omezena [Carew, Singh a Shah 2003c]. Známe-li přesnou patologickou diagnózu, můžeme lépe plánovat dávku a design radiačních portálů. Jsme také schopni identifikovat oblasti s vysokou pravděpodobností recidivy i posílit účinek radiační léčby tzv. boostem. Ten je indikován u velkých nádorů (T3 a T4), v případě neúplného odstranění nádoru (tzv. "pozitivních" resekcí okrajů) a u prokázané perineurální nebo perivaskulární invaze.

Indikace postoperační RT jsou následující [Carew, Singh a Shah 2003c]:

- nepříznivý histologický nález;
- léčba klinicky negativních krčních LU v případech s vysokým rizikem přítomnosti mikrometastáz, nepodstoupil-li pacient END;

- eradikace zbytkové, mikroskopické nádorové choroby;
- přítomnost vícečetných metastáz v krčních uzlinách;
- extranodální šíření;
- velký reziduální nádor na krku po krční disekci.

Zevní radioterapie

K zevnímu ozáření se dříve užívaly zejména kobaltové zářiče ^{60}Co . Dnes se užívají lineární urychlovače o napětí 4-6 MeV. Jejich výhodou je skutečnost, že ionizující záření nezasahuje povrchové tkáně, má velkou hloubku penetrace a nízkou absorpci v kostní tkáni, což snižuje riziko vzniku ORN. K ozařování dochází v přesně identifikované, reprodukovatelné poloze, do které je pacient fixován pomocí lokalizační obličejové masky z termoplastického materiálu. Přesnost umístění činí 2-3 mm, což umožňuje zacílení více svazků. Tyto urychlovače mohou vyzařovat i elektronové paprsky, čehož se využívá u tkání překrývajících kritické normální struktury (mícha).

Při doručení radikální dávky se dosahuje ekvivalentních výsledků použitím schémat 50Gy/16frakcí, 55 Gy/20 frakcí, 66 Gy/33 frakcí, a to vždy během 3 až 6,5 týdnů [Glaholm 2003].

Brachyradioterapie

Brachyradioterapie umožňuje umístit zdroj záření přímo do nádoru a do jeho bezprostřední blízkosti či do pooperačního lůžka pomocí dutých vodičů a trubiček zavedených do vitální tkáně. Do těch se pak vkládá zdroj záření – iridiové vodiče (^{192}Ir). Výhodou bRT je zejména prudký spád dávky se stoupající vzdáleností od zdroje záření. Je tedy možné použít vysokou dávku ozáření a zároveň šetřit zdravé okolní tkáně. Indikací pro bRT jsou zejména nádory rtu, jazyka a spodiny ústní menšího objemu (do 3 cm – T1, T2). Spíše se však bRT používá jako **boost** (2 Gy/frakce) do oblasti nádoru, po němž následuje zevní RT cílená jak na oblast nádoru, tak na oblast krkčních uzlin. Tato kombinovaná RT je vhodná pro větší (> T2), hluboce infiltrující nádory, nádory histologicky dediferenciované a pro nádory spojené se zvýšeným rizikem subklinického mikroskopického postižení LU. bRT je možné využít také pro paliativní reiradiaci [Glaholm 2003].

RT s modulovanou intenzitou

RT s modulovanou intenzitou (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) je největším pokrokem v RT nádorů hlavy a krku od zavedení lineárních urychlovačů do klinické praxe, neboť umožňuje prostorovou distribuci dávky. Geometricky tvarované fotonové svazky s modulovanou intenzitou (tj. nemají stejnou intenzitu v celém svém objemu) dovolují tvarování trojrozměrného radiačního pole a variabilní intenzitu svazku, což redukuje dávku do zdravých okolních tkání a rizikových orgánů [Mechl et al. 2008a; Mechl, Smilek a Červená 2008b]. To je výhodné zejména u nádorů ležících v blízkosti kritických anatomických struktur (mozkový kmen a spinální mícha, optické chiasma, slinné žlázy, kochlea). Léčebné výsledky IMRT jsou srovnatelné s výsledky standardní RT, ale akutní a pozdní toxicita je mnohem nižší. Snižuje se dávka ozáření slinných žláz, což chrání pacienta před vznikem dlouhodobé xerostomie a jejích druhotných důsledků. Při plánování se zakreslí kontury a cílové orgány. Počítačový systém pak vypočítá rozložení dávky, respektuje dávkové limity pro zdravé tkáně a orgány. Samotné ozáření se provádí lineárním urychlovačem. Tato technika je velmi náročná časově, finančně, a také na znalosti lékaře i asistujícího technika. Při nesprávném použití může dojít k poddávkování (nedostatečnému ozáření cílového objemu) nebo naopak k nadlimitnímu ozáření kritických orgánů. IMRT se tedy používá jen na specializovaných pracovištích.

Řešení problematiky změny objemu nádoru nebo pohybu pacienta během ozáření (dýchání) nabízí tzv. **obrazem řízená RT (image-guided radiation therapy, IGRT)**, technologie umožňující ověření správnosti ozáření [Bhide a Nutting 2010b].

Intenzifikace dávky a alterované rozvrhy frakcionace

Další oblastí současného výzkumu je intenzifikace dávky a alterované rozvrhy frakcionace záření s cílem doručit co nejvyšší dávku ozáření v co nejkratším čase ve snaze zlepšit tak přežití pacienta [Bourhis et al. 2006a; Overgaard et al. 2003] a současně snížit pravděpodobnost vzniku a rozvoje dlouhodobých následků léčby. **Frakcionace** znamená rozložení dávky záření v čase na dílčí denní frakce. Cílem je zlepšit účinnost RT. Normálními buňkám se tak mezi jednotlivými dávkami umožňuje reparovat radiační poškození. Po ozáření však dochází k tzv. repopulaci

nejen normálních, ale i nádorových buněk, tzn. ozářením se zničí jen některé nádorové buňky, ostatní pokračují v dělení. K eradikaci onemocnění dochází jen po zničení všech nádorových buněk. K repopulaci dochází běžně u frakcionačních režimů s ozářením 5x týdně, zejména pak od 4. týdne léčby [Glaholm 2003].

Protrahovaný rozvrh nebo nechtěné či plánované přerušení terapie (porucha přístroje, svátky) proto přináší horší výsledky. Zrychlené režimy zkracují délku terapie při zachování stejného nebo podobného počtu frakcí.

Hyperfrakcionace zlepšuje účinnost léčby aplikací 2 až 3 dávek záření denně, avšak se sníženou dávkou v každé frakci (1,1-1,2 Gy/frakce). To snižuje pozdní toxicitu RT a umožňuje tak zvýšit celkovou léčebnou dávku [Mazon et al. 2009].

Akcelerovaná RT zvyšuje intenzitu léčby aplikací 2 - 3 dávek denně, přičemž mezi jednotlivými ozářenými je však zapotřebí zachovat minimální interval 6 hodin. Tím se sníží celková délka radiační léčby. Touto akcelerací se snažíme snížit repopulaci nádorových buněk v době mezi jednotlivými aplikacemi. Zvyšuje se tak akutní toxicita, nikoli však toxicita pozdní [Mazon et al. 2009].

Dvě velké studie a jedna metaanalýza zkoumající alternativní režimy RT prokázaly zlepšenou tzv. lokoregionální kontrolu onemocnění, nikoli však významné zlepšení doby celkového přežití [Bourhis et al. 2006a; Bourhis et al. 2006b; Overgaard et al. 2003].

Nádorová hypoxie

Potenciální příčinou selhávání RT je fenomén nádorové hypoxie [Mazon et al. 2009; Janssen et al. 2003]. Ta ovlivňuje senzitivitu nádorových buněk na RT, protože se při ní snižuje tvorba cytotoxických volných radikálů. Tím dochází k menšímu počtu radiací indukovaných poškození DNA. Kyslíkem dobře zásobené nádorové buňky jsou až 3krát citlivější na RT než buňky anoxické [Horsman a Overgaard 2002]. Protože nádorové buňky rostou koncentricky kolem cévy, buňky ve větší než těsné vzdálenosti od cévy jsou hypoxické a při vzdálenosti větší než 200 μm jsou již nekrotické. Frakcionace záření dovoluje reoxygenaci, je tedy velmi důležitá pro „kontrolu“ nádoru [Glaholm 2003]. Testováno bylo několik radiosenzibilizujících látek s cytotoxickým efektem především na hypoxické buňky (např. tirapazamin), dosud však bez patrného efektu na přežití.

Paliativní radioterapie

Paliativní RT je užívána k odstranění symptomů a k úlevě od obtíží v případech, kdy možnosti kurativní léčby jsou již vyčerpány. Užívají se nižší dávky ionizujícího záření a zkrácené frakcionační režimy. U inoperabilních lokoregionálních recidiv se někdy také používá **reiradiace**.

Nežádoucí účinky radiační léčby

Následky radiační léčby se dělí na akutní (objevují se během 3-9 týdnů od započetí RT) a pozdní (nejčastěji začínají až po 12 týdnech od započetí léčby, mohou se však objevit až s odstupem několika let).

Akutní toxicita

Akutní toxicita je způsobena mitotickou zástavou rychle se dělících buněk (epitelie sliznic a kůže, chuťové buňky, chlupy v obličeji). Většinou jde o jevy přechodné. K repopulaci normálními buňkami dochází během 4-6 týdnů po dokončení RT. Při použití nadměrné dávky ozáření však tyto vedlejší účinky léčby plně neodezní. Nejčastějším nežádoucím projevem RT je **akutní mukozitida**, která si mnohdy vynutí přerušení léčby a značně stupňuje subjektivní potíže pacientů během terapie. Obtíže se snažíme tišit podáváním povrchových anestetik, orální suspenzí rozpustného salicylátu, sukralfátu a dalších mukoprotektiv, morfinu, benzydaminu aplikací chladu. Těžká postižení mohou vynucovat výživu nazogastrickou sondou nebo perkutánní gastrostomií. Začátek a závažnost těchto příznaků závisí na dávce, časovém rozvrhu (u kratších režimů bývá reakce závažnější, trvá však kratší dobu), frakcionaci, rozsahu ozařované oblasti a předchozí konzumaci tabáku a alkoholu [Glaholm 2003]. K reepitelializaci sliznic dochází většinou ještě před dokončením léčby, do 6 týdnů po ukončení RT je již úplná.

Dalším projevem toxicity RT je **xerostomie**, k níž dochází, jsou-li v ozařovaném objemu zavzaty i slinné žlázy (zejména nádory orofaryngu). Poškození je obvykle jen dočasné při dávce 20 Gy/10 frakcí, trvalé při dávce vyšší než 30 Gy/15 frakcí. K léčbě se používá umělá slina nebo parasymptomimetika pilokarpin a karbachol celkově či lokálně, což je ale spojeno s relativně vysokou incidencí vedlejších účinků (pocení, slzení, zvýšená frekvence močení, rhinitida). Selektivně působícím preparátem je cemivelin.

K poruše percepce chuti dochází brzy po započetí RT, zejména pokud je v ozařovaném poli zavzat jazyk (radiční účinky na chuťové buňky). K jejímu zlepšení až plné úpravě dochází v řádu měsíců. RT také může způsobit přímé postižení zubní pulpy a skloviny, navíc poškození sekrečního parenchymu slinných žláz způsobuje změny ve složení, viskozitě a pH sliny vedoucí k excesivní tvorbě zubního mikrobiálního povlaku (dentálního plaku) s akcelerovanou tvorbou floridních zubních kazů. Dalšími možnými nežádoucími účinky RT jsou **dysfagie, dermatitida a bolest**.

Pozdní toxicita

Příčinou pozdní toxicity RT je vaskulární poškození v periferních tkáních a jeho následné hojení fibrotickým procesem (v centrálním nervovém systému hojení gliózou). Výsledkem je atrofie a pigmentace kůže, teleangiektázie, fibróza podkoží, hyposalivie s xerostomií, zvýšená kazivost chrupu, dysfagie, ototoxicita a neurotoxicita, chronické myelopatie, ORN a další. K ORN dochází při traumatizaci ozářené kosti, nejčastěji v důsledku extrakce zubu, nebo v důsledku parodontitidy. Riziko jejího vzniku je 24krát větší u dolní čelisti než u čelisti horní, což je způsobeno horším cévním zásobením [Glaholm 2003]. Buňky slinných žláz, jež jsou na ozáření vysoce citlivé, odpovídají zvláštní reakcí – podstupují programovanou, apoptotickou smrt i po nízkých dávkách ozáření, zatímco ostatní buňky umírají tzv. mitotickou smrtí při buněčném dělení.

Pozdní toxicita způsobuje ireverzibilní poškození ozářených tkání. Zejména xerostomie a dysfagie značně zhoršují subjektivní potíže pacientů [Bhide a Nutting 2010]. Pozdní toxicita je častější při použití vyšších dávek v jednotlivých frakcích. Rozdíly mezi časnou a pozdní toxicitou RT jsou dány dávkou, časem, frakcionací, a lineárním přenosem energie (linear energy transfer, LET). Pro hodnocení pozdních nežádoucích účinků se používá **skóre LENT** (Late LET Effects on Normal Tissues) [Glaholm 2003].

Chemoterapie

Chemoterapie použitá v první linii léčby se podává buď před lokoregionální léčbou ozářením či před chirurgickým zákrokem (indukční nebo neoadjuvantní CHT), též konkomitantně s RT (jako jediná léčebná metoda), nebo po lokoregionální léčbě. Nejaktivnějším chemoterapeutikem v monochemoterapii je v současné době

cisplatina. Relativně dobrých výsledků v léčbě metastáz maligních nádorů se dosahuje kombinací cisplatinu a 5-fluorouracilu (5-FU), tato léčba je však asociována s vysokou toxicitou bez výrazného zlepšení doby celkového přežití (CP).

Indukční a neoadjuvantní chemoterapie

Indukční CHT podávána před chirurgickým zákrokem nebo léčbou zářením se snaží „doručit“ chemoterapeutickou látku do dobře vaskularizovaných oblastí, v nichž cévní řečiště ještě nebylo alterováno chirurgickou resekci nebo RT. Cílem je navodit remisi choroby. Nejčastěji se používá kombinace cisplatinu a 5-FU [Bhide a Nutting 2010a]. Mnohé nádory reagují velmi výrazně (regresí až v 80 %), avšak většina studií nepotvrdila zlepšení celkové prognózy, zatímco akutní toxicita (zejména mukozitida) a renální toxicita jsou zvýšené a zvyšují i riziko toxicity u následující KRCHT. Reakce na indukční CHT se zdá být prediktorem odpovědi na následující léčbu. Může potlačit tvorbu vzdálených metastáz, což se však u pacientů se DK DÚ jeví spíše jako vedlejší efekt, neboť tito jedinci umírají spíše na následky lokoregionálních metastáz. Další nevýhodou indukční CHT je oddálení definitivní léčby.

Neoadjuvantní CHT se aplikuje před chirurgickým zákrokem ve snaze zmenšit nádor tak, aby chirurgická léčba mohla být méně radikální.

Ani indukční, ani neoadjuvantní terapie zatím nemají standardní použití a je nutno považovat je za experimentální. Zvyšují intenzitu orální mukozitidy, mohou vést k projevům renální toxicity a myelosupresi. Jistou renesanci zažívá v současnosti indukční CHT podávaná v protokolu TPF (docetaxel, cisplatina, 5-FU). Dosahuje lepších výsledků než klasická kombinace cisplatinu a 5-FU, avšak ani tento postup zatím není pokládán za standardní [Sturgis et al. 2005; Posner et al. 2007].

Adjuvantní chemoterapie

Použití adjuvantní CHT u lokoregionálně pokročilých DK DÚ s cílem eliminovat mikroskopickou zbytkovou chorobu neprokázalo prodloužení života pacientů [Lignin et al. 2000]. Adjuvantní CHT se však používá s dobrými výsledky v kombinaci s RT u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění (viz následující kapitola *Konkomitantní radiochemoterapie*). Tento postup se jeví účinnější než samotná RT.

Paliativní chemoterapie

CHT může být použita jako potentní paliativní léčba, která zmírňuje symptomy spojené s růstem nádoru. V paliativní léčbě recidivujících nádorů se používá bleomycin, metotrexát, 5-FU, cisplatina a jejich kombinace. Příznivé odpovědi se dosahuje u 15 – 30 % pacientů, remise může trvat 3 až 5 měsíců. U pacientů s pokročilým onemocněním a vzdálenými metastázami, které není možno léčit chirurgicky nebo pomocí RT, zlepšuje CHT přežití až o 10 týdnů [Morton et al. 1985].

Nežádoucí účinky cytostatické léčby

Akutní komplikace cytostatické léčby, zejména orální mukozitida, mohou vyžadovat opioidní analgetika a výživu sondou. Tyto komplikace si mohou vynutit přerušeni nebo i předčasné ukončení léčby.

Chronická toxicita způsobená CHT zahrnuje hypofunkci slinných žláz a orální/dentální komplikace (zvýšená kazivost, snížená nebo alterovaná chuť, zvýšená citlivost sliznice, slizniční nekrózy, slizniční oportunní myotické a virové infekce). Může také přispět ke vzniku ORN a radioosteomyelitidy.

Konkomitantní radiochemoterapie

Zavedení KRCHT je významným pokrokem v léčbě lokálně pokročilých stádií DK DÚ. KRCHT se stala standardem léčby pro pokročilá stádia DK DÚ po publikaci metaanalýzy Pignona et al. [2000]. Při použití KRCHT účinkuje CHT (deriváty platiny a/nebo 5-FU) synergicky s RT, tj. zvyšuje radiosenzitivitu nádorových buněk a inhibuje reparaci DNA poškozené radioterapií. Je účinnější než samotná, konvenčně frakcionovaná RT. U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním zlepšuje lokoregionální kontrolu choroby i dobu přežití [Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004]. Protože však dochází současně k většímu poškození zdravých tkání, je spojena s vysokou morbiditou (akutní toxicita kožní, slizniční a hematologická). Mukozitida může být i limitací pro dokončení léčby.

KRCHT se používá buď samotná v tzv. záchovném protokolu u resekabilních nádorů, dále adjuvantně u resekabilních nádorů, či samostatně u neresekabilních nádorů. Použití této léčebné metody ovlivňují individuální faktory (celkový stav pacienta a jeho další onemocnění, která často kontraindikují použití této terapie). Léčba je finančně náročná. Započítat je třeba nejen cenu samotné léčby, ale i cenu

léčby podpůrné a symptomatické, která je vzhledem k toxicitě vysoká. Vždy je nutno zvážit míru terapeutického zisku. KRCHT by neměla být nabízena jako adjuvantní léčba všem pacientům. Kombinace RT a CHT je výhodná u pokročilých nádorů orofaryngu, hypo- a nazofaryngu a zejména u nádorů s extrakapsulární rupturou a s pozitivními histologickými okraji resekátů. U pacientů s nízkým rizikem je přínos této léčby jen malý [Bernier et al. 2005].

Záchovný protokol

Studie o použití KRCHT v tzv. záchovném protokolu naznačují stejné výsledky v délce přežití pacientů s pokročilým stádiem onemocnění jaké dává chirurgický zákrok, ale s lepším zachováním funkce [Shirazi et al. 2006; Cmelak et al. 2007]. Tento léčebný protokol se používá pro lokálně pokročilé, dosud resekabilní nádory. Chirurgická léčba je však zcela vynechána nebo je jen minimální, tzn. umožňuje šetření postiženého orgánu (to však nesmí být na úkor přežití). Tento postup je používán zejména u nádorů laryngu, jazyka, a vedlejších dutin nosních (zachování oka), kde nám jde o zachování funkce (řeč, polykání, dýchání, zrak). Navíc pro případ neúspěchu zachovává možnost provedení tzv. záchranné chirurgie. Pozitivní je i její vliv na psychiku pacienta.

Nevýhodou KRCHT je výše zmíněná vyšší toxicita neboť nežádoucí účinky RT a CHT se sčítají. Léčba KRCHT není vhodná pro objemné nádory a pro nádory postihující chrupavku. Nutná je kvalitní rehabilitace pacienta s péčí o polykání, výživu a řeč. Pokud pacient kouří, ukončení tohoto návyku je zcela nezbytné. Je třeba mít na paměti, že zachování orgánu bez zachování jeho funkce nemá pro pacienta větší přínos [Rieger, Zalmanowitz a Wolfaardt 2006].

Inhibitory EGFR

Jako možný přídatek nebo náhrada standardní cytotoxické léčby se studují nové, méně toxické a individualizované léčebné modalitty, mezi něž patří i molekulárně cílená CHT. Protože tyto léčebné modalitty působí pouze v lůžku nádoru, mohly by snížit výskyt a závažnost vedlejších účinků protinádorové léčby. Slibných výsledků se v posledních letech dosahuje zejména s modulátory receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR). EGFR, transmembránový receptor s tyrosinkinázovou aktivitou a endogenními ligandy pro EGF a TNF- α , hraje klíčovou roli v karcinogenezi. Aktivace signální cesty EGFR vede k zahájení

buněčného dělení, inhibici apoptózy, angiogenezi a metastazování, způsobuje rezistenci na RT, CHT a na hormonální léčbu. Overexprese EGFR byla zaznamenána u mnoha nádorů. Monoklonální protilátky účinkují na EGFR díky kompetitivní inhibici (mají vyšší afinitu než endogenní ligandy) a způsobují down-regulaci receptoru (internalizaci receptoru do buněčné membrány). Navíc aktivují NK buňky, tj. buněčnou imunitu nezávislou na protilátkách (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), která je zaměřená proti nádorovým buňkám. Ve výsledku se tedy sčítá přímá inhibice signální cesty EGFR a aktivace protinádorového působení imunitního systému.

Jako první inhibitor EGFR (i jako první nová látka pro léčbu ZN HK za posledních 40 let) byl schválen v roce 2006 americkou FDA cetuximab (v ČR od roku 2007). Jde o monoklonální protilátku, která inhibuje nádorový růst a metastazování a způsobuje regresi nebo stabilizaci pokročilého onemocnění. Její pozitivní přínos byl v experimentálních studiích prokázán jak v monoterapii, tak i v kombinaci [Bonner et al. 2006]. Při podání s KRCHT má cetuximab supraaditivní účinky a přitom nezvyšuje akutní toxicitu. V kombinaci s RT zlepšuje její účinky. Má nižší systémovou toxicitu a neovlivňuje důležité orgány, a proto je vhodný pro pacienty s kontraindikací CHT. Zlepšuje léčebné výsledky u pacientů s vysokým rizikem recidivy, a to bez zvýšení toxicity [Bonner et al. 2006]. Mezi nežádoucí účinky cetuximabu patří kožní akneiformní reakce, která vymizí po ukončení léčby. Může způsobovat alergické reakce [Bonner et al. 2006]. Nevýhodou je vysoká cena monoklonální protilátky, je tedy třeba zvažovat tzv. cost-efektivitu léčby.

Zatím nevyřešeným problémem je rezistence na léčbu, která je poměrně častá. Ani cetuximab tedy není použitelný u každého pacienta. Proto se hledají molekulárně-genetické a klinické markery jakožto prediktory odpovědi na léčbu. Neexistuje však přímá úměrnost mezi intenzitou exprese EGFR a terapeutickou odpovědí na monoklonální protilátky. Lepší odpověď lze očekávat u nekuřáků, v asijské populaci, u žen a u pacientů s mutací *k-ras* genu. Zdá se, že kožní nežádoucí účinky mají přímou souvislost s lepší odpovědí na léčbu.

Do budoucna se plánuje zavedení nových přípravků blokujících EGFR (gefinitib, erlotinib, lapatinib) nebo protilátek inhibujících angiogenezi.

Léčba recidivujícího onemocnění

Možnosti léčby recidivujícího onemocnění jsou značně omezené [Kowalski 2002].

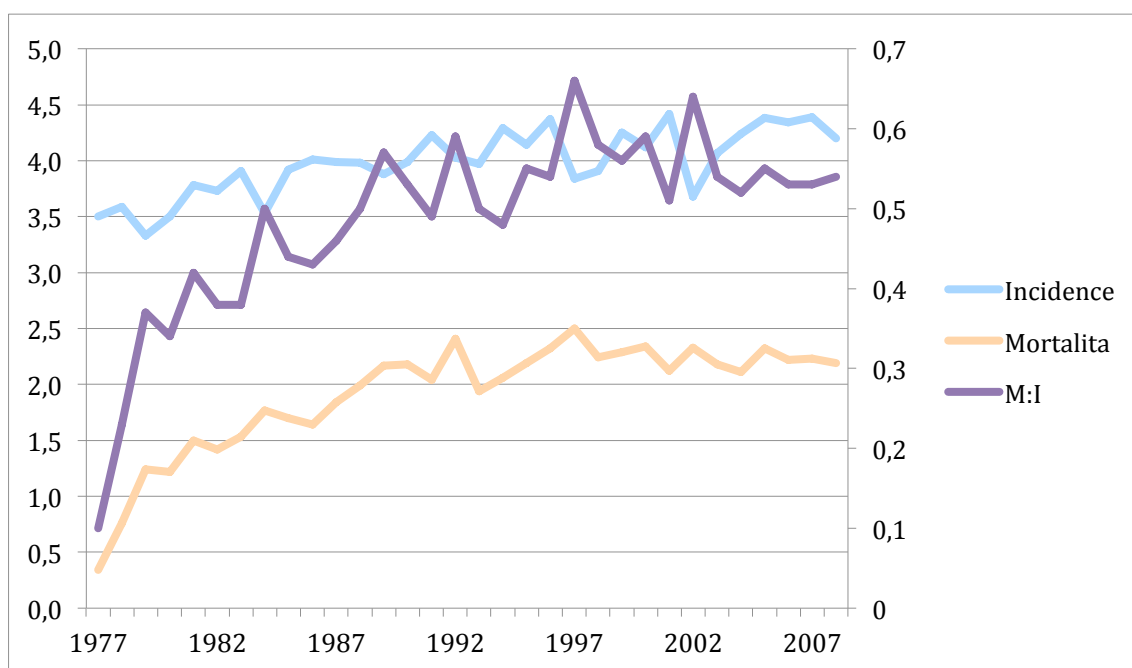
V těchto situacích lze užít:

- opětné ozáření (reiradiaci), případně bRT [Pellizzo et al. 2006];
- záchrannou chirurgii [Kowalski 2002];
- CHT, jejíž užití je však problematické, velmi často limitované celkovým nedobrym stavem pacienta. Léčebné odpovědi se dosáhne u méně než 30 % pacientů. Lepší krátkodobá remise byla pozorována u protokolu TPF, ovšem bez zlepšení CP (prognóza přežití 6-8 měsíců) [Mechl, Smilek a Červená 2008b]. K progresi onemocnění po paliativní CHT dochází zhruba do 100 dní;
- cetuximab (případně gefinitib, erlotinib) v monoterapii s výslednými 5 – 15 % remisí [Vermorken et al. 2007] nebo v kombinaci s cisplatinou a 5-PF [Vermorken et al. 2008];
- podpůrnou léčbu.

Prognóza

Přestože v posledních letech zaznamenáváme mírné zlepšení doby přežití pacientů se ZN DÚ, které se přičítá zejména detekci nádoru v časnějších stádiích, schopnosti operatérů resekovat díky novým postupům v rekonstrukční chirurgii i rozsáhlé nádory, lepšímu porozumění mechanismům metastatického šíření nádoru lymfatickými cestami, agresivní regionální léčbě včetně END a rozsáhlému používání adjuvantní RT, patří ZN DÚ mezi nádory se špatnou prognózou, neboť celkové 5leté přežití se v mnohých studiích pohybuje mezi 30 – 50 % [Guntinas-Lichius et al. 2010; Lung et al. 2007; Mäkitie et al. 2007; Coleman et al. 2003; Sessions et al. 2002].

Časový vývoj indexu mortalita:incidence, který se používá jako přibližné měřítko letality, v České republice je zobrazen v grafu 8.



Graf 8. Časový vývoj indexu mortalita:incidence ZN DÚ (C00 – C08) v ČR (1977-2008) [Dušek et al. 2005].

Mezi nejdůležitější prognostické faktory patří:

- stádium nádoru,
- metastatické nádorové postižení regionálních LU,
- kapsulární penetrace a extranodální šíření nádoru do měkkých tkání,
- velikost a tloušťka nádoru [Carew, Singh a Shah 2003b].

Prognostické faktory můžeme rozdělit do dvou skupin, jimiž jsou:

- faktory spojené s individuálními charakteristikami pacienta,
- faktory spojené s charakteristikou samotného nádoru.

Prognostické faktory spojené s individuálními charakteristikami pacienta

Prognostickými faktory spojenými s individuálními charakteristikami pacienta jsou:

- pohlaví;
- věk;
- přítomnost nádorových multiplicit;
- konzumace tabákových výrobků a abúzus alkoholu;
- socioekonomické podmínky;
- přidružená onemocnění.

Pohlaví

Většina studií neuvádí významné rozdíly v šanci na přežití mezi pohlavími [O-charoenrat et al. 2003], některé studie však zjistily horší parametry přežití u žen [Leite a Koifmann 1998]. Vysvětlují je zejména horší dostupností péče pro ženy nebo vyšší agresivitou nádorů, bez spojitosti s klasickými RF (abúzus tabáku a alkoholu bývá v souborech jedinců se ZN DÚ nižší u žen než u mužů), případně lepší compliance žen s léčbou či hormonálními rozdíly. Jiní autoři uvádí naopak horší přežití u mužů, nejspíše ve spojitosti s častějším abúzem výše uvedených látek [Guntinas-Lichius et al. 2010; Chen et al. 2007]. V celoevropské studii EURO-CARE-3, která zahrnuje data zhruba 1,8 milionů pacientů, patří ZN dutiny ústní a hltanu mezi nádory s největšími rozdíly v nádorově specifickém přežití (NSP) mezi oběma pohlavími, a sice ve prospěch žen [Coleman et al. 2003].

Věk

Názory na přežití mezi různými věkovými skupinami se různí. V posledních desetiletích byl v mnoha zemích zaznamenán nárůst incidence ZN DÚ u pacientů do 40-45 let věku [Llewellyn et al. 2003; Lindel et al. 2001; Niedobitek et al. 1990]. Typicky se jedná o nádory jazyka, výrazný podíl těchto pacientů tvoří ženy. Mnohdy nejsou spojeny s klasickými RF, jsou často detekovány až v pokročilejších stádiích a jeví tendenci metastazovat dříve [Lam et al. 2007]. Někteří autoři tyto nádory zprvu považovali za biologicky agresivnější, jelikož konzumace tabáku

a alkoholu v této věkové skupině bývá nižší než u starších pacientů (6.-7. decennium) a karcinogenní působení v případě abúzu těchto škodlivin trvá většinou příliš krátkou dobu na to, aby mohlo dojít k malignímu zvratu (obvykle se uvádí, že je nutné působení minimálně 20-30 let), a přičítali jim proto i horší prognózu. V recentních studiích se však tento předpoklad nepotvrdil [Pitman et al. 2000].

Starší pacienti mívají mnohé komorbidity, často rovněž spojené s nadměrnou konzumací tabáku a alkoholu, a tak je doba jejich CP horší než u mladších pacientů. V délce nádorově specifického přežití však nebývají nacházeny významné rozdíly [Rogers et al. 2009; Lam et al. 2007; Warnakulasuryia, Mak a Möller 2007; Annertz et al. 2002; Ho et al. 2008; Mäkitie et al. 2007; Oliveira et al. 2008; Guntinas-Lichius et al. 2010; Carvalho et al. 2004].

Etnická příslušnost

Existuje několik studií, které potvrzují horší šance na přežití u příslušníků některých etnických skupin, např. u Afroameričanů ve Spojených státech amerických [Kolker et al. 2007], u arabského obyvatelstva v Izraeli [Zini et al. 2009] či v různých taiwanských etnických skupinách [Chen et al. 2007].

Přítomnost nádorových multiplicit

U pacientů se ZN DÚ v časných stádiích není nejčastější příčinou úmrtí samotný primární nádor, nýbrž nádorová duplicita lokalizovaná v horní části aerodigestivního traktu. Prevalence těchto nádorových multiplicit u pacientů se ZN DÚ se pohybuje mezi 2 – 25 % [Brázda, Zbořil a Pazdera 2002; Do et al. 2003; Wiseman et al. 2003; Licciardello, Spitz a Hong 1989], roční incidence činí asi 2 – 7 % [Mayne et al. 2009; Do et al. 2003; Licciardello, Spitz a Hong 1989] a roste s prodlužující se dobou od stanovení primární diagnózy [Do et al. 2003]. Většina těchto nádorů se nachází v oblasti DÚ, hltanu a jícnu, časté jsou však také nádory plic a laryngu. Souvislost se zhoubnými nádory lokalizovanými v jiných orgánových soustavách zatím nebyla potvrzena.

Konzumace tabákových výrobků a abúzus alkoholu

Tabák a alkohol se považují za hlavní RF pro vznik DK DÚ. Jejich vliv na prognózu onemocnění však není jasný. Podíl pacientů s DK DÚ, kteří nekonzumují ani

tabákové výrobky ani alkohol, je velmi malý (kolem 4 – 10 %) [Hashibe et al 2007; Pytynia et al. 2004; Wiseman et al. 2003]. Studie, které se zabývají tímto tématem, sice většinou zaznamenaly horší přežití jedinců s přítomnými klasickými RF [Leite a Koifman 1998; El-Husseiny et al. 2000], avšak detekované rozdíly většinou nedosahují statistické významnosti, zejména kvůli malé velikosti souborů [Farshadpour et al. 2011; Oliveira et al. 2008; Mayne et al. 2009; Iype et al. 2001]. Teorie snaží se objasnit rozdílnou prognózu si někdy i protiřečí. Jedni očekávají horší přežití pacientů-konzumentů způsobené komorbiditami se společnou etiologií (ischemická choroba srdeční, nádorové duplicity spojené s konzumací tabáku a alkoholu, jaterní onemocnění). Druzí poukazují na lepší prognózu nádorů infekční etiologie (HPV), které jsou častější u nekuřáků–abstinentů. Další autoři předpokládají horší přežití pacientů bez klasických RF způsobené závažnými genetickými mutacemi, alterovanou imunitní odpovědí a všeobecně vyšší agresivitou nádoru. Zdá se, že v podskupině nekuřáků–abstinentů existují 2 různé druhy ZN DÚ: nádory s indolentním průběhem (vyskytují se zejména u starších jedinců), nebo nádory vysoce agresivní (zejména nádory jazyka u mladých žen) [Bachar et al. 2011; Patel a Shah 2003]. Některé studie potvrdily pravděpodobnost vzniku nádorových multiplicit u kuřáků, jiné nikoli [Farshadpour et al. 2011; Koch et al. 1999]. Za důležitý též považujeme vliv těchto RF na vznik nádorové recidivy u pacientů, kteří po stanovení diagnózy scestných návyků nezanechají.

Socioekonomické podmínky

Prognóza onemocnění je horší u pacientů s nízkým socioekonomickým statutem. To zřejmě souvisí s horší orální hygienou, celkově menším zájmem o vlastní zdraví a v některých zemích též s horším přístupem ke zdravotní péči [Mayne et al. 2009; Leite a Koifman 1998].

Přidružená onemocnění

Komorbidity často zhoršují parametry přežití pacientů se ZN DÚ. Jedná se např. o městnavé srdeční selhání, arytmie, periferní cévní chorobu, onemocnění plic a ledvin, další nádorová onemocnění, stavy se sníženou obranyschopností organismu včetně stavů po transplantacích. Přítomnost závažných komorbidit je navíc často limitujícím faktorem pro implementaci optimálního léčebného postupu.

Prognostické faktory spojené s individuálními charakteristikami nádoru

Prognostickými faktory spojenými s individuálními charakteristikami nádoru jsou:

- anatomická lokalizace;
- stádium TNM;
- histopatologické prognostické markery;
- molekulární markery;
- DFS;
- HPV infekce.

Anatomická lokalizace

Je známo, že prognóza ZN DÚ je horší u jedinců s aborálně lokalizovanými nádory [Woolgar 2006]. Šance na dlouhodobé přežití pacientů s intraorálními nádory je statisticky významně horší než u pacientů s karcinomem rtu [Leite a Koifman 1998]. Nádory v oblasti baze jazyka jsou spojeny s horšími parametry přežití než nádory pohyblivé části jazyka. Tento jev je zřejmě způsoben větší tendencí těchto nádorů metastázovat vzhledem k bohatému cévnímu a lymfatickému zásobení této oblasti, v menší míře také pokročilejším stádiem choroby v okamžiku stanovení diagnózy (často nepůsobí subjektivní obtíže), dále i stupněm histologické diferenciaci, přítomností perineurální a vaskulární invaze, chirurgovou schopností odstranit nádor s dostatečným lemlem zdravé tkáně a výskytem nádorových duplicit. Ve studii Woolgarové et al. [1999b] byly nalezeny uzlinové metastázy v 7 % dlaždicobuněčných karcinomů alveolárního výběžku, 22 % bukálních ZN DÚ a v 59 – 64 % karcinomů jazyka, retromolárového trigona a orofaryngu.

Stádium onemocnění

Stádium TNM není pro prognostické účely optimálním faktorem, avšak u většiny pacientů má zásadní význam pro odhad výsledku léčby. V řadě studií autoři shodně prokázali statisticky významné rozdíly v přežití mezi jednotlivými stádii onemocnění, a to s jasnou tendencí ke zhoršování prognózy při narůstajícím stádiu onemocnění [Bachar et al. 2011; Guntinas-Lichius et al. 2010; Rogers et al. 2009; Mäkitie et al. 2007; Sessions et al. 2002; Iype et al. 2001].

Velikost nádoru

Velikost nádoru ovlivňuje volbu i výsledek léčby [Patel et al. 2009; Guntinas-Lichius et al. 2010; Bachar et al. 2011]. Podmiňuje možnost odstranění nádoru vcelku a s dostatečným lemlem zdravé tkáně a také dávku iradiace u pacientů léčených RT. Důležitý je také vztah ke kostní tkáni [Patel a Shah 2003]. Velké nádory jeví zvýšené riziko lokální recidivy, metastáz v krčních LU a jeví celkově horší naději na přežití [Woolgar et al. 1999b]. Pro určení T stádia se užívá největší rozměr povrchu léze, i když se dnes za důležitější prediktor vzniku lokální recidivy a metastazování do LU považuje tloušťka nádorové léze [O-charoenrat et al. 2003; Larsen et al. 2009; Veness et al. 2005].

Metastatické postižení lymfatických uzlin

Průkaz postižení či nepostižení spádových LU je pro prognózu ZN HK zcela zásadní [Guntinas-Lichius et al. 2010; Montoro et al. 2008; Veness et al. 2005; Batsakis 2003a; Ferlito et al. 2003; Woolgar et al. 2003; Mamelle et al. 1994; Leite a Koifman 1998]. Přežití pacientů s metastatickým postižením regionálních LU je zhruba poloviční v porovnání s přežitím pacientů s nádory bez metastáz. Recidivy u pacientů ve stádiu N0 jsou signifikantně méně časté než u pacientů ve stádiích N+. Závisí na velikosti, lokalizaci (vyšší riziko je u metastáz ve IV. skupině krčních LU) a počtu postižených LU, přítomnosti extrakapsulárního šíření, lokální invaze a desmoplastické stromální reakce, na invazi do měkkých tkání krku, adhezi k nervům, invazi do *v. jugularis*, nodální fixaci a případně na přítomnosti metastázy v jiné než SLU [Mamelle et al. 1994]. Prognostický význam přítomnosti ITC a mikrometastáz u ZN DÚ zatím nebyl stanoven [Hermanek et al. 1999]. Postižení regionálních LU v okamžiku stanovení diagnózy se v různých souborech udává zhruba 40% [Carew, Singh a Shah 2003a].

Dosažení lokoregionální kontroly je klíčové, neboť jen málo pacientů umírá na vzdálené metastázy.

Vzdálené metastázy

S tím, jak se v posledních letech do jisté míry zlepšují možnosti tzv. lokální a regionální kontroly nádorové choroby, nabývají na významu vzdálené metastázy, které se mohou vyskytnout i v případě dobré lokoregionální kontroly onemocnění.

Prognóza pacientů se vzdálenými metastázami je obecně špatná. Přežití delší než rok je neobvyklé, více než dvouleté přežití je velmi vzácné [Patel a Shah 2003].

Histopatologické prognostické markery

Dlouhodobě se patologové a kliničtí lékaři snaží najít spolehlivé a zejména reprodukovatelné histopatologické ukazatele, které by měly jasnou prognostickou implikaci.

Mezi faktory s potenciálním prognostickým významem patří [Batsakis 2003b]:

- histopatologická klasifikace karcinomu;
- tloušťka nádoru a hloubka jeho invaze;
- histopatologický grading;
- nádorem nepostižené okraje resektátu (jakožto ukazatel úplného odstranění nádoru);
- přítomnost lymfatické a vaskulární invaze;
- přítomnost perineurální invaze;
- průkaz angiogeneze;
- kožní invaze.

Relativní význam těchto faktorů je však dosud nejasný. Dalšími faktory předpovídajícími pravděpodobnost metastatického šíření mohou být např. stupeň keratinizace [Cojocariu et al. 2009], mitotická frekvence a invazivní šíření. Mezi *in vitro* detekovatelné markery malignity patří ztráta kontaktní inhibice, mobilita nádorových buněk a sekrece proteolytického enzymu [Woolgar a Scott 1995].

Histologický subtyp DK

Vedle konvenčních DK se v DÚ občas vyskytuje také několik jeho méně obvyklých subtypů, jimiž jsou:

- verukózní karcinom;
- carcinoma cuniculatum;
- papilární dlaždicobuněčný karcinom;
- adenoidní (akantolytický) dlaždicobuněčný karcinom;
- adenoskvamózní karcinom;
- bazaloidní dlaždicobuněčný karcinom;
- vřetenobuněčný dlaždicobuněčný karcinom;
- velkobuněčný (pleiomorfní) karcinom;

- nediferencované karcinomy.

Prognóza verukózních karcinomů a carcinoma cuniculatum je výrazně lepší než prognóza klasických DK, jelikož nemetastazují, jeví však větší tendenci k lokální recidivě. Adenoskvamózní a bazaloidní karcinomy mají horší prognózu, neboť se rychle šíří jak lokálně, tak do regionálních LU a dříve tvoří vzdálené metastázy. Prognóza ostatních typů DK není jasná, což je částečně dáno nedostatečnou dokumentací těchto typů karcinomů a absencí specifických diagnostických kritérií v případě smíšených nádorů.

Stupeň diferenciacie nádoru (grade)

Stanovení stupně diferenciacie DK spočívá v (subjektivním) vyhodnocení stupně keratinizace, celulárního a nukleárního pleomorfismu a mitotické aktivity.

Gradingový systém UICC a AJCC [Sobin, Gospodarowicz a Wittekind (eds.) 2010], doporučený též Světovou zdravotnickou organizací, dělí DK do 4 kategorií:

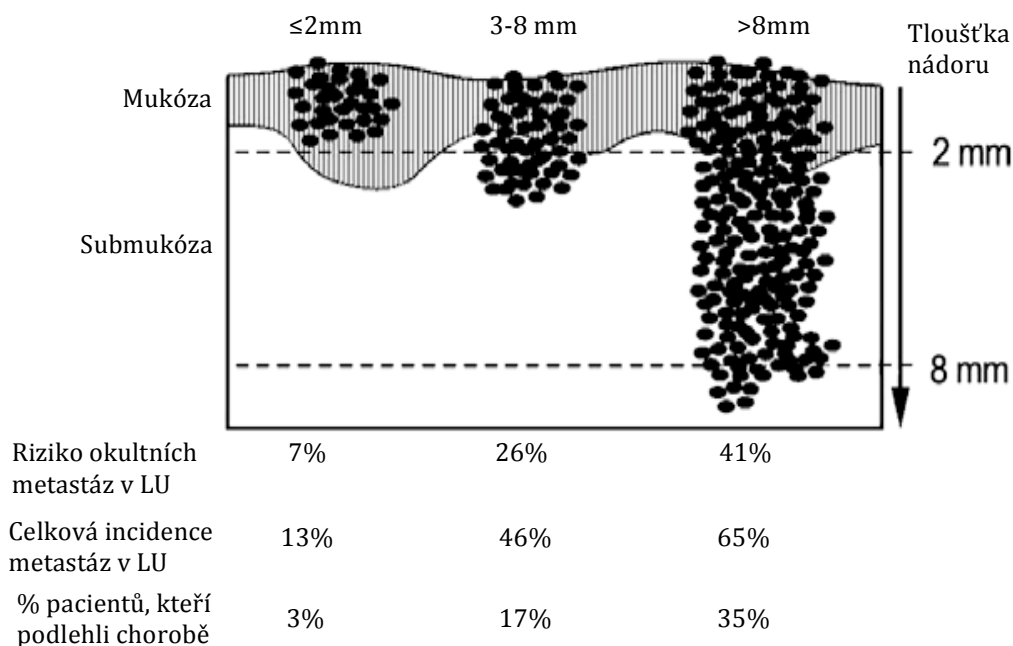
- G1 = dobře diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom,
- G2 = středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom,
- G3 = špatně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom,
- G4 = dediferencovaný dlaždicobuněčný karcinom
- (GX = stupeň diferenciacie nehodnotitelný).

S klesajícím stupněm diferenciacie roste agresivita nádoru a zhoršuje se prognóza choroby [Larsen et al. 2009; Rogers et al. 2009]. Většina odborníků se však shoduje v tom, že samotný stupeň diferenciacie příliš nekoreluje s výsledky terapie onemocnění u jednotlivých pacientů. Hodnocení stupně diferenciacie je totiž do značné míry subjektivní záležitostí (jak již bylo uvedeno) a zaměřuje se spíše na strukturální, morfologické rysy než na funkční charakteristiky nádoru. Navíc má tento systém nedostatečnou rozlišovací schopnost. Velká většina DK je hodnocena jako karcinomy středně diferencované [Woolgar 2006]. V multivariabilních analýzách nebývá stupeň diferenciacie prokazován jako statisticky významný prognostický faktor [O-charoenrat et al. 2003; Leite a Koifman, 1998; Batsakis 2003b].

Tloušťka nádoru a hloubka invaze

Tloušťka nádoru je důležitým prognostickým indikátorem, zejména pro předpověď pravděpodobnosti metastatického šíření DK DÚ do LU. Je třeba

rozlišovat tloušťku nádoru od hloubky neoplastické invaze. Za **hloubku invaze** se označuje rozsah nádorového růstu do tkání pod epiteliálním povrchem (je-li povrch tumoru exulcerován, měří se hloubka invaze od tzv. rekonstruované slizniční linie). **Tloušťka nádoru** znamená přímé změření vertikálního rozměru nádoru bez ohledu na histologickou strukturu (exofytický nebo ulcerativní růst). Tloušťka nádoru je histopatologické kritérium vhodné k použití zejména u nádorů, které mají dostatek podslizničních měkkých tkání (spodina ústní, jazyk, bukální sliznice, měkké patro), méně vhodná je pro nádory patra a retromolárového trigona. Pro nádory typu verukózního karcinomu je vhodnější měřit hodnotu hloubky invaze. Exofytické nádory se chovají spíše jako tenké nádory a nejlépe je lze měřit od rekonstruované slizniční linie [Batsakis 2003b]. Jak tloušťka nádoru, tak hloubka invaze jsou všeobecně uznávanými dobrými indikátory nádorové agresivity a korelují i s nadějí na přežití a s pravděpodobností metastatického postižení regionálních LU (obrázek 1).



Obrázek 1. Riziko vzniku uzlinových metastáz a přežití ve vztahu k tloušťce primární léze DK [Shah a Gil 2009].

Hraniční hodnota není jednotná. Jednotliví autoři ji udávají v hodnotách od 2 do 5 mm [Batsakis 2003b; O-charoenrat et al. 2003; Patel et al. 2009] a závisí též na lokalizaci nádoru. Ve studii Ambrosche, Krona a Fischera [1995] bylo riziko vzniku

metastáz u pacientů s tloušťkou přesahující 4 mm 4krát vyšší než u ostatních pacientů.

Lymfovaskulární invaze

Přestože hodnocení lymfovaskulární invaze je dáno náhodnou detekcí nádorových buněk v kapilárách a venulách v těsné blízkosti primárního nádoru v náhodných histologických řezech, její přítomnost má značný prognostický význam, neboť naznačuje, že do vaskulárního systému uniká velké množství nádorových buněk, čímž se zvyšuje riziko metastatického šíření nádoru. Přítomnost nádorových buněk ve stěně cévy je asociována s dalšími nepříznivými histologickými faktory (perineurální šíření, metastatické postižení LU, stav resekcí okrajů), s rizikem místní recidivy a sníženou šancí na přežití [Woolgar et al. 1999b]. Šíření nádoru do velkých cév je pak extrémně nepříznivým prognostickým znamením [Batsakis 2003b].

Perineurální invaze

Za perineurální invazi se považuje infiltrace perineurálních prostor nádorovými buňkami. Jde o nepříznivé prognostické znamení, které má souvislost s lokalizací nádoru, jeho průměrem, hloubkou invaze a neúplným odstraněním nádoru. Koreluje se zvýšenou incidencí místní recidivy, recidiv do krčních LU i se vznikem vzdálených metastáz, a tedy se zhoršenou nadějí pacienta na přežití [Rogers et al. 2009; Woolgar 2006; Batsakis 2003b; Woolgar et al. 1999b]. Nejčastěji je postižen *n. alveolaris inferior*, zejména u velkých nádorů středně nebo špatně diferencovaných a vykazujících lymfovaskulární invazi.

Angiogeneze

Indukce angiogeneze je podmínkou pro růst většiny nádorů o průměru nad 1-2 mm (vzdálenostní limit pro prostou difúzi kyslíku a živin). Přítomnost známek angiogeneze silně koreluje s tendencí nádoru k recidivě a se sníženou nadějí pacienta na přežití [Batsakis 2003b]. Angiogeneze na zvířecích modelech též umožňuje tvorbu metastáz, neboť její počátek koinciduje s výskytem nádorových buněk v eferentní cirkulaci a se vznikem metastáz.

Angiogeneze je regulována různými angiogenními faktory, které jsou produkovány nádorovými, zánětlivými a stromálními buňkami. Nejdůležitějším z nich je

vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který účinkuje jako specifický mitogen pro endotel, zvyšuje vaskulární permeabilitu a indukuje proteolytické faktory nutné pro cévní remodelaci. Konečný výsledek procesu určuje celková rovnováha mezi pozitivními a inhibičními faktory. Určení denzity angiogeneze pro prognózu DK DÚ je sice slibné, dosud ale chybí standardizace jejího hodnocení.

Kožní invaze

Postižení kůže nádorem vycházejícím z ústní sliznice je extrémně nepříznivým prognostickým faktorem, stejně tak jako intradermální lymfatické šíření.

Resekční okraje

Pro tzv. lokální kontrolu nádoru je nejdůležitější úplné odstranění primárního nádoru. Za indikátor kompletního chirurgického odstranění nádoru se považuje dostatečný lem nepostižené tkáně kolem resekovaného nádoru. Přítomnost nádoru v resekčních okrajích je nepříznivým prognostickým faktorem [Rogers et al. 2009; Montoro et al. 2008; Chandu, Adams a Smith 2005; Sessions et al. 2002; El-Husseiny et al. 2000]. Specifický rozměr pro bezpečnou šíři lemu však zatím nebyl (a zřejmě ani nebude) stanoven, neboť závisí na několika faktorech, jimiž jsou:

- lokalizace nádoru,
- anatomická omezení resekčního výkonu,
- zvážení výhod a nevýhod konzervativního chirurgického zákroku oproti zákroku radikálnějšímu, extendovanému.

Zmenšení objemu resekatu po excizi a fixaci, které činí asi 15 %, způsobuje, že šířka okolního lemu měřená patologem je nižší než hodnoty zjištěné in situ nebo ve zmrazené tkáni. Mikroskopická přesnost detekce pozitivních okrajů je navíc nepřilíš vysoká, činí zhruba 50 %. Chybí standardizace umožňující konkrétní definici pozitivních a negativních resekčních okrajů (může jít o přítomnost či nepřítomnost invazivního nádoru na linii resekce, přítomnost intraepiteliálního karcinomu v linii resekce či přítomnost dysplastických změn). V posledních letech se též využívá molekulárního vyšetření okrajů nádoru, které často mění mikroskopickou diagnózu.

Význam vztahu mezi dysplastickou tkání a linií resekčního zákroku nebyl pro odhad pravděpodobnosti recidivy dostatečně zhodnocen. Navíc jde o vysoce

subjektivní hodnocení. Zdá se však, že přítomnost dysplázie nebo *carcinoma in situ* v resekční linii má na riziko vzniku regionálních metastáz podobný dopad jako přítomnost invazivního karcinomu [Batsakis 2003b].

Odhaduje se, že u 5 – 10 % pacientů je dosažení „čistých“ okrajů resekatu nemožné, a to bez ohledu na jejich T stádium. Zdá se, že ani reexcize (dokonce ani po rychlém peroperačním histopatologickém vyšetření zmrazené tkáně), ani postoperační adjuvantní RT nesnižují riziko místní recidivy u pacientů s pozitivními okraji na úroveň pacientů s negativním okrajem bez adjuvantní léčby.

Postižení čelistních kostí

Karcinomy lokalizované v blízkosti kosti mají jednu z nejvyšších pravděpodobností vzniku recidivy. Detekce kostní invaze se provádí pomocí preoperativního rentgenového vyšetření (nepravidelné a špatně ohraničené léze), peroperační aspekci okem (na povrchu obnažené kosti lze pozorovat dolíčkování či novotvorbu kosti, přítomna může být granulační tkáň), peroperačním vyšetřením zmrazené resekované tkáně (kosti či adherujících měkkých tkání) nebo otisku z resekovaného pahýlu. Klinické vyšetření často nádorové postižení kosti nedetekuje (až 1/3 histologicky prokázaných kostních invazí nevykazuje makroskopicky žádné známky postižení). Pokud jsou v čelisti přítomny zuby, pak je časté nádorové šíření podél nervů.

Duktální invaze

Invaze nádoru do vývodů velkých slinných žláz není příliš častá. Pokud k ní dojde, je třeba eradikovat tento rezervoár dysplastických buněk resekcí nádoru zasahující minimálně do 3 mm hloubky slinovodu.

Molekulární markery

Jako další potenciální prognostické molekulární markery předpovídající u ZN DÚ recidivu onemocnění mohou sloužit alterace v kaskádě EGFR-Stat3:

- protein EGFR,
- intracelulární signální přenašeč Stat3,
- transkripční faktory H-ras a c-myc,
- regulátory buněčného cyklu p53,
- cyklin D1,

- p16,
- Rb,
- Bcl-2,
- proliferativní marker Ki-67.

Zejména mutace genů *p53*, *p16* a *Stat3* detekované imunohistochemicky mohou potenciálně sloužit jako prediktory vzniku recidivy onemocnění [Shah et al. 2009].

Délka přežití bez nemoci

Pacienti s pozdní recidivou DK DÚ mají větší naději na dlouhodobé přežití než pacienti, u kterých dochází k recidivě časně, tj. do 10 měsíců od dosažení remise nemoci [Liao et al. 2008].

HPV infekce

Vzhledem k odlišné patogenezí mají HPV-pozitivní DK DÚ klinické chování odlišné od HPV-negativních DK. Zpočátku se udávalo, že HPV-pozitivní nádory mají horší prognózu a vyšší tendenci k metastatickému šíření [Balderas-Loeza et al. 2007; Smith et al. 2006] vzhledem k tomu, že byly často diagnostikovány v pozdějších stádiích onemocnění. Později se však prokázalo, že HPV infekce je spíše pozitivním prognostickým faktorem a že jedinci s HPV-pozitivními nádory mají vyšší pravděpodobnost přežití [Reimers et al. 2007]. Možných vysvětlení tohoto jevu je několik. Lindelová et al. [2001] přičítá lepší prognózu pouze statisticky vyšší absenci vlivů tabáku a alkoholu u HPV-pozitivních pacientů. Ostatní si tento fenomén vysvětlují lepší reakcí HPV-pozitivních nádorů na RT, případně CHT. Podle Mellinové et al. [2000] jeví HPV-negativní karcinomy více mutací kódujících proteiny regulující buněčný cyklus, a proto jsou více rezistentní k terapii. Naopak HPV-pozitivní nádory mají aspoň malé množství funkčního p53, který minimalizuje chromozomální aberace a zachovává tak radio- a chemosenzitivitu těchto nádorů [Lindel et al. 2001; Li et al. 2003a]. Genotoxická léčba navíc redukuje expresi E6 a E7, čímž snižuje jejich možnost interferovat s funkcí p53 a pRb [Mellin et al. 2000].

Naděje na přežití

Jak již bylo zmíněno výše, ZN DÚ patří mezi zhoubné nádory se špatnou prognózou. Výsledky 5letého přežití pacientů se ZN DÚ ve vybraných studiích společně s faktory, které měly statisticky významný vliv na naději postiženého

jedince na déletrvající přežití v jedno- a mnohorozměrné analýze, jsou uvedeny v příloze 3.

Cíle disertační práce

Hlavním cílem disertační práce s názvem „**Klinické aspekty onemocnění dlaždicobuněčným karcinomem dutiny ústní a rtu**“ bylo:

- vypracování retrospektivní studie, poskytující souhrn informací o spektru pacientů s dlaždicobuněčnými karcinomy v oblasti dutiny ústní a rtů, vyšetřovaných a léčených na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové v letech 1988-2008.

Jejími součástmi byly rovněž následující úkoly:

- rozbor některých demografických aspektů dané problematiky,
- popis klinických a histopatologických charakteristik těchto zhoubných nádorů,
- hodnocení přítomnosti některých známých rizikových faktorů na vznik a rozvoj tohoto onemocnění,
- analýza vlivu prokázaných rizikových faktorů na prognózu, zejména pak na dlouhodobé přežití pacientů tvořících sledovaný soubor,
- porovnání vlastních recentních údajů s dostupnými údaji domácími i zahraničními a závěrečná souhrnná charakteristika poznatků plynoucích z retrospektivní studie.

Soubor nemocných, statistická analýza

Do studie byli zařazeni pacienti léčení na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové pro diagnózu dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní (C00-C06 a C9-C10 dle 10. vydání Mezinárodní klasifikace nemocí) v rozmezí let 1988-2008.

Pacienti byli vyhledáni pomocí:

- nemocničního informačního systému (NIS, AMIS Prosoft, spol. s r.o., Slovensko, verze 3.09),
- elektronické kartotéky Stomatologické kliniky (PC Dent, CompuGroup Medical Česká republika, s.r.o., verze 3.0.6),
- kartotéky mezioborové onkologické poradny Stomatologické kliniky,
- kartotéky mikroskopických nálezů Fingerlandova ústavu patologie LF UK a FN v Hradci Králové ze všech biopsií provedených na Stomatologické klinice v daném období,
- registru všech pacientů hospitalizovaných na Stomatologické klinice v období 1988-2008.

Kritéria pro zařazení do studie byla následující:

- mikroskopicky potvrzená diagnóza dlaždicobuněčného karcinomu DÚ,
- diagnostika y léčba byly provedeny na Stomatologické klinice.

Vyřazeni byli pacienti, u nichž:

- nebylo známo datum provedení biopsie,
- nebyla toho času dostupná klinická dokumentace a/nebo mikroskopický nález,
- pacienti s nádory slinných žláz.

Zaznamenány byly informace o pohlaví pacientů a věku v době stanovení diagnózy, bydlišti, přítomnosti rizikových faktorů (konzumace tabákových výrobků a alkoholu), dále anatomická lokalizace nádoru, datum provedení biopsie, stav resekcí okrajů, histologická diagnóza (včetně stupně diferenciacie nádoru), stádium onemocnění dle systému TNM, primární léčebná metoda, datum první recidivy, datum úmrtí či ukončení sledování, hlavní příčina úmrtí a přítomnost dalších primárních nádorů. Staging a grading byl proveden podle platného TNM

systemu [Sobin, Gospodarowicz a Wittekind (eds.) 2010]. 3. a 4. stupeň nádorové diferenciacie (G3 a G4) byl spojen do jedné kategorie.

Informace o přežití u pacientů, kteří se během let ztratili z dispenzarizace nebo jejichž dispenzarizace byla ukončena po 5 letech sledování, jsme získali z Národního onkologického registru České republiky. Doba přežití byla hodnocena v měsících.

Konzumace tabákových výrobků byla klasifikována dle následujících kategorií [Do et al. 2003; Pytynia et al. 2004; Franceschi et al. 1999b]:

- nekuřák pokud pacient nekouřil nebo kouřil méně než 1 cigaretu denně po dobu maximálně 1 roku,
- bývalý kuřák pokud zanechal návyku 1 rok či více před stanovením diagnózy DK DÚ,
- kuřák konzumující 1-10 cigaret/den (polovina krabičky nebo méně),
- kuřák konzumující 11-20 cigaret/den,
- kuřák konzumující 21 a více cigaret/den (více než 1 krabička denně).

Všichni kuřáci kouřili cigarety kromě jednoho, který kouřil dýmku a jediného, který kouřil cigarety i dýmku.

Konzumace alkoholických nápojů byla klasifikována dle následujících kategorií:

- abstinent pokud pacient nekonsumoval alkohol,
- bývalý konzument pokud byl pacient abstinent, ale v minulosti prodělal protialkoholní léčbu,
- příležitostný konzument (méně než 1 alkoholický nápoj denně nebo 7 alkoholických nápojů týdně),
- konzument maximálně 3 alkoholických nápojů denně (méně než 21 nápojů týdně),
- konzument více než 3 nápojů denně/22 a více nápojů týdně (upraveno podle Pettiho 2009).

Za alkoholický nápoj bylo považováno 1 pivo (0,5 l), 1 sklenka vína (2 dl) nebo jedna dávka koncentrovaného alkoholu (40 % nebo více, tzv. panák).

Pro účely analýzy celkového přežití (CP) byli cenzorováni pacienti, kteří v době ukončení studie žili, a pacienti, kteří se ztratili z dispenzarizace (jako datum ukončení sledování bylo bráno datum jejich poslední klinické kontroly). Pro účely analýzy nádorově specifického přežití (NSP) byli cenzorováni pacienti, kteří v době

ukončení studie žili, kteří se ztratili z dispenzarizace, a ti, kteří zemřeli na jiné než základní onemocnění.

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí počítačových programů Microsoft Excel 2011 for Mac (Microsoft Corporation 2010, verze 14.1.0) a Stata/SE 10.0 for Macintosh (Stata Corporation, Texas, USA).

Rozdíly v průměrném věku mezi jednotlivými skupinami byly porovnány Studentovým t-testem a testem ANOVA. Asociace mezi jednotlivými kategorickými proměnnými byla testována pomocí testu chi-kvadrát a kontingenčních tabulek.

K univariabilní analýze přežití bylo použito Kaplanovy-Meierovy metody, u stratifikované analýzy pak doplněné testem log-rank. K multivariabilní analýze přežití jsme použili Coxův model progresivního rizika.

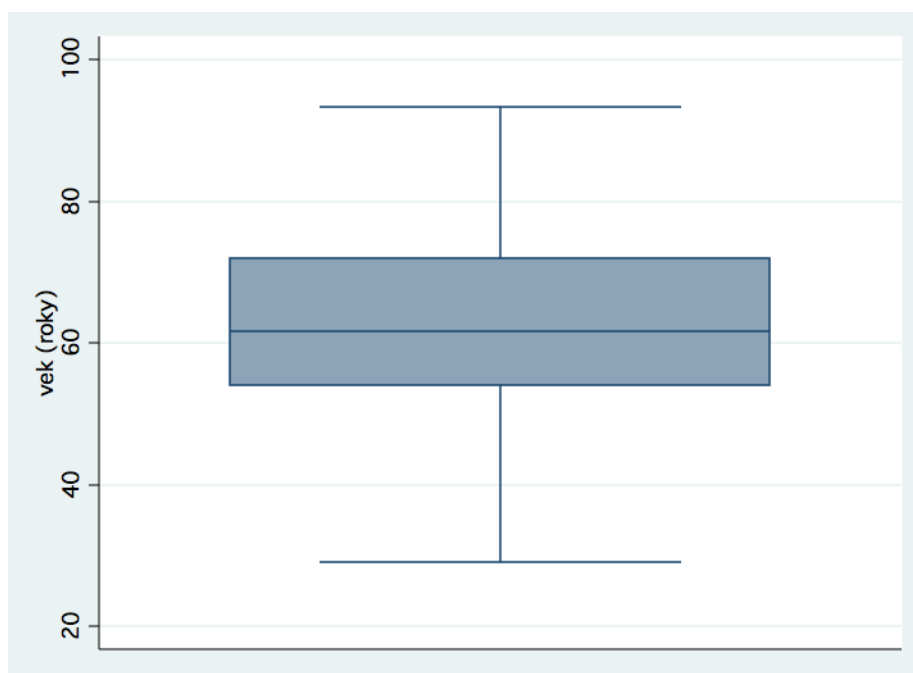
Hladina statistické významnosti byla nastavena na $p < 0,05$.

Výsledky

Kritéria pro zařazení do studie byla splněna u 200 nemocných. Délka sledování byla v rozmezí 1-242 měsíců (medián 28 měsíců, $p_{25}=13$ měsíců, $p_{75}=59$ měsíců).

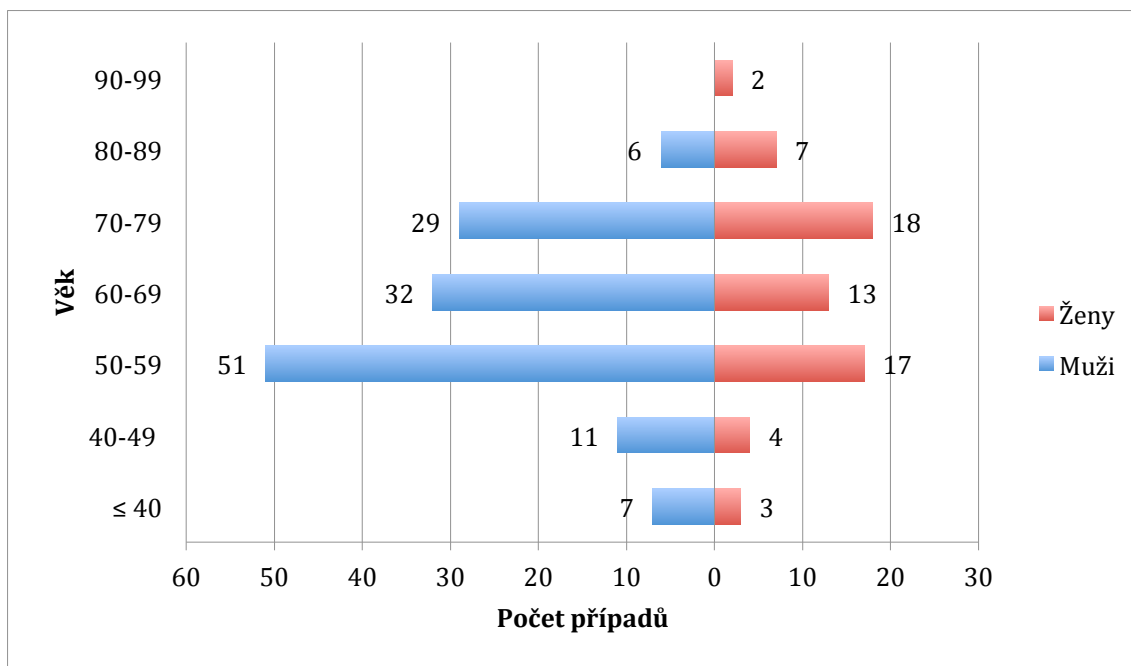
Demografické údaje

Poměr mužů a žen činil 2,1:1. Průměrný věk pacientů se pohyboval v rozmezí 29-93 let (průměr 62 let, $SD=12$) (graf 9). Nejčastěji byly postiženy osoby v 6. decenniu (67 případů, 33,5 %). Více než polovina pacientů byla starší 60 let (53,5 %). Pouze 5,0 % pacientů bylo mladších 40 let.



Graf 9. Věk pacientů v souboru.

U mužů byl nádor diagnostikován v mladším věku než u žen (61, resp. 65 let, $p=0,03$) (graf 10).



Graf 10. Složení souboru dle věku a pohlaví.

Bydliště

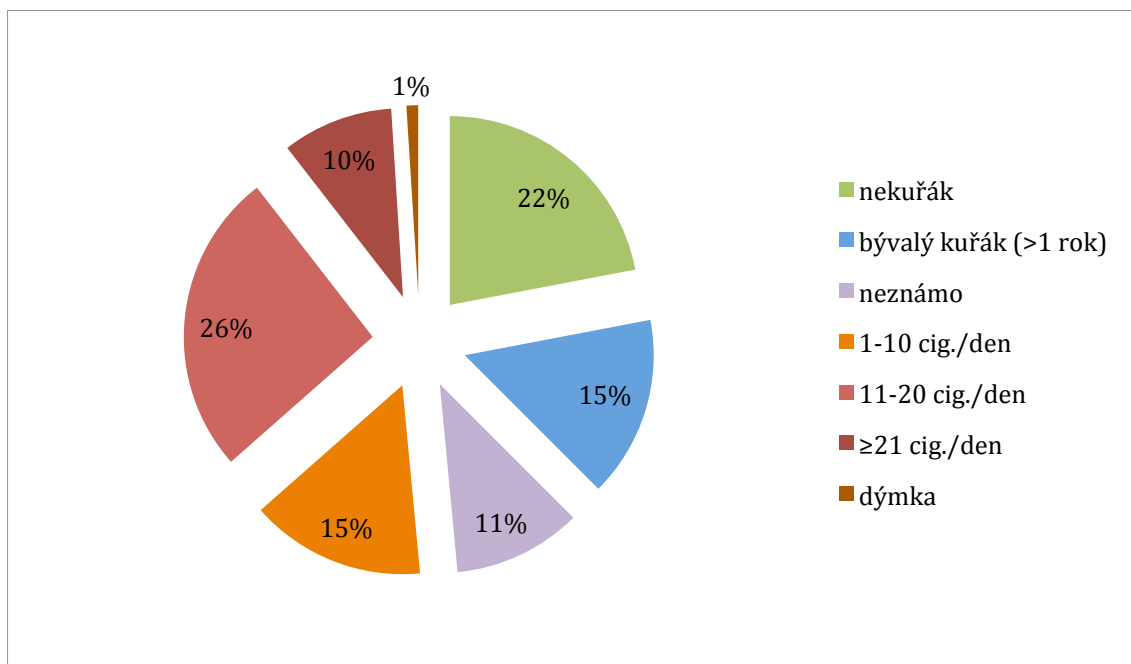
Nejvíce jedinců (80 případů, 40,0 %) žilo v sídlech o velikosti do 2000 obyvatel. Dalších 23,5 % jedinců pak žilo v sídlech o velikosti mezi 2000 a 10000 obyvatel. Celkem 38 pacientů (19 %) mělo bydliště v Hradci Králové (tabulka 5).

Životní styl

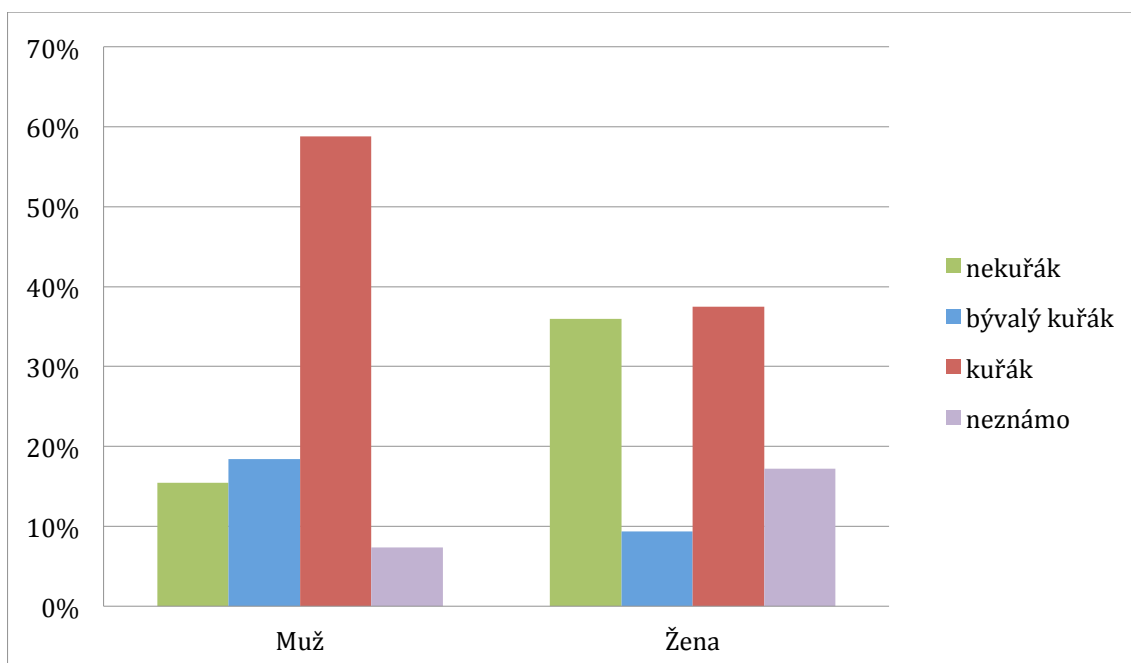
V okamžiku stanovení diagnózy kouřilo 104 pacientů (52,0 %). Celkem 22,0 % pacientů tvořili nekuřáci, 15,5 % pacientů byli bývalí kuřáci (tzn. přestali kouřit více než 1 rok před stanovením diagnózy DK DÚ) (graf 11, tabulka 5).

Kouřilo celkem 58,8 % mužů a 37,5 % žen (graf 12). Tyto rozdíly v kuřáckém návyku mezi pohlavími byly ve sledovaném souboru pacientů statisticky významné ($p < 0,001$).

U kuřáků byla diagnóza DK DÚ stanovena v mladším věku ($p = 0,001$) a v pozdějších stádiích než u nekuřáků ($p = 0,001$).



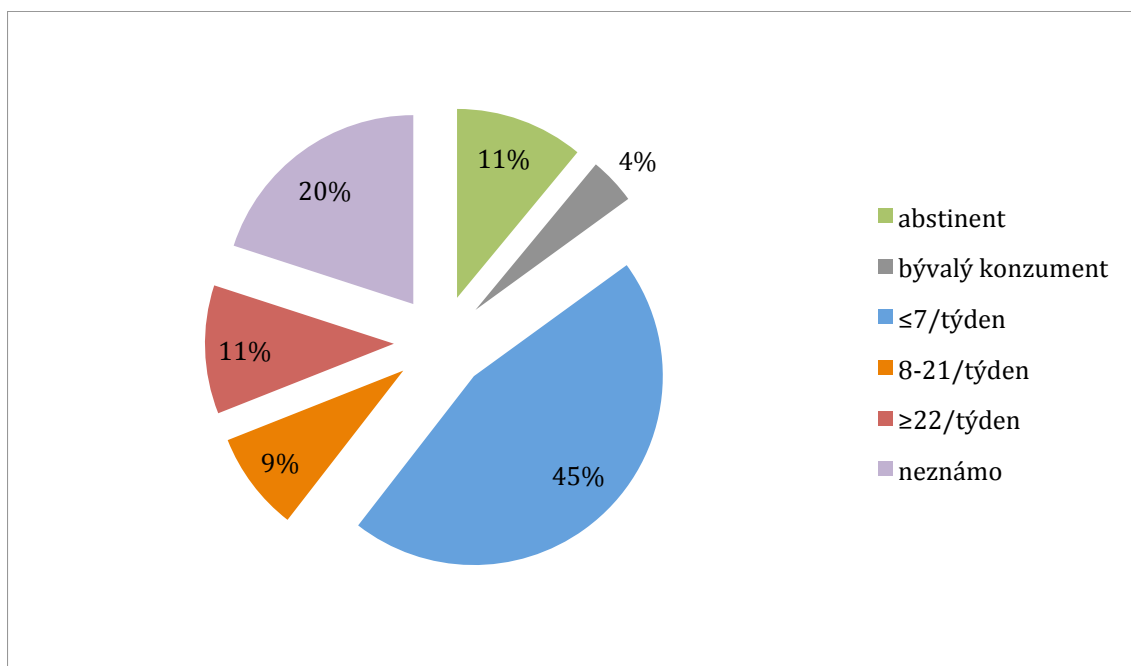
Graf 11. Konzumace tabákových výrobků.



Graf 12. Konzumace tabákových výrobků dle pohlaví.

V době stanovení diagnózy konzumovalo alkohol příležitostně (žádný nebo jeden alkoholický nápoj denně/7 nebo méně alkoholických nápojů za týden) 91 pacientů (45,5 %), pravidelně (více než 1 alkoholický nápoj denně/7 alkoholických nápojů za týden) konzumovalo alkohol 39 pacientů (19,5 %). U 40 pacientů (20,0 %)

nebyly k dispozici informace o konzumaci alkoholických nápojů (graf 13, tabulka 5). Muži konzumovali alkohol signifikantně častěji než ženy ($p=0,040$).



Graf 13. Konzumace alkoholických nápojů.

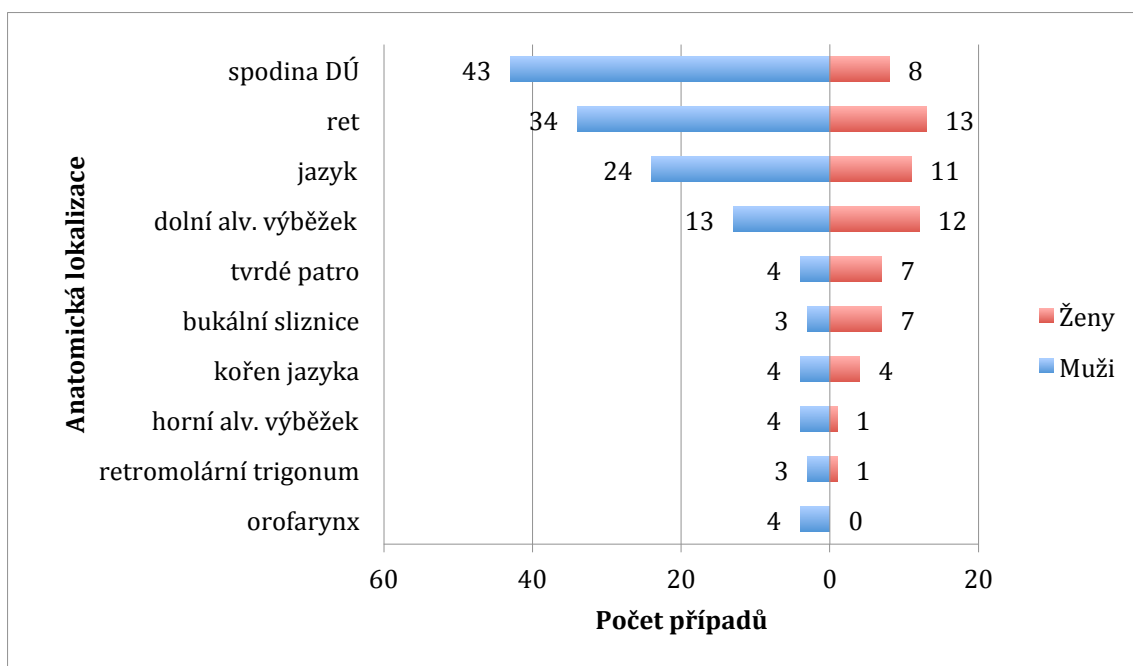
Anatomická lokalizace

Nejčastěji se vyskytovaly DK spodiny ústní (51 případů, 25,5 %) a dolního rtu (47 případů, 23,5 %), následovaly DK jazyka (35 případů, 17,5 %). Zastoupení jednotlivých anatomických lokalizací je shrnuto v grafu 14 a tabulce 5. U mužů byl nejčastější karcinom spodiny ústní (43 případů, 31,6 %), zatímco u žen byl nejčastější karcinom dolního rtu (13 případů, 20,3 %).

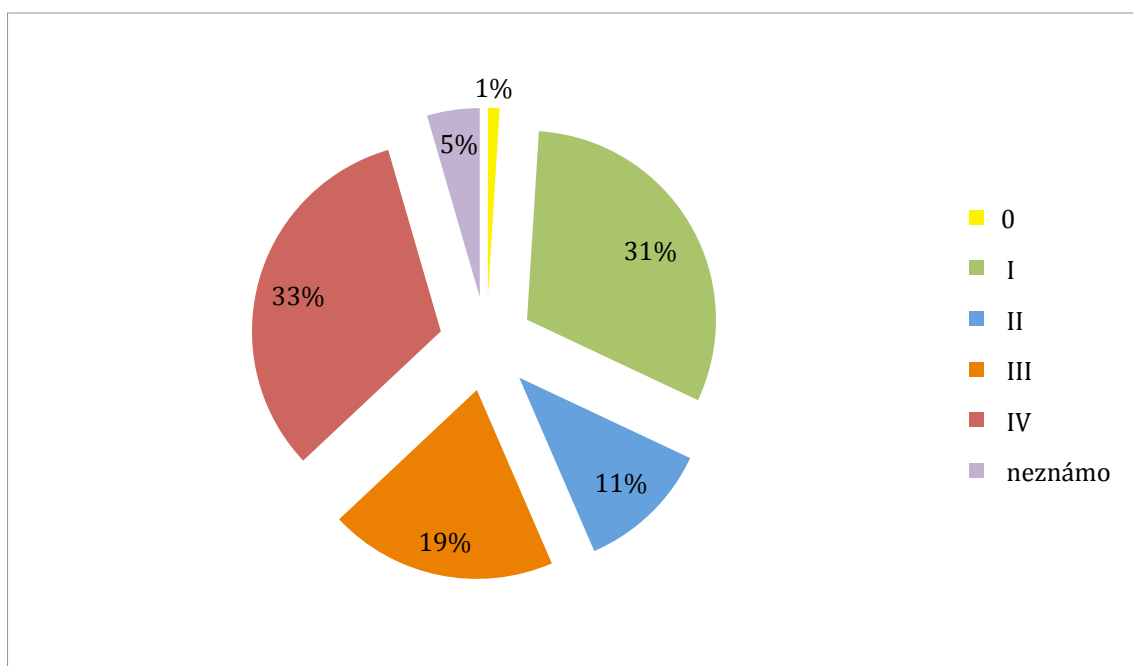
Stádium onemocnění

V časném stádiu (TNM stádia 0, I, II) bylo diagnostikováno 43,5 % nádorů. U poloviny pacientů (104 případů, 52,0 %) byl nádor diagnostikován v pozdním stádiu (TNM stádia III, IV). Informace o stádiu onemocnění se nepodařilo dohledat u 9 pacientů (4,5 %) (graf 15, tabulka 5).

Celkem 70 pacientů (35,0 %) mělo v době stanovení diagnózy regionální metastázy v krčních mízních uzlinách. Vzdálené metastázy byly během sledování v čase klinicky zjištěny u 13 pacientů (6,5 %) (tabulka 5).



Graf 14. Anatomická lokalizace primárního nádoru dle pohlaví.



Graf 15. Stádium onemocnění (TNM) v okamžiku stanovení diagnózy.

Tabulka 5. Charakteristiky souboru.

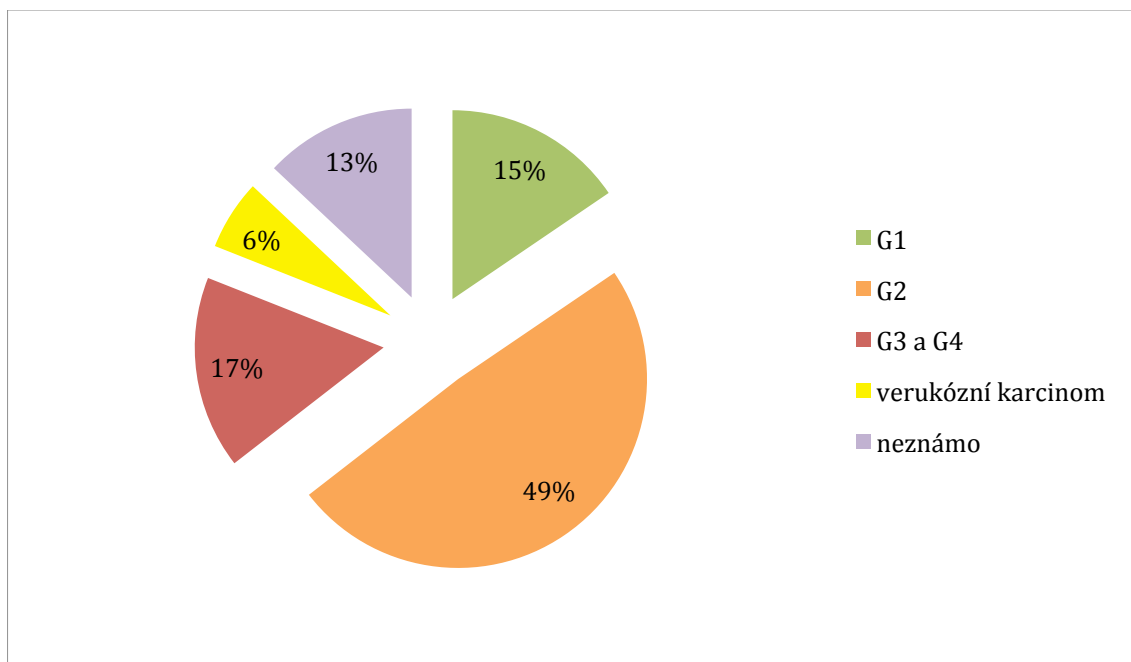
	Počet případů	%
Pohlaví		
Muži	136	68,0
Ženy	64	32,0
Věk		
≤ 45 let	15	7,5
46-65 let	106	53,0
≥ 66 let	53	39,5
Velikost bydliště		
do 2000 obyv.	80	40,0
2000-10000 obyv.	47	23,5
< 50000 obyv.	35	17,5
> 50000 obyv.	38	19,0
Konzumace tabákových výrobků		
Nekuřák	44	22,0
Bývalý kuřák	31	15,5
Kuřák	104	52,0
Neznámo	21	10,5
Konzumace alkoholu		
Abstinent	22	11,0
Bývalý konzument	8	4,0
Příležitostná konzumace (≤ 7 alk. nápojů/týden)	91	45,5
8-21 alk. nápojů/týden	17	8,5
≥ 22 alk. nápojů/týden	22	11,0
Neznámo	40	20,0
Lokalizace		
Spodina ústní	51	25,5
Dolní ret	47	23,5
Pohyblivý jazyk	35	17,5
Dolní alveolární výběžek	25	12,5
Tvrdé patro	11	5,5
Bukální sliznice	10	5,0
Kořen jazyka	8	4,0

Horní alveolární výběžek	5	2,5
Retromolární trigonum	4	2,0
Orofarynx	4	2,0
Stav resekčních okrajů		
Negativní	70	35,0
Pozitivní	87	43,5
Nevztahuje se	17	8,5
Neznámo	26	13,0
Stupeň diferenciacie		
G1	31	15,5
G2	98	49,0
G3 a G4	33	16,5
Neznámo	26	13,0
Verukózní karcinom	12	6,0
Stádium		
0	2	1,0
I	62	31,0
II	23	11,5
III	39	19,5
IV	65	32,5
Neznámo	9	4,5
Metastatické postizení regionálních lymfatických uzlin		
N0	124	62,0
N1	31	15,5
N2	22	11,0
N3	2	1,0
N+ (blíže neurčeno)	15	7,5
Neznámo	6	3,0
Vzdálené metastázy (v průběhu sledování)		
M0	187	93,5
M1	13	6,5
Nádorové duplicity		
Ne	162	81,0
Před stanovením diagnózy DK DÚ	21	10,5
Po stanovení diagnózy DK DÚ	14	7,0

Před i po stanovení diagnózy DK DÚ	3	1,5
Příčina úmrtí (n = 106)		
ZN DÚ	74	69,8
Jiná příčina	30	28,3
Neznámo	2	1,9

Stupeň nádorové diferenciacie

Téměř polovina všech nádorů (98, 49,0 %) byla středně diferencovaná. Verukózní karcinomy představovaly 6,0 % případů souboru (graf 16, tabulka 5).



Graf 16. Stupeň nádorové diferenciacie.

Stav resekcí okrajů

Chirurgická resekce nádoru byla provedena u 87,0 % pacientů. U 35,0 % případů byl nádor odstraněn celý, ve 43,5 % neměl resektovaný nádor dostatečný lem zdravé tkáně (tabulka 5).

Další nádorová onemocnění

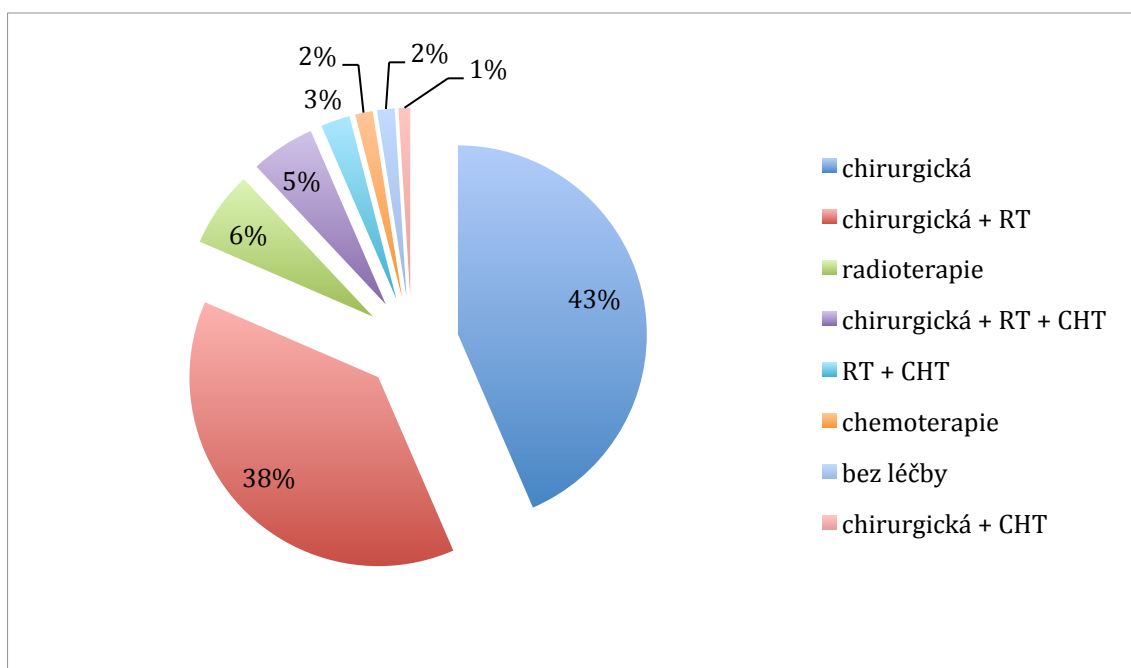
Nádorové multiplicity byly přítomny u 38 jedinců (19,0 %). Ve 21 případech (10,5 %) byla nádorová duplicita diagnostikována před stanovením diagnózy DK

DÚ a ve 14 případech (7,0 %) po stanovení diagnózy DK DÚ. U 3 jedinců byla další nádorová onemocnění diagnostikována jak před, tak po stanovení diagnózy DK DÚ (tabulka 5). Nejčastější byly nádory plic (8 případů), ledvin (7 případů) a bazocelulární karcinomy (6 případů). Nádorové duplicity v horním aerodigestivním traktu se vyskytly u 4 jedinců (2 případy ZN hrtanu a 2 případy ZN orofaryngu).

Použité léčebné metody

Nejvíce pacientů (87, 43,5 %) bylo léčeno chirurgicky, tj. resekci nádoru s kurativním záměrem. Dalších 38,0 % bylo léčeno kombinací chirurgické resekce a RT. Zastoupení jednotlivých léčebných modalit je znázorněno v grafu 17.

Bližší porovnání jednotlivých terapeutických metod nebylo vzhledem k limitované velikosti souboru možné.



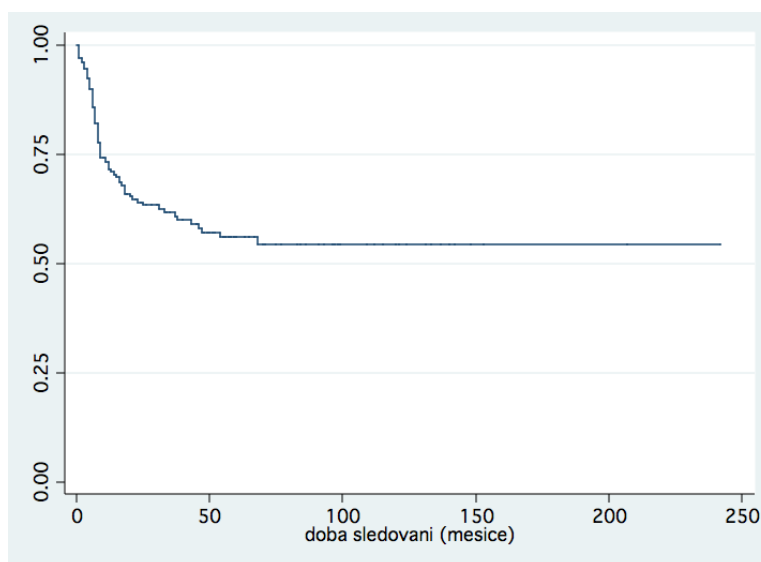
Graf 17. Použité léčebné metody.

Sledování

Během doby sledování došlo k recidivě u 77 pacientů (38,5 %), a to v rozmezí 1-68 měsíců (medián 8 měsíců, $p_{25}=5$ měsíců, $p_{75}=16$ měsíců), nejčastěji v prvních dvou letech od stanovení diagnózy DK DÚ (tabulka 6, graf 18).

Tabulka 6. Přežití bez nemoci.

Čas (roky)	DFS	IC _{95%}	Počet případů
0,5	0,86	(0,80-0,90)	28
1	0,72	(0,65-0,77)	26
2	0,64	(0,57-0,71)	12
3	0,62	(0,54-0,68)	3
4	0,57	(0,49-0,64)	5
5	0,56	(0,48-0,63)	1



Graf 18. Přežití bez nemoci.

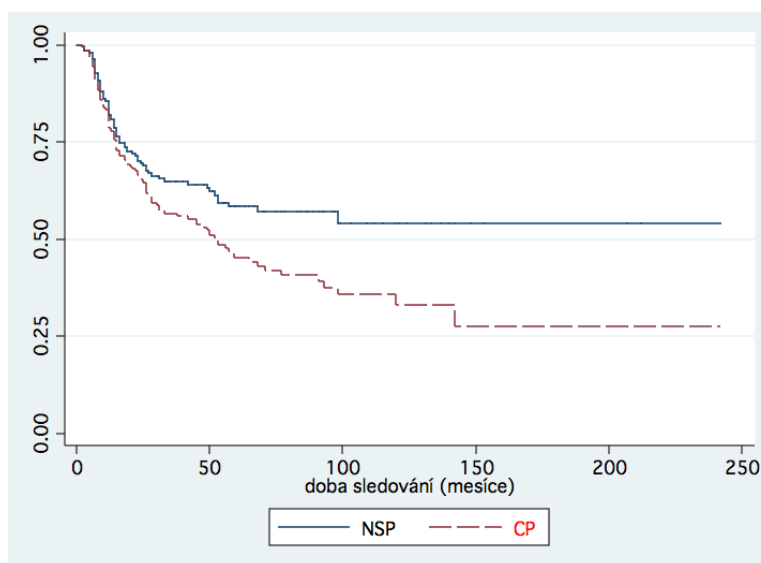
Během doby sledování zemřelo celkem 106 pacientů (53,0 %), z toho v souvislosti s nádorovým onemocněním 74 pacientů (69,8 % zemřelých; 37,0 % z celku). Celkem 30 pacientů zemřelo z jiných příčin. U 2 pacientů se nám údaj o příčině úmrtí nepodařilo dohledat.

Přežití

Celková doba přežití se pohybovala v rozmezí 1-242 měsíců (medián 53 měsíců). Medián doby nádorově specifické přežití nemohl být spočítán, neboť na základní nádorové onemocnění zemřelo méně než 50 % pacientů. Celkové 5leté přežití (CP-5) činilo 45 %, nádorově specifické 5leté přežití (NSP-5) 58 % (tabulka 7, graf 19).

Tabulka 7. Hodnoty CP a NSP.

Čas (roky)	CP	IC _{95%}	NSP	CI _{95%}
1	0,79	(0,72-0,84)	0,82	(0,76-0,87)
3	0,57	(0,49-0,64)	0,65	(0,57-0,71)
5	0,45	(0,37-0,53)	0,58	(0,50-0,66)
10	0,33	(0,24-0,43)	0,54	(0,44-0,63)



Graf 19. Celkové a nádorově specifické přežití.

Univariabilní analýza přežití

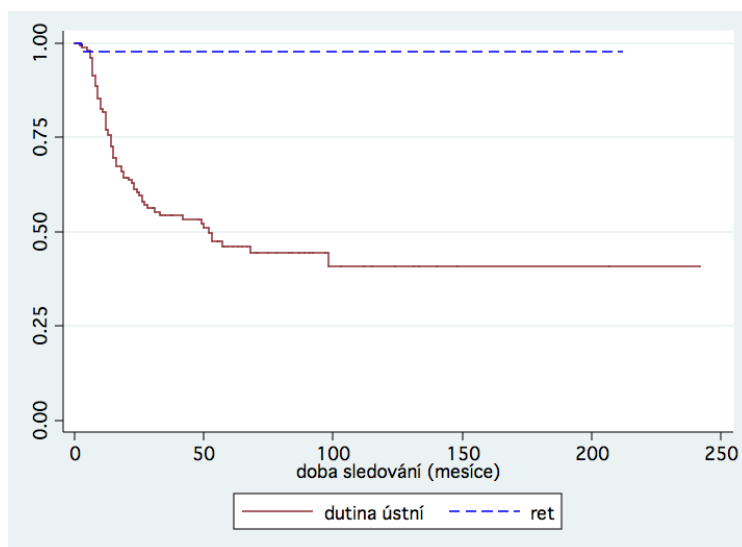
Faktory, které měly v univariabilní analýze statisticky významný vliv na NSP, byly anatomická lokalizace (ret - zbytek DÚ), stádium TNM, přítomnost metastatického postižení regionálních mízních uzlin v okamžiku diagnózy, stav resekčních okrajů, stupeň nádorové diferenciace, bydliště pacienta a přítomnost jiného nádorového onemocnění jak před, tak po stanovení diagnózy DK DÚ.

Anatomická lokalizace

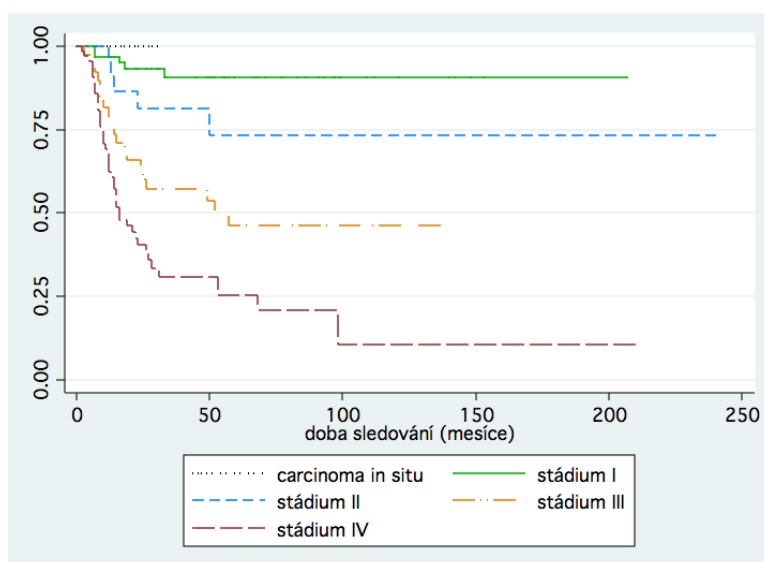
Naděje na přežití pacientů s intraorálním karcinomem byla významně horší než u pacientů s karcinomem rtu (NSP-5=46 % resp. 98 %, $p<0,001$, graf 20).

Stádium onemocnění (TNM)

Naděje na přežití závisela na stádiu onemocnění. V I. stádiu bylo NSP-5 91 %, ve II. stádiu 73 %, ve III. stádiu 46 % a ve IV. stádiu pouze 25 % ($p<0,001$) (graf 21).



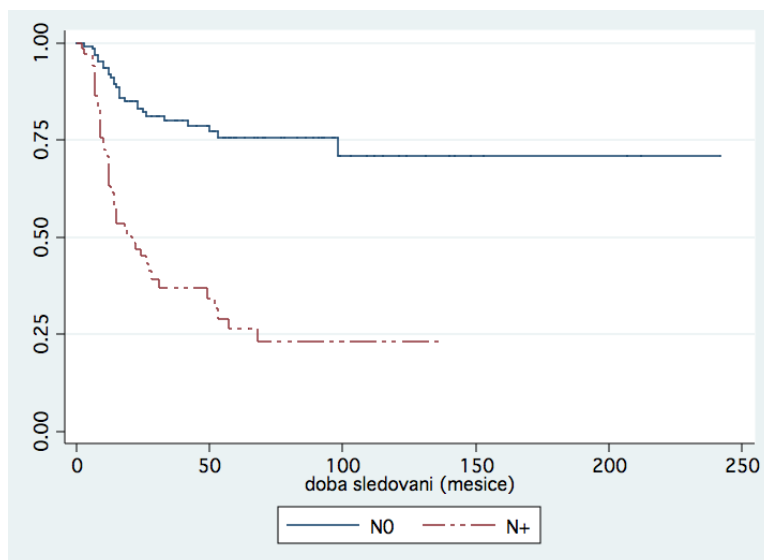
Graf 20. Porovnání NSP pacientů s karcinomem rtu a s karcinomem intraorálním.



Graf 21. NSP v závislosti na stádiu onemocnění.

Metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin

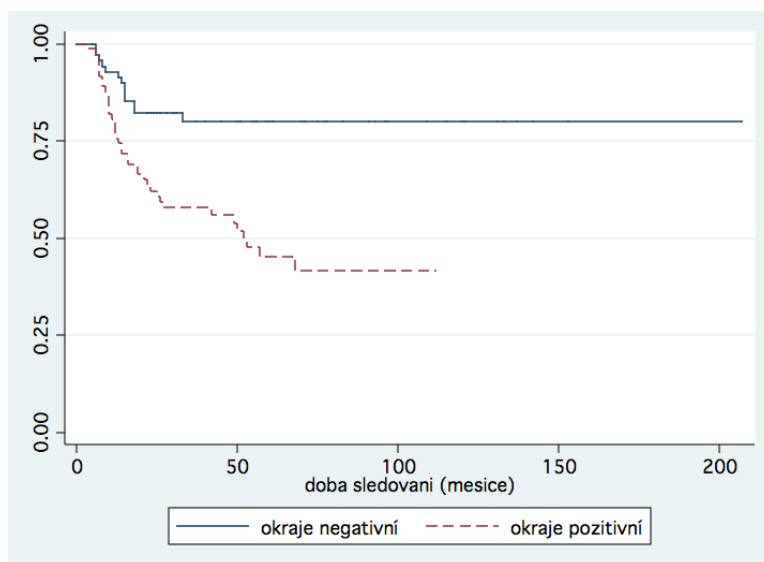
Přítomnost metastatického postižení regionálních mízních uzlin v okamžiku diagnózy měla statisticky významný vliv na prognózu onemocnění. NSP-5 u pacientů ve stádiu N0 bylo 76 % a pouze 26 % u pacientů s metastázami v krčních lymfatických uzlinách ($p < 0,001$) (graf 22).



Graf 22. NSP v závislosti na metastatickém postižení regionálních lymfatických uzlin.

Stav resekcčních okrajů

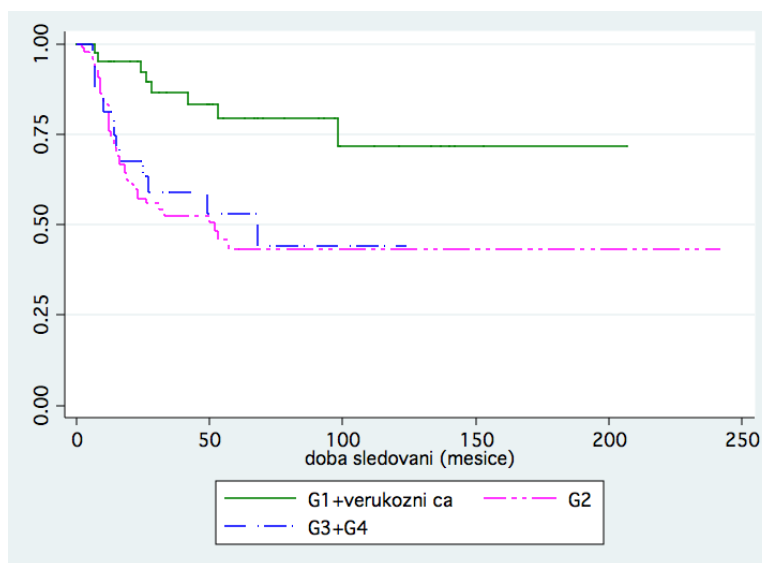
Stav resekcčních okrajů měl statisticky významný vliv na přežití pacientů. NSP-5 s resekcí nádoru s „negativními“ okraji bylo 80 %, zatímco NSP-5 u pacientů s resekcí nádoru, jež neměly dostatečně široký lem zdravé tkáně okolo resekovaného nádoru, bylo 45 % ($p < 0,001$) (graf 23).



Graf 23. NSP-5 v závislosti na stavu resekcčních okrajů.

Stupeň nádorové diferenciacie

Stupeň nádorové diferenciacie se sice v univariabilní analýze ukázal jako statisticky významný faktor ($p=0,002$), avšak bez zřejmé tendence, neboť NSP-5 pacientů se středně diferencovaným DK DÚ (NPS-5=43 %) bylo horší než přežití pacientů s nádorem dobře diferencovaným (NPS-5=80 %) nebo málo diferencovaným a nediferencovaným (NPS-5=53 %) (graf 24).



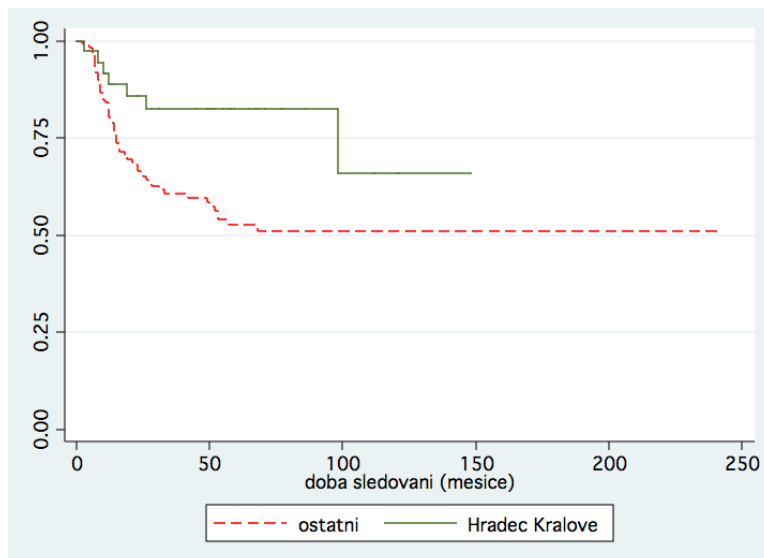
Graf 24. NSP v závislosti na stupni nádorové diferenciacie.

Bydliště

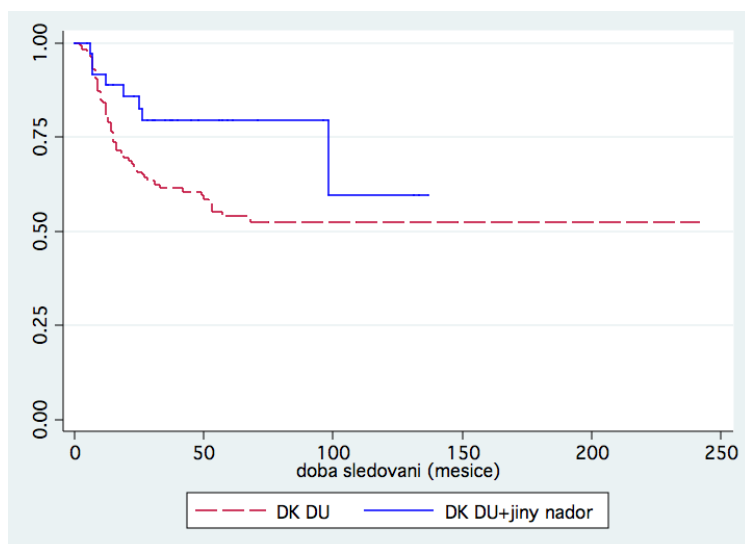
Pacienti s bydlištěm v Hradci Králové měli lepší šanci na přežití než pacienti žijící jinde (spádová oblast Královéhradeckého kraje, Pardubice, Praha) (NSP-5=79 % resp. 53 %, $p=0,015$) (graf 25). Pacienti z Hradce Králové také přicházeli k vyšetření v časnějších stádiích ($p=0,002$).

Přítomnost jiného nádorového onemocnění

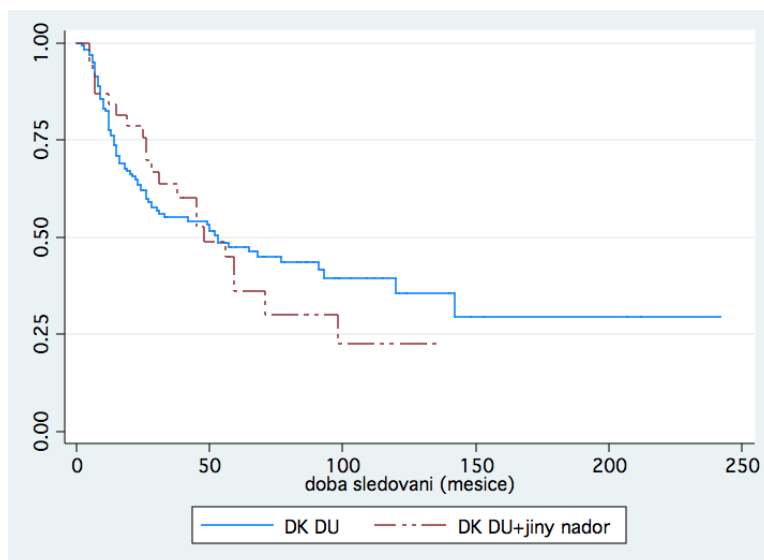
Pacienti s jiným nádorovým onemocněním, diagnostikovaným před nebo po stanovení diagnózy DK DÚ, měli lepší NSP-5 než pacienti s jediným nádorovým onemocněním v podobě DK DÚ (79 % vs. 54 %, $p=0,047$). Tento jev je zřejmě způsoben přítomností kompetitivní události (úmrtí na jiné onemocnění než DK DÚ), jelikož při výpočtu NSP byli cenzorováni všichni pacienti, kteří zemřeli na jiné onemocnění než DK DÚ. CP-5 bylo u těchto pacientů 48 % resp. 36 % ($p=0,829$) (grafy 26 a 27).



Graf 25. NSP v závislosti na bydlišti pacienta.



Graf 26. NSP v závislosti na přítomnosti jiného nádorového onemocnění.

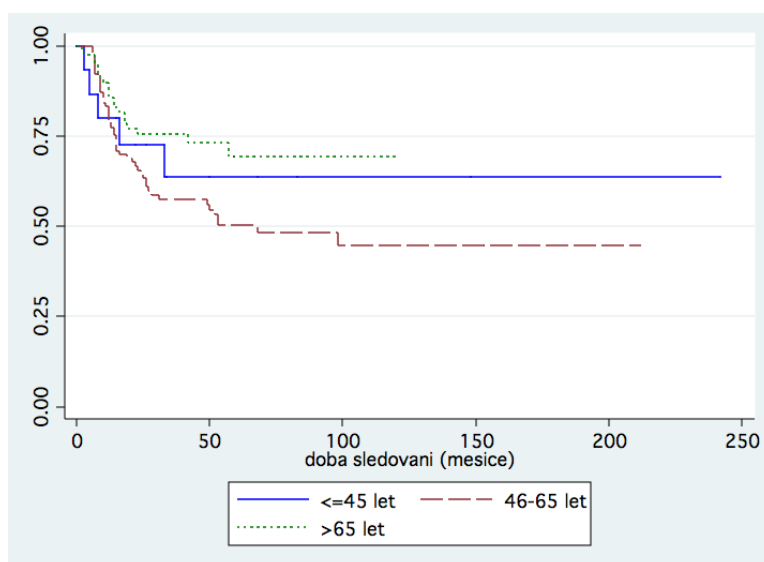


Graf 27. CP v závislosti na přítomnosti jiného nádorového onemocnění.

Věk

Vliv věku jako faktoru pro přežití pacientů se pohyboval na hranici statistické významnosti ($p=0,060$), nezaznamenali jsme však žádnou tendenci. Nejlepší NSP měli pacienti ve věkové skupině nad 65 let (NSP-5=69 %), následovali pacienti ve věku do 45 let (NSP-5=64 %) a nejhorší naději na přežití měli pacienti ve věkové skupině 46-65 let (NSP-5=50%) (graf 28).

V analýze CP však tyto rozdíly nebyly statisticky významné ($p=0,411$).



Graf 28. NSP v závislosti na věku.

Další faktory

Žádný z následujících faktorů neměl statisticky významný vliv na NSP:

- pohlaví ($p=0,331$),
- konzumace tabákových výrobků ($p=0,441$),
- konzumace alkoholických nápojů ($p=0,184$),
- anatomická lokalizace intraorálních nádorů ($p=0,860$).

Multivariabilní analýza přežití

Do finálního Coxova modelu progresivního rizika byly zařazeny následující proměnné:

- Anatomická lokalizace nádoru (0 = intraorální nádory, 1 = nádory rtu),
- Stádium TNM (stádia I a II = 0, stádia III a IV = 1),
- Stav resekcčních okrajů (0 = nádor nezastižen, 1 = pozitivní okraje resekatu),
- Bydliště (ostatní sídla = 0, Hradec Králové = 1).

Stupeň diferenciacie nádoru nebyl do Coxova modelu zařazen vzhledem k absenci tendence. Proměnnou Postižení LU metastatickým procesem jsme do této analýzy nezahrnuli, neboť se částečně překrývá s proměnnou Stádium TNM.

Výsledky Coxovy regrese jsou uvedeny v tabulce 8:

Tabulka 8. Výsledek Coxovy regrese.

Proměnná	HR	p	CI _{95%}
Anatomická lokalizace	8,67	0,040	(1,11 - 67,93)
Stádium TNM	4,10	0,001	(1,76 - 9,52)
Stav resekcčních okrajů	1,49	0,232	(0,78 - 2,86)
Bydliště	0,54	0,195	(0,21-1,38)

Pacienti s intraorálním karcinomem měli 8,7krát vyšší riziko úmrtí na DK DÚ než pacienti s DK rtu ($p=0,040$). Pacienti diagnostikovaní v pozdních stádiích onemocnění měli 4,1krát vyšší riziko úmrtí na DK DÚ než pacienti s nádorem v časném stádiu ($p=0,001$).

Stav resekcčních okrajů a bydliště pacienta neměly statisticky významný vliv na hodnoty NSP.

Diskuze

Odborná sdělení zabývající se DK DÚ popisují v posledních desetiletích nové etiologické a epidemiologické trendy. DK DÚ býval onemocněním, které ve většině případů postihovalo muže. Poměr mužů a žen se však v posledních letech mění v neprospěch žen, jak potvrzuje i naše práce. Tento jev pravděpodobně souvisí se změnou návyků, tj. se zvýšenou konzumací tabákových výrobků a alkoholu českými ženami [Škodová et al. 2000]. Tento trend má navíc zhruba dvacetileté zpoždění, neboť v karcinogenezi DK DÚ jde o dlouhodobé působení těchto karcinogenů. V našem souboru byl poměr mužů a žen 2,1:1, zatímco v československých studiích ze 60. - 80. let se pohyboval v hodnotách mezi 3,2:1 a 4,8:1 [Jebavý 1994; Šípková a Hájek 1983; Toman, Haisová a Mazánek 1980]. Pozorován je též posun incidence DK DÚ do mladších věkových skupin. Někteří autoři upozorňují na alarmující nárůst DK DÚ u mladších osob (tj. u osob mladších 40 - 45 let), u kterých navíc často nejsou přítomny klasické RF. Nárůst incidence u mladších jedinců se však v naší studii nepotvrdil, jedinci mladší 40 let představovali pouhých 5 % nemocných.

Přestože průměrný věk jedinců v naší studii se příliš nelišil od průměrného věku pacientů z dříve publikovaných československých souborů, zaznamenali jsme posun maxima incidence ze 7.-8. decennia do decennia šestého. Zahraniční studie přitom popisují stagnaci maxima incidence v 7. decenniu [Lam et al. 2007; Chandu, Adams a Smith 2005; Izarzugaza, Esparza a Aguirrez 2001].

V našem souboru kouřilo více než 50 % pacientů, konkrétně 59 % mužů a 38 % žen, což je dvojnásobek celostátního průměru z roku 2002 (ve studii MONICA byla prevalence kouření 31 % u mužů a 18 % u žen [Sovinová, Csémy a Sadílek 2003]). S návykem kouření byla asociována diagnóza ZN DÚ v mladším věku. Pacienti, kteří nekouřili ani nekonzumovali alkohol, ve studii představovali pouhých 6 %. Tento údaj se podobá výsledkům uváděným v ostatních pracích [Oliveira et al. [2008] 6 %, Pytinia et al. [2004] 4-10 %).

Kouření a alkohol mívají jen zřídka zásadní vliv na prognózu nemoci, i když se předpokládá, že s jejich rostoucí konzumací se bude prognóza onemocnění zhoršovat. V našem souboru nemělo kouření na přežití statisticky významný vliv,

i když se rýsovala určitá tendence podporující výše uvedenou hypotézu. Otázkou je, zda by se tato hypotéza potvrdila, měli-li bychom větší soubor pacientů.

Konzumace alkoholu přežití neovlivnila.

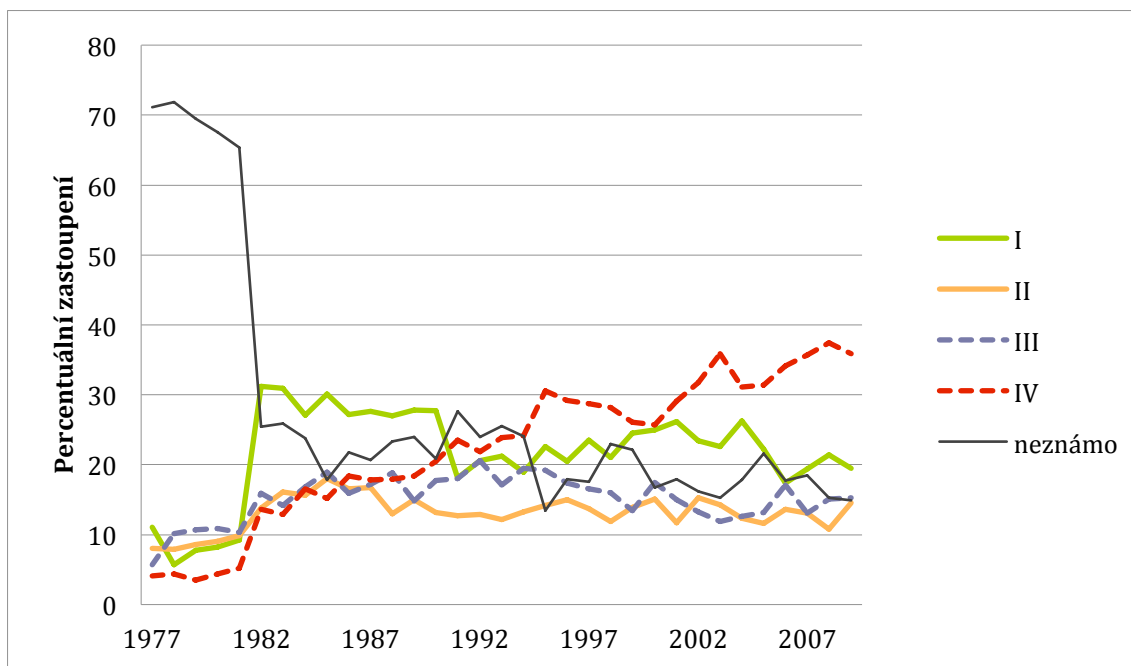
V souladu s údaji ze zahraničních studií [Izarzugaza, Esparza a Aguirrez 2001; Días a Almeida 2007; Montoro et al. 2008; Larsen et al. 2009; Patel a Shah 2003; Leite a Koifman 1998; Chandu, Adams a Smith 2005] a s celostátními daty [Novotvary 2007] byly v našem souboru pacientů nejčastější nádory spodiny DÚ, jazyka, rtu, a také dolního alveolárního výběžku.

Ve světové literatuře je popisován pokles incidence karcinomu rtu (spojený zřejmě se snižujícím se procentem obyvatelstva pracujícím v zemědělství a tudíž méně častým pobytem venku) a nárůst incidence karcinomu orofaryngu, etiologicky spojovaného s infekcí vysoce rizikovými typy lidských papillomavirů [D'Souza et al. 2007; Laco et al. 2011]. Poměr našich pacientů s karcinomem rtu vzhledem ke zbytku souboru je skutečně značně nižší než v dříve publikovaných domácích souborech [Jebavý 1994; Šípková a Hájek 1983; Toman, Haisová a Mazánek 1980] a souhlasí i s celostátním trendem (graf 3). Prognóza nádorů rtu je výborná.

Pacienti s intraorálním nádorem měli v naší analýze 8,7krát vyšší riziko úmrtí na toto onemocnění než jedinci s nádorem rtu (podobné výsledky popisují např. Chen et al. [2007]). Nádory orofaryngu v našem souboru představují pouhá 2 % tumorů, naprostá většina těchto pacientů je však ve FN Hradec Králové léčena na Klinice otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, a tak v našem souboru téměř nejsou zastoupeni. V Lacově studii [2011] pacientů nekuřáků a abstinentů s DK orofaryngu z FN Hradec Králové činila prevalence infekce HPV 100 %, u našich pacientů však hrál HPV zřejmě spíše malou roli.

Narozdíl od Podstaty a Podstatové [1980] jsme nenašli žádnou asociaci mezi lokalizací nádoru a místem bydliště ($p=0,294$).

Porovnáme-li naše výsledky s dřívějšími československými studii, zdá se, že DK DÚ dnes diagnostikujeme v časnějších stádiích než v minulosti (v naší studii bylo diagnostikováno 44 % pacientů v časných stádiích a 52 % ve stádiích pozdních, zatímco studie Tomana, Haisové a Mazánka [1980] diagnostikovala 70 % pacientů v pozdním stádiu). Pohled na celostátní situaci (graf 29) bohužel ukazuje, že situace zůstává mnoho let stejná či podobná.



Graf 29. Vývoj v zastoupení klinických stádií.

Stádium mělo v naší studii zcela zásadní vliv na přežití jak v univariabilní, tak v Coxově regresní analýze. V univariabilní analýze pacienti v I. stádiu přežívali 5 let v 90,6 % (NSP-5), zatímco pacienti ve IV. stádiu pouze ve 25,3 %. Pacienti v pozdních stádiích měli 4,1krát vyšší riziko úmrtí než pacienti v časných stádiích. Naše výsledky jen potvrzují dobře známý fakt, že naděje na přežití jedinců s metastaticky postiženými LU je výrazně horší ve srovnání s pacienty, kteří nemají v okamžiku stanovení diagnózy metastázy v regionálních LU (26 % vs. 76 %) [de Bondt et al. 2007; Carew, Singh a Shah 2003a; Patel a Shah 2003]. V univariabilní analýze měl významný vliv na přežití též stav resekčních okrajů. V Coxově analýze však tento efekt již nebyl patrný. Zaznamenali jsme také vztah mezi postižením resekčních okrajů a recidivou nádoru ($p=0,004$). Co se týče histopatologického typu, pacienti s verukózním karcinomem měli narozdíl od „běžných“ DK 100,0% 5leté NSP (podobně jako Chen et al. [2007]). V okamžiku diagnózy bylo onemocnění diseminováno do regionálních LU u 35,0 % K selhání léčby, tj. k recidivě nádorové choroby, došlo u 38,5 % pacientů, což je údaj srovnatelný s jinými pracemi (Patel a Shah [2003] – 1/3). Nejčastěji se jednalo o lokoregionální recidivy objevivší se do prvních 2 let od stanovení diagnózy. Vzdálené metastázy jsme během doby sledování zaznamenali u 6,5 % pacientů. Betka [2001] ve svém přehledovém sdělení uvádí incidenci klinicky

detekovatelných vzdálených metastáz 2 – 17 % a 2-3krát vyšší incidenci vzdálených metastáz při pitvě (tj. 6 – 43 %).

Jedním ze statisticky významných faktorů bylo překvapivě také bydliště pacienta. Souvisí to zřejmě s faktem, že pacienti z Hradce Králové přicházeli na vyšetření v časnějším stádiu než pacienti z jeho okolí. Pro tento jev dosud nemáme bližší vysvětlení. Lamová et al. [2007] sice také uvádí lepší prognózu u pacientů z urbanizovaných oblastí v porovnání s oblastmi rurálními, jde však o práci australskou, kde jsou rozdíly mezi jednotlivými oblastmi mnohem výraznější než v Královéhradeckém regionu. V multivariabilní analýze tento faktor nebyl statisticky významný.

Pohlaví, věk, kouření a konzumace alkoholických nápojů neměly na přežití pacientů statisticky významný vliv. Ani anatomická lokalizace v podskupině intraorálních nádorů nehrála v přežití pacientů roli.

CP-5 a NSP-5 bylo 45 %, resp. 58 %. Vyloučíme-li však z analýzy pacienty s DK rtu (ve většině případů jde o onemocnění s odlišnou etiologií a excelentní prognózou), klesá NSP-5 výrazně na 46 %.

Adjustujeme-li údaje o přežití na stádium onemocnění, jsou naše výsledky srovnatelné se zahraničními studii podobnými co do rozsahu souboru, tak do typu pracoviště [Gunitnas-Lichius et al. 2010; Sessions et al. 2002], ale jsou horší v porovnání s většinou západoevropskými, severoamerickými a australskými centry [Chandu, Adams a Smith 2005; Patel a Shah 2003; Rogers et al. 2009; tabulka 9]. Naše výsledky nemůžeme srovnat, bohužel, s podobnými domácími studii z minulých let, neboť v nich byla použita jiná metoda výpočtu přežití.

Tabulka 9. Porovnání NSP-5 v našem souboru s výsledky zahraničních studií.

Autor	NSP-5 v závislosti na stádiu onemocnění (%)			
	I	II	III	IV
Nováková	91	73	46	25
Guntinas-Lichius et al. 2010	74	60	52	30
Sessions et al. 2002	77	66	47	33
Patel a Shah 2003	94	80	66	58
Rogers et al. 2009	96	82	78	57
Chandu, Adams a Smith 2005	89	84	83	77

Naše práce je srovnatelná se zahraničními studii svým rozsahem, metodikou i výsledky. Prognóza pacientů s DK DÚ se významně zhoršuje s pokročilostí onemocnění. I přes pokroky v léčbě v posledních několika dekádách se výrazně nelepší [Vokes et al. 1993; Umudum et al. 2005, Rapidis et al. 2009]. Mírné zlepšení prognózy zaznamenáváme pouze při implementaci multimodální léčby v subsetu pacientů s orofaryngeálním karcinomem [Reimers et al. 2007] a daří se nám dosáhnout jistého zlepšení kvality života pacientů se ZN HK pomocí dokonalejších rekonstrukčních technik [Rapidis et al. 2009].

Zaznamenáváme také stále dosti vysoké, jen obtížně přijatelné procento lokoregionálních recidiv, vzdálených metastáz a zejména nádorových multiplicit. Pokusy o odhalení prognostických molekulárních markerů zatím přinášejí spíše rozporuplné výsledky [Li et al. 2003a].

Otázkou zůstává, proč pacienti se ZN HK přicházejí na vyšetření později než pacienti s jinými nádory [Oliveira et al. 2008; Durazzo et al. 2005, Brouha et al. 2005]. Prevence a včasná diagnostika jsou proto klíčovými faktory, úloha zubního lékaře zůstává v tomto směru nezastupitelná. Onkologicky cílené vyšetření zaměřené na potenciálně maligní a maligní změny ústní sliznice by mělo tvořit součást každé návštěvy u zubního lékaře. Zároveň bychom se měli snažit preventivně působit na jedince konzumující tabákové výrobky a alkohol v nadměrném množství, tzn. motivovat a stimulovat je k ukončení těchto rizikových návyků.

Závěr

Do retrospektivní deskriptivní studie zkoumající vliv relevantních klinických a demografických faktorů na přežití souboru pacientů bylo zahrnuto 200 jedinců vyšetřovaných a léčených pro dlaždicobuněčný karcinom dutiny ústní a rtu na Stomatologické klinice LF UK a FN v Hradci Králové, kteří splňovali veškerá námi stanovená kritéria pro účely daného šetření.

V porovnání s dřívějšími domácími studii jsme zaznamenali posun maxima výskytu těchto maligních nádorů do mladších věkových skupin, nárůst podílu žen. Zaznamenali jsme rovněž změny v postižení jednotlivých sledovaných lokalit v oblasti dutiny ústní a rtů.

V univariabilní analýze měly statisticky významný vliv na délku nádorově specifického přežití následující faktory:

- stádium onemocnění ($p < 0,001$),
- anatomická lokalizace ($p < 0,001$),
- metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin ($p < 0,001$),
- stav resekcčních okrajů ($p < 0,001$),
- stupeň nádorové diferenciacie ($p = 0,002$),
- bydliště pacienta ($p = 0,015$),
- přítomnost dalšího nádorového onemocnění ($p = 0,047$).

Statisticky významný vliv na parametry přežití neměly v naší studii následující faktory:

- věk,
- pohlaví,
- přítomnost rizikových návyků (kouření a nadměrná konzumace alkoholu),
- anatomická lokalizace intraorálních nádorů.

V multivariabilní analýze měly na nádorově specifické přežití vliv pouze dva hodnocené faktory, jimiž byly:

- lokalizace onemocnění (ret vs. intraorální lokalizace, HR=8,7),
- stádium nádorového onemocnění (časná stádia I, II vs. pozdní stádia III, IV, HR=4,1).

Odhalení nádoru v časných stádiích se zdá být pro prognózu choroby klíčové. V rámci včasné diagnostiky tak má nezastupitelnou roli řádně informovaný zubní lékař. Onkologicky cílené vyšetření zaměřené na potenciálně maligní a maligní změny ústní sliznice musí tvořit součást každého stomatologického vyšetření.

Použitá literatura

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92-8.

Alkureishi LWT, Ross GL, MacDonald DG, Shoaib T, Gray H, Robertson G, Soutar DS. Sentinel node in head and neck cancer: Use of size criterion to upstage the neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:95-103.

Ambrosch P, Kron M, Fischer G. Micrometastasis in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995;17:473-9.

American College of Surgeons Oncology Group. Z0360 (Study synopsis). Available from: URL: www.acosog.org/studies/synopses/Z0360_Synopsis.pdf

American Head and Neck Society Clinical Practice Guidelines. Available online at <http://www.ahns.info/clinicalresources/guidelines.php> (Accessed February 26, 2010).

Annertz K, Anderson H, Bjorklund A, Möller T, Kantola S, Mork J, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002;101:95-99.

Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1801-1810.

Bachar G, Hod R, Goldstein DP, Irish JC, Gullane PJ, Brown D, et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol* 2011;47:45-50.

Balderas-Loeza A, Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador VA, Guido-Jimenez MC, Kalantari M, Calleja-Macias IE, et al. Human papillomavirus-16 DNA methylation

- patterns support a causal association of the virus with oral squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2007;120:2165-2169.
- Banoczy J, Squier C: Smoking and disease. *Eur J Dent Educ* 2004;8 Suppl 4:7-10.
- Batsakis JG. Clinical pathology of oral cancer. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003a. p. 77-129.
- Batsakis JG. The histology of oral cancer. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003b. p. 131-166.
- Betka J. Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *ORL* 2001;63:217-221.
- Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, Shah K, Westra WH. Detection of Human Papillomavirus in Cervical Lymph Nodes: A Highly Effective Strategy for Localizing Site of Tumor Origin. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 6469-6475.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945-52.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-50.
- Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, Sawajiri M, Tsukinoki K, Ikeda MA, et al. High-risk human papillomavirus type 16 E7 oncogene associates with Cdc25A over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 65-71.
- Bhide SA, Nutting CM. Advances in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010a;46:436-438.
- Bhide SA, Nutting CM. Advances in for radiotherapy head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010b;46:439-441.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282-3287.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567-577.

Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, et al. „High risk“ HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal mucosa. *Mod Pathol* 2000; 13: 644-653.

Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. *J Clin Oncol* 2006a;24:2873-8.

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006b;368: 843-54.

Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, Chiesa F, Lefebvre JL, Mano-Azul A, de Vries N, Scully C. European School of Oncology Advisory Report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: Oral Carcinogenesis in Europe. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B(2):75-85.

Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.

Brázda A., Zbořil V., Pazdera J. Duplicitní maligní nádory hlavy a krku na klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN a LF Olomouc v letech 1974-1998. *Cesk Stomatol* 2002;102(2):53-60.

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798-804.

Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw JRJ. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005;27:939-945.

- Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994;21(3):311-9.
- Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081-6.
- Capone RB, Pai SI, Koch WM, Gillison ML, Danish HN, Westra WH, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4171-4175.
- Carretero-Peláez MA, Esparza-Gómez GC, Figuero Ruiz E, Cerero-Lapiedra R. Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. Análisis crítico de la literatura. *Med Oral* 2004;9:116-23.
- Carew JF, Singh B, Shah JP. Cervical lymph nodes. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003a. p. 215-249.
- Carew JF, Singh B, Shah JP. Clinical evaluation and differential diagnosis. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003b. p. 185-199.
- Carew JF, Singh B, Shah JP. Factors affecting choice of treatment. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003c. p. 209-213.
- Carew JF, Singh B, Shah JP. Reconstructive surgery. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003d. p. 209-213.
- Carew JF, Singh B, Shah JP. Surgical approaches to the oral cavity. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003e. p. 251-297.
- Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol* 2004;40:71-76.

Cason J, Kaye J, Pakarian F, Raju KS, Best JM. HPV-16 transmission. *Lancet* 1995; 345: 197-198.

Chandu A, Adams G, Smith CH. Factors affecting survival in patients with oral cancer: an Australian perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:514–520.

Chen PH, Shieh TY, Ho PS, Tsai CC, Yang YH, Lin YC, et al. Prognostic factors associated with the survival of oral and pharyngeal carcinoma in Taiwan. *BMC Cancer* 2007;7:101. doi: 10.1186/1471-2407-7-101.

Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: Contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 2006: 116(Suppl 109): 1-15.

Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, Murphy B, Cannon M, Pinto H, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3971-7.

Cojocariu OM, Huguet F, Lefevrez M, Perié S. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du cancer* 2009;96(4): 369-378.

Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology* 2003;14 Suppl 5:v128–v149.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1937-44.

Cruz I, Snijders PJF, van Houten V, Vosjan M, Van der Waal I, Meijer CJLM. Specific p53 immunostaining patterns are associated with smoking habits in patients with oral squamous cell carcinomas. *J Clin Pathol* 2002; 55: 834-840.

D'Souza, G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1994–1956.

Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Ornestål L, Lindholm J, et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int J Cancer* 2003; 107: 244-249.

Dai M, Clifford GM, le Calvez F, Castellsagué X, Snijders PJF, Pawlita M, et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004; 64: 468-471.

Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW, Picken CA, Cullen KJ, Sessions RB. Complications from planned, posttreatment neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:401-405.

de Bondt RBJ, Nelemans PJ, Hofman PAM, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JMA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;64:266-272.

de Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2009;45:930-935.

de Cicco C, Trifirò G, Calabrese L, Bruschini R, Ferrari ME, Travaini LL, et al. Lymphatic mapping to tailor selective lymphadenectomy in cN0 tongue carcinoma: beyond the sentinel node concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:900-905.

Días GS, Almeida AP. A histological and clinical study on oral cancer: Descriptive analyses of 365 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(7):E474-8.

Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:131-138.

Durazzo MD, de Araujo CEN, de Souza Brandão Neto J, de Souza Potenza A, Costa P, Takeda F, et al. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: Increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. *Clinics* 2005;60(4):293-298.

Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2011-8-15]. <http://www.svod.cz>. Version 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:193-199.

El-Mofty SK, Patil S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: Characterization of a distinct phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 339-345.

European Society for Medical Oncology Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:162-163.

Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. *Oral Dis* 2007;13:239-243.

Farshadpour F, Kranenborg H, Van Beeck-Calkoen E, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, et al. Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: Influence of smoking and drinking. *Head Neck* 2011;33:817-823.

Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers RM. "Skip metastases" from head and neck. *Acta Otolaryngol* 2002;122:788-791.

Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol* 2003;39:429-435.

Fernandez-Garrote L, Herrero R, Ortiz-Reyes RM, Vaccarella S, Lence-Anta J, Ferbeye L, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001;85:46-54.

Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Moreno-López LA. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral* 2004;9:14-23.

Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, Larynx, and Esophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502-6507.

Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999a;80(3-4): 614-20.

Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999b;83:1-4.

Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36:106-115.

Fregonesi PAG, Teresa DB, Duarte RA, Neto CB, Brancini de Oliveira MR, Soares CP. p16INK4A immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1291-1297.

Ghali GE, Connor MS. Oral cancer: Classification, staging and diagnosis. In: Miloro M (editor): *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. 2nd ed. Hamilton: BC Decker Inc., 2004, p.618-630. ISBN 1-55009-234-0.

Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-720.

Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2001;13:183-188.

Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 57-65.

Glaholm J. Radioterapy and chemotherapy. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 339-366.

Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller, A, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:55-63.

Ha PK, Pai SI, Westra WH, Gillison ML, Tong BC, Sidranski D, et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1203-1209.

Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16 INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 2003; 107: 394-400.

Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005;35:265-275.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsagué X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777-789.

Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer prev* 2000;9:433-437.

Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999; 86: 2668-2673.

Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783.

Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265 Suppl 1:S57-61.

Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech, N, Kampen WU, et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 124-128.

Horsman MR, Overgaard J. The oxygen effect and tumour microenvironment. In: Steel GG (editor). Basic clinical radiobiology. London: Arnold; 2002. p 158–168.

Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT, Myers EN. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 2000; 110: 2037-2040.

IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 83. Lyon: IARC: 2004).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren. (Version 1.0; Status: 28.02.2011). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 82. Auftrag D06-01B. Köln: IQWiG, 2011. 433 p. Available from: https://www.iqwig.de/download/D06-01B_AB_PET_und_PET-CT_bei%20Kopf-Halstumoren.pdf

Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med* 2001;47(3):171-176.

Izarzugaza MI, Esparza H, Aguirrez JM. Epidemiological aspects of oral and pharyngeal cancers in the Basque Country. *J Oral Pathol Med* 2001;30:521–6.

Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: How much, how important? *Head Neck* 2005;27:622–638.

Jebavý Z. Třicetileté zkušenosti s vyhledáváním a dispenzarizací zhoubných nádorů orofaciální oblasti na území okresu Kolín. *Cesk Stomatol* 1994;94(6):247–254.

Jeong HS, Baek CH, Son YI, Chung MK, Lee DK, Choi JY, et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;48(8):1237-44.

Johnson NW. Aetiology and risk factors for oral cancer. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003a. p. 33-75.

Johnson NW. Global epidemiology. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors). *Oral cancer*. London: Martin Dunitz; 2003b. p. 3-32.

Kalavrezos N, Bhandari R. Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer. *Oral Oncol* 2010;46:429-432.

Keski-Santti H, Mäkitie AA, Atula T, Kontio R, Törnwall J, Leivo I, et al. Replacing watch and wait policy by sentinel lymph node biopsy in patients with small T1 oral cavity squamous cell carcinoma. In: Varma AK, Piemonte M (editors). *Oral Oncology*. Vol 11. Selected transaction of the 11th International Congress on Oral Cancer; 2006 May 14-17; Grado, Italy. New Delhi: Northern Book Centre; 2006. p. 74-79.

Kessler P, Grabenbauer G, Leher A, Bloch-Birkholz A, Vairaktaris E, Neukam FW. Neoadjuvant and adjuvant therapy in patients with oral squamous cell carcinoma Long-term survival in a prospective, non-randomized study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(1):1-5.

Klozar J, Zábrodský M, Kodet R, Saláková M, Šmahelová J, Ludvíková V, et al. Humánní papillomaviry v etiologii karcinomů ústní dutiny a orofaryngu. *Otorinolaryng a Foniatic* 2007;56(2):73-81.

Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001; 92: 2875-2884.

Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003; 162: 747-753.

Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidarnsky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999;109:1544-1551.

Kolker JL, Ismail AI, Sohn W, Ramaswami N. Trends in the incidence, mortality, and survival rates of oral and pharyngeal cancer in a high-risk area in Michigan, USA. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35:489-499.

Kontio R, Leivo I, Leppanen E, Atula T. Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. *Head Neck* 2004; 26: 16-21.

- Kosuda S, Kusano S, Kohno N, Ohno Y, Tanabe T, Kitahara S, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1105-1109.
- Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:58-62.
- Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 18-24.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
- Kujan O, Glennly AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: A Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2005;69:255-265.
- Laborde RR, Nováková V, Olsen KD, Kasperbauer JL, Moore EJ, Smith DI. Expression profiles of viral responsive genes in oral and oropharyngeal cancers. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1153-8.
- La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi S, Corrao G, Negri E. Epidemiology and Prevention of Oral Cancer. *Oral Oncol* 1997;33(5):302-312.
- Laco J, Vošmiková H, Nováková V, Čelakovský P, Doležalová H, Tuček L, et al. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Arch* 2011;458:179-187.
- Lam L, Logan RM, Luke C, Rees GL. Retrospective study of survival and treatment pattern in a cohort of patients with oral and oropharyngeal tongue cancers from 1987 to 2004. *Oral Oncol* 2007;43:150-158.
- Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2009;38:657-662.

- Leite ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998;34:347-352.
- Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, McNeil EB, Scolyer RA, Cossart YE, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* 2003a;106:553-558.
- Li W, Thompson CH, Xin D, et al. Absence of human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Chinese patients. *Am J Pathol* 2003b; 163: 2185-2189.
- Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of Risk Factors of Predictive Local Tumor Control in Oral Cavity Cancer. *Ann. Surg. Oncol* 2008;15(3):915-922.
- Licciardello JTW, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: Second cancer of the head and neck, esophagus and lung. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1989;17(3):467-468.
- Lignin JP, Bourbis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000;355:949-955.
- Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:805-813.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuryia KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people: a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401-418.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS.: Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: A descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 2003;39:106-114.

- Lung T, Tascau OC, Almasan HA, Muresan O. Head and neck cancer, treatment, evolution and post therapeutic survival – Part 2: A decade's results 1993–2002. *J Cranio Maxillofac Surg* 2007;35:126–131.
- Mäkitie AA, Koivunen P, Keski-Säntti H, Törnwall J, Pukkila M, Laranne J, et al. Oral tongue carcinoma and its treatment in Finland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:263–267.
- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-498.
- Mant J, Murphy M, Rose P, Vessey M. The accuracy of general practitioner records of smoking and alcohol use: comparison with patient questionnaires. *J Public Health Med* 2000;22(2):198-201.
- Martin H. The case for prophylactic neck dissection. *Cancer* 1951;4:92-97. (Reprint: *CA Cancer J Clin* 1990;40:245-251.)
- Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *OOOOE* 2006;102:87–76.
- Mathew Iype E, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Nair MK. Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:185-189
- Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ. Alcohol and tobacco use pre- and post-diagnosis and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3368-3374.
- Mazeron R, Tao Y, Lusinchi A, Bourhis J. Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral Oncol* 2009;45:402-408.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1237-1243.
- Mechl Z, Neuwirthová J, Burkoň P, Smilek P, Kostřica R. Současné možnosti léčby karcinomů hlavy a krku. *Farmakoterapie* 2008a;(2):213-220.

Mechl Z, Smilek P, Červená R. Současné strategie léčby karcinomů ORL oblasti. *Klin Onkol* 2008b;21(2):45-52.

Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89: 300-304.

Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 152-158.

Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 622-635.

Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-1131.

Montoro JRMC, Hicz HA, de Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, Mamede RCM. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(6):861-6.

Morton RP, Rugman F, Dorman EB, Stoney PJ, Wilson JA, McCormick M, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15(3):283-9.

Muñoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:401-404.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on October 20, 2011).

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on Cancer Services. Improving outcomes in head and neck cancers. The manual. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.

Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, Shepherd P, Finn T, Anagnostopoulos I, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol* 1990;43:918-921.

Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, Gunduz M, Tominaga S, Fukuzawa M, et al. Human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancers – a case control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; Suppl 540: 77-80.

Nováková V, Kepřtová P. Význam biopsie sentinelové lymfatické uzliny u dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku. *Klin Onkol* 2007;20(4):287-293.

Nováková V, Laco J. Úloha lidského papillomaviru v karcinogenezi nádorů hlavy a krku. *Klin Onkol* 2008;21(4): 141-148.

Novotvary 2007 ČR. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2010. 262 s. ISBN 978-80-7280-849-6.

O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 360-365.

O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncology* 2003;39:386–390.

Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36(4):247-51.

Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Oliveira-Costa JP, Simões AL, Sala-Di Matteo MA, Zucoloto S. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:685-695.

Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-

cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933–40.

Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg* 2009;79:19–22.

Patel SG, Shah JP. Results of treatment. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG (editors.): *Oral cancer*, London, Martin Dunitz, 2003, p. 387–394.

Pelizzo ACA, Salvajoli JV, Kowalski LP, Carvalho AL. Salvage for cervical recurrences of head and neck cancer with dissection and interstitial high dose rate brachytherapy. *Radiation Oncol* 2006;1:27. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/1/1/27>.

Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Levi F, Conti E, Franceschi S, et al. Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1677–1681.

Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology* 2009;45:340–350.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949–55.

Pintos J, Franco EL, Black MJ, Bergeron J, Arella M. Human papillomavirus and prognoses of patients with cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1999; 85: 1903-1909.

Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22:297–302.

Podstata J, Podstatová H. Epidemiologie maligních tumorů orofaciální oblasti. *Čes Stomat* 1980;80(4):297-303.

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705–15.

Pražnica P, Horka P, Navara M, Svárovský J, Mikolaj M, Voldřich Z. Morfológia a funkcia ramena po blokových krčných disekciách šetriacich nervus accesorius. *Otorinolaryng a Foniat* 2003;52:(4):190-194.

- Pukkala E, Söderholm AL, Lindquist C. Cancers of the lip and oropharynx in different social and occupational groups in Finland. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994;30B(3):209-215.
- Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts DB, Wei Q, Sturgis EM. Matched-pair analysis of survival of never smokers and ever smokers with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3981-3988.
- Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Nandakumar A, et al. Oral cancer in Southern India: The influence of body size, diet, infections and sexual practices. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:135-143.
- Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Levebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45:299-300.
- Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1731-1738.
- Rieger JM, Zalmanowitz JG, Wolfaardt JF. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):581-7.
- Rigual N, Douglas W, Lamonica D, Wiseman S, Cheney R, Hicks W, Loree T. Sentinel lymph node biopsy: A rational approach for staging T2N0 Oral Cancer. *Laryngoscope* 2005; 115: 2217-2220.
- Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Klussmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003; 104: 336-344.
- Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions A, Shaha A, et al. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-758.
- Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Magennis P, Shaw RJ, et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45:201-211.

- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:4049-4054.
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG ,et al. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002a; 128: 1287-1291.
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002b; 9: 406-410.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004a; 11: 213-218.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri I, Robertson AG, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: Preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004b; 11: 690-696.
- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1626-1636.
- Scully C, Bagan V. Recent advances in Oral Oncology 2007: Imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2008; 44:211–215.
- Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002;112:616–625.
- Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J Clin* 1995;45:352-368.
- Shah JP. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 293-294.
- Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol* 2009;45:394-401.
- Shah NG, Trivedi TI, Tankshali RA, Goswami JV, Jetly DH, Shukla SN, et al. Prognostic significance of molecular markers in oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Head Neck* 2009;31:1544–1556.

Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-1849.

Shillitoe EJ. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. *Oral Oncol* 2009;45:351-355.

Shirazi HA, Sivanandan R, Goode R, Fee WE, Kaplan MJ, Pinto HA, et al. Advanced-staged tonsillar squamous carcinoma: organ preservation versus surgical management of the primary site. *Head Neck* 2006;28(7):587-94.

Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *JADA* 2001;132:7S-11S.

Slezák R, Ryška A. Kouření a dutina ústní. 1. vyd., Praha: Česká stomatologická komora; 2006. ISBN 809036096-3.

Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KF, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108: 1098-1103.

Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004a; 96: 449-455.

Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004b; 108: 766-772.

Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Turek LP, et al. Human papillomavirus seropositivity and risk of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2006; 120: 825-832.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (editors). *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010.

Sovinová H, Csémy L, Sadílek P. Kouření v České republice. In: Sovinová H, Csémy L (editors). *Kouření cigaret a pití alkoholu v České republice*. Praha: Státní zdravotní ústav; 2003. p.4-17.

- Squier CA, Kremer MJ, Wertz PW. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 595-9.
- Starr JR, Daling JR, Fitzgibbons ED, Madeleine MM, Ashley R, Galloway DA, et al. Serologic evidence of Herpes Simplex Virus 1 infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Research* 2001;61:8459-8464.
- Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2003;30:411-416.
- Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS, Kies MS, Shin DM, Byers RM. Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a case series. *Head Neck* 2005;27:748-756.
- Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 334-339.
- Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities. *Cancer Treatment Reviews* 2009;35:237-245.
- Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;36:575-578.
- Syrjänen S. Human papillomavirus in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356: 1993-1994.
- Šípková K, Hájek F. Maligní nádory orofaciální oblasti léčené na lůžkovém oddělení. *Ces Stomat* 1983; 83(6):436-441.
- Škodová Z, Cífková R, Adámková V, Dušková A, Hauserová G, Hejl Z, et al. Vývoj kuřáckých zvyklostí obyvatelstva České republiky v období 1985-1997/98. *Cas lek Ces* 2000; 139(5):143-7.

Tachezy R, Klozar J, Salákova M, Smith E, Turek L, Kodet R, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis* 2005; 11:181-185.

Takes RT, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knegt P, Marres HAM, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;20(5):1027-1032.

Talamini R, Franceschi S, Barra S, La Vecchia C. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in nonsmokers, and of tobacco in nondrinkers. *Int J Cancer* 1990; 46:391-393.

Thomsen JB, Sørensen JA, Krogdahl A. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity – isolated tumour cells. *J Oral Pathol Med* 2005;34:65–9.

Thomsen JB, Christensen RK, Sørensen JA, Krogdahl A. Sentinel lymph nodes in cancer of the oral cavity: is central step-sectioning enough? *J Oral Pathol Med* 2007;36:425–9.

Toman J, Haisová L, Mazánek J. Epidemiologická studie nemocných postižených rakovinou orofaciální oblasti léčených na I. stomatologické klinice v Praze v letech 1965-1979. *Ces Stomat* 1980;80(6):403-407.

Umudum H, Rezanko T, Dag F, Dogruluk T. Human papillomavirus genome detection by in situ hybridization in fine-needle aspirates of metastatic lesions from head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2005; 105: 171-177.

van den Brekel MWM, van der Waal I, Meijer CJLM, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106: 987-991.

van den Brekel MWM, Reitsma LC, Quak JJ, Smeele LE, van der Linden JC, Snow GB, et al. Sonographically guided aspiration cytology of neck nodes for selection of treatment and follow-up in patients with N0 head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1727-1731.

van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Staging and prognosis in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2009;45:356-360.

van Houten VMM, Snijders PJF, van den Brekel MWM, Kummer JA, Meuer CJLM, van Leeuwen B, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001;93:232-235.

Vartanian JG, Pontes E, Agra IMG, Campos OD, Gonçalves-Filho J, Carvalho AL, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal carcinoma and its implications for the elective treatment of the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:729-732.

Veness MJ, Morgan GJ, Sathiyaseelan Y, Gebiski V. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: Should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J Surg* 2005;75:101–105.

Vermorken J, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171-7.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127.

Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:18-194.

Warnakulasuriya S, Mak V, Möller H. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol* 2007;43:982 – 986.

Warnakulasuriya S. S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009;45:309–316.

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1318–24.

- Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: An analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):551-557.
- Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:649-652.
- Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck* 1995;17:463-472.
- Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 205-209.
- Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington, RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 1999;35:325-31.
- Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003;39:130-137.
- Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2006;42:229-239.
- Yao M, Epstein JB, Modi BJ, Pytynia KB, Mundt AJ, Feldman LE. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2007;43:213-223.
- Yen CY, Lee SY, Hsieh JF, Wang DZ, Lin GN, Tsai CM, et al. Radiolocalized sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity and analysis of various parameters. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1130-1135.
- Yonetsu K, Sumi M, Izumi M, Ohki M, Eida S, Nakamura T. Contribution of doppler sonography blood flow information to the diagnosis of metastatic cervical nodes in patients with head and neck cancer: assessment in relation to anatomic levels of the neck. *Am J Neuroradiol* 2001;22(1):163-9.

Zini A, Czerninski R, Vered Y, Livny A, Sgan-Cohen HD. Trends of oral and pharyngeal cancer in Israel, by gender, age, ethnic group, and country of origin: 1970–2006. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009;37:547–554.

Přílohy

Příloha 1. Přehled významných kancerogenních sloučenin tabákového kouře [Slezák a Ryška 2006].

Aromatické uhlovodíky	
Monocyklické	Benzen
Di- a policyklické (PAU)	Benz(o)antracen Benzofluoranten Benzpyren Dibenzoantracen Dibenzpyren Ideno(1,2,3-)pyren 5-metylchrysen
Aldehydy	Formaldehyd Acetaldehyd Akrolein
Dusíkaté látky	
N-nitroso sloučeniny (nitrosaminy)	4-(metylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) N-nitrosodimethylamin (NDMA) N-nitroso-N-metyletylamin (NEMA) N'-nitrosornikotin (NNN) N-nitrosopyrolidin (NPYR) N-nitrosopiperidin N-nitroso- <i>n</i> -butylamin N-nitrosodi- <i>n</i> -propylamin
Policyklické aza-areny	Dibenzoakridin
Ostatní dusíkaté látky	4-aminobifenyl ortoanisidin 1,1-dimethylhydrazin 2-naftylamin 2-nitropropan Uretan

Příloha 2. Prevalence HPV-pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku [Nováková a Laco 2008].

Autor / Země	Metoda		Hlava a krk		
	HPV detekce	Klinický materiál	(všechny lokalizace)	Orofarynx	Tonzily
Balderas-Loaeza et al. 2007 / USA	PCR	ČZV	24		
Begum et al. 2003 / USA	PCR+ISH	meta	32	71	
Bhawal et al. 2007 / Japonsko	PCR	ČZC	36		
Bouda et al. 2000 / Řecko	RT-PCR	PB	91		
Capone, et al. 2000 / USA	PCR+ISH	ČZV	21	53	
D'Souza et al. 2007 / USA	ISH / serologie	PB nebo ČZV		72 / 64	
Dahlgren et al. 2003 / Švédsko	PCR	ČZV		60	60
El-Mofty a Patil 2006 / USA	PCR	PB		60	
Fregonesi et al. 2003 / Brazílie	ISH	PB	39		
Gillison et al. 2000 / USA	PCR+ S. blot	ČZV	25	57	
Ha et al. 2002 / USA	PCR	PB	2,9		
Hafkamp et al. 2003 / Nizozemí	FISH	meta	21	56	67
Herrero et al. 2003	PCR	ČZV		18,3	
Klussmann et al. 2001 / Německo	PCR	ČZV	26	45	58
Klussmann et al. 2003 / Německo	PCR	ČZV			53
Koyama et al. 2007 / Japonsko	PCR+ISH	PB	100		

Kreimer et al. 2005 *	-	-	25,9	35,6	
Laco et al. 2011 /	P16IHC		63	100	
Česká republika	CISH	PB	59	95	
	PCR		46	82	
Li et al. 2003b /	PCR	PB			46
Austrálie					
Li et al. 2003b / Čína	PCR	PB			0
Lindel et al. 2001 /	PCR	PB		14	
Švýcarsko					
Mellin et al. 2000 /	PCR	PB			43
Švédsko					
Mellin et al. 2002 /	PCR	ČZV			55
Švédsko					
Miller a Johnstone	-	-	46,5		
2001*					
Mork et al. 2001 /	Serologie	PB		50	
Skandinávie					
Niedobitek et al.	ISH	PB			21
1990/ Německo					
Nishioka et al. 1999 /	PCR	ČZV	16,2	21,4	
Japonsko					
Pintos et al. 1999 /	PCR	PB	16,8	30	
Kanada					
Reimers et al. 2007 /	PCR	PB		28	
Německo					
Ritchie et al. 2003 /	PCR	PB	21		
USA					
Schwartz et al. 1998 /	PCR	PB	17	36,4	34,1
USA					
Smith et al. 1998 /	PCR	VÚ	15		
USA					
Smith et al. 2004b /	PCR	PB	20	37	
USA					
Smith et al. 2004a /	PCR	VÚ	22,9		

USA				
Smith et al. 2006 / USA	PCR+ELIS A	PB	26,1	
Summersgill et al. 2000/ USA	PCR	VÚ	28,7	
Tachezy et al. 2005 / Česká republika	PCR	ČZV	51,5	57
Umudum et al. 2005 / Turecko	PCR	meta	15	
van Houten et al. 2001 / Nizozemí	RT-PCR	ČZV	24	

*souborný článek, meta-analýza

Metody HPV detekce: CISH – chromogene in situ hybridization, FISH – fluorescence in situ hybridization, ISH – in situ hybridization, IHC – imunohistochemické vyšetření, PCR – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction), RT-PCR – reverzní PCR, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, S. blot – Southern blot.

Klinický materiál: PB – parafínový bloček, ČZV – čerstvě zmrazený vzorek, VÚ – výplach úst, meta – statické tkáně.

Příloha 3. CP-5 a NSP-5 stratifikované dle stádia a statisticky významné prognostické faktory.

Autor	CP-5 (%)	NSP-5 (%)	NSP -5 I.st. (%)	NSP-5 II. st. (%)	NSP-5 III.st. (%)	NSP-5 IV.st. (%)	Univariabilní analýza (test log-rank)	Multivariabilní analýza (Cox)
Bachar	66	70	85	67	57	38	T stádium	T stádium
Chandu	-	83	89	84	83	77	recidiva, vzdálené metastázy, stádium N, resekční okraje, druh léčby, perivaskulární a extrakapsulární šíření	recidiva, resekční okraje, extrakapsulární šíření
Guntinas-Lichius	47,8	-	74 (CP-5)	60 (CP-5)	52 (CP-5)	30 (CP-5)	-	pohlaví, věk, druh léčby, T, N, M stádium, anatomická lokalizace
Mäkitie	47	64	80	68	71	33	-	-
Rogers	56	74	96	82	78	57	věk, stádium T, N, druh léčby, stádium, perineurální invaze, extrakapsul. šíření, grade	pN stádium, resekční okraje, věk, stádium, grade
Sessions	48	57	77	66	47	33		resekční okraje, recidiva, stádium, druh léčby, T a N stádium