

Současný pohled na staging karcinomu orofaryngu

Current approach in the staging of the oropharyngeal carcinoma

Jiří Ferda¹, Eva Ferdová¹, Jan Baxa¹, Táňa Baráková¹, Alena Skálová²

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Šiklův ústav patologické anatomie

Hlavní stanovisko práce

Nové klasifikační schéma podle 8. revize TNM mění přístup ke stanovení klinického stadia u karcinomu orofaryngu podle asociaci nádoru s infekcí human papilloma virem, nádory mediované HPV se vyznačují odlišnou prezentací i v klinickém obraze i v zobrazovacích metodách.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Baráková T, Skálová A. Současný pohled na staging karcinomu orofaryngu

Karcinom orofaryngu mediovaný humánním papilomavirem (p16+) má v současnosti významně vzrůstající incidence. Vzhledem k odlišnému chování a odlišné odpovědi na terapii je dle nové 8. revize TNM klasifikace prováděn jeho staging jiným způsobem od nádorů, které tuto asociaci nemají (p16–). U nádorů p16+ se často nádorové onemocnění prezentuje jako zvětšení krčních uzlin. Uzlinové metastázy vykazují často velmi vysokou heterogenitu a ani extranodální extenze však neznamena horší prognózu. Primární nádory p16+, ale i metastázy vykazují často významné změny glykolytické aktivity, které často souvisí s charakterem perfuze nádorové tkáně. Významné rozdíly v zobrazení p16+ a p16– nádorů dovolují i prebiopstický předběžné určení HPV asociace.

Klíčová slova: karcinom orofaryngu, p16+ karcinom, glykolyza, nádorová heterogenita.

Major statement

New classification scheme according the 8th revision of TNM changes the clinical stadium assessments in oropharyngeal carcinoma in the relation to human papilloma virus association, tumors mediated by the HPV exhibit different presentation both in clinical and imaging appearance.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Baráková T, Skálová A. Current approach in the staging of the oropharyngeal carcinoma

The incidence of carcinoma of the oropharynx mediated by the human papilloma virus (p16+) has extremely raised. The clinical and imaging appearance of p16+ and p16– tumors is different, p16+ tumors exhibit more pronounced heterogeneity, they shows different dynamics in the disease development and they are classified by the different way by the 8th revision of TNM classification. In tumors p16+, the clinical onset is frequently as nodal enlargement in cervical region, but nor the heterogeneity nor the extranodal extension is associated with the worse prognosis. Primary of p16+, but also nodal metastases exhibit important changes in glycolytic activity associated with the changes of blood perfusion very frequently. The marked differences of the imaging presentation enable to distinguish the p16+ and p16– oropharyngeal carcinoma, sometimes before biopsy.

Key words: oropharynx carcinoma, p16+ carcinoma, glycolysis, tumor heterogeneity.

Přijato: 15. 2. 2019.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress q39.

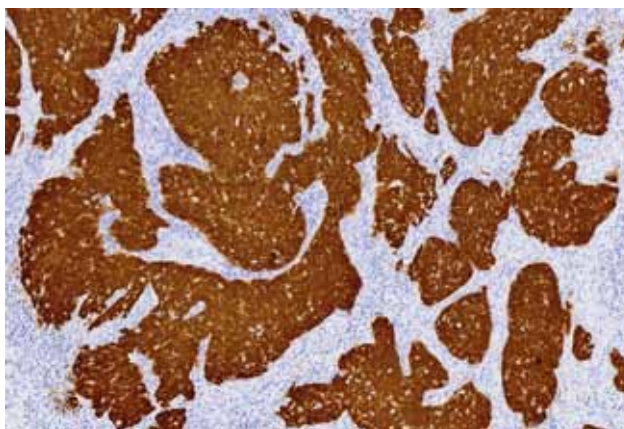
ÚVOD

Nádory hlavy a krku zpravidla vycházejí ze sliznice horního aerodigestivního traktu. Vzhledem k novým poznatkům ohledně biologie a vývoje nádorových onemocnění orofaryngu je uvedena stať věnována problémům současného pohledu na staging orofaryngeálního karcinomu zobrazovacími metodami, neboť zobrazovací metody hrají významnou roli při plánování léčby těchto nádorů. I když v zásadě je klinické stadium u orofaryngeálních karcinomů možné určit jen na základě klinického vyšetření – vyšetření dutiny ústní a krku aspejí a palpací – zhodnocení vlastního rozsahu nádoru je nutné pomocí výpočetní tomografie (CT), magnetické rezonance (MR) anebo hybridního zobrazení PET/CT či PET/MR. Uzlinové postižení krku je sice možné zhodnotit s dostatečnou přesností pomocí ultrazvukového vyšetření, ale protože primární nádor je vyšetřován výše uvedenými metodami, lze jich využít i k posouzení uzlinové diseminace. Při stanovení prognózy orofaryngeálního karcinomu má kromě stanovení morfologického rozsahu vlastního nádoru a přítomnosti metastáz významné místo průkaz HPV (human papilloma virus) asociace. Klinický význam při stanovení prognózy onemocnění má také zhodnocení dalších rizikových faktorů jako jsou především kouření, abusus alkoholu, komorbidita, performance status, stav nutrice a depresivní ladění osobnosti.

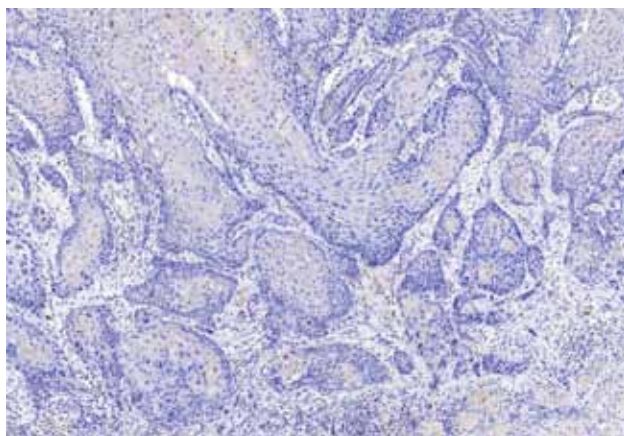
ROZDĚLENÍ NÁDORŮ HLTANU PODLE 8. REVIZE TNM

Skupina nádorů faryngu vyděluje tři jednotlivé kategorie s ohledem na odlišnosti v biologii nádorových procesů: nádory nazofaryngu, human papilloma virus negativní (HPV–) – nádory orofaryngu a hypofaryngu a nádory human papilloma virus asociované (HPV+) – nádory orofaryngu. Moderní klasifikace a staging dle 8. revize TNM (AJCC 2017, následně IUCN v České republice 2019) vyčleňuje nově v kapitole 10 HPV-mediovaný (p16+) orofaryngeální karcinom, který má v současnosti odlišný systém stagingu od jednotky původního orofaciálního karcinomu (1–3). Kromě oddělení karcinomu

1a



1b



1 Imunochemický průkaz onkoproteinů p16 u dlaždicobuněčného karcinomu orofaryngu. (a) p16 pozitivita (p16+), prakticky ve všech nádorových buňkách se zobrazuje jako hnědá zbarvení; (b) p16 negativita (p16–) v nádorových buňkách bez přítomnosti onkoproteinu, není přítomné hnědá zbarvení

Immunohistochemical staining as a confirmation of oncoprotein p16 presence in squamous cell oropharyngeal carcinoma (p16+). (a) p16 positive finding (p16+), presented as a brown staining in all carcinoma cells; (b) p16 negative finding (p16–), presented as a complete lack of brown staining in all carcinoma cells

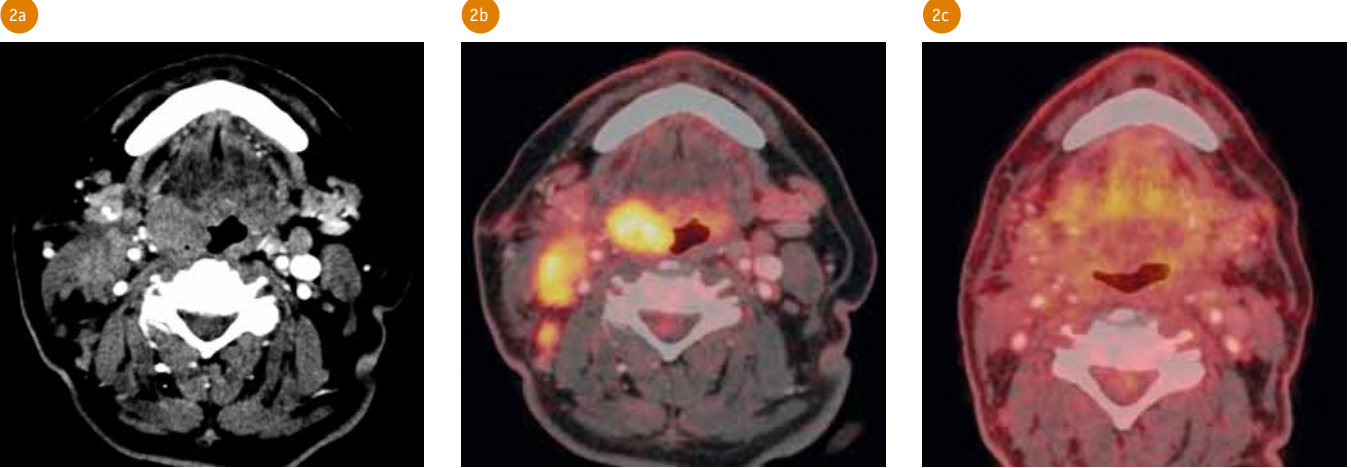
mediováného humánním papillomavirem je další podstatnou změnou 8. revize TNM zavedení kategorie extranodální invaze mezi kategorie N-stagingu.

HPV MEDIOVANÝ (P16+) KARCINOM OROFARYNGU

K oddělení HPV+ nádorů vedlo longitudinální sledování vývoje onemocnění o nemocných s odlišnou prezentací proteinu p16 v nádorové tkáni. Velmi rychle se zvyšující incidence vysoce rizikových HPV+ nádorů patrových mandlí a báze jazyka ukázala, že chování těchto nádorů, charakter jejich růstu a šíření, ale také prognóza se zásadně odlišují od nádorů neasociovaných s HPV. Tyto důvody vedly ke změně 7. klasifikace TNM (1, 4, 5). Imunohistochemické prokázání p16 overexprese se stalo již běžným imunohistochemickým postupem histopatologických vyšetření a byl prokázán velmi silný prognostický vztah s pozitivitou tohoto biomarkeru. Na rozdíl od průkazu proteinu p16, přímé prokázání viru HPV se neukazuje

jako v klinické praxi snadno proveditelné vyšetření. Prognostický význam p16 pozitivita je omezen pouze na nádory patrové tonzily a báze jazyka a jen v případě striktních pravidel, že pozitivita p16 je ve více než 75 % buněk. Všechny nádory, kde je pozitivita menší než 75 %, jsou klasifikovány jako HPV–.

Orofaryngeální HPV mediovaný (p16+) karcinom, dle 8. revize AJCC, tzv. HPV-mediated (p16+) oropharyngeal cancer, se vyskytuje u mladších jedinců s minimální expozicí tabáku, nebo zcela bez ní a má mnohem lepší prognózu než tradiční HPV neasociovaný (HPV–). HPV16/18 je nejčastěji nalezený transkripčně aktivní HPV typ. High-risk HPV mediovaná karcinogeneze je nejčastěji dokumentovatelná pomocí imunohistochemicky potvrzené pozitivě p16 proteinu (p16+). Tvorba onkoproteinu p16 je významně podpořena, protože zpětně onkoproteinu HPV 16 (s menším účinkem HPV 18) degradují funkce p53 a také pRB. Jelikož histochemický průkaz p16 je unikátním testem pro potvrzení karcinogenního procesu mediovaného HPV, mělo by být imunohistochemické testování provedeno



2 **Karcinom pravé patrové mandle p16+, typická diseminace do uzlin horní jugulární skupiny (IIA) se známkami extranodální extenze a odpověď na terapii.** (a) CT obraz, nádorová tkáň ani uzlinové metastázy nevykazují vysokou densitu po podání kontrastní látky, je jen lehce vyšší než m. sternocleidomastoideus; (b) ^{18}F -FDG-PET/CT zobrazuje vysokou glykolytickou aktivitu v nádorové tkáni primárního tumoru i v uzlinových metastázách; (c) kontrolní vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT po 2 letech od provedení komplexní terapie ukazuje kompletní odpověď z morfologického i metabolického hlediska

Carcinoma of the right palatine tonsil p16+, typical nodal spread to the group of upper jugular nodes (IIA) with the extranodal extension, and its therapy response. (a) CT image, nor tumorous tissue, nor nodal metastases don't exhibit high level of contrast enhancement, the density a little bit higher as in sternocleidomastoid muscle; (b) ^{18}F -FDG-PET/CT displays high level glycolytic activity both within the primary tumor and metastatic spread; (c) follow-up ^{18}F -FDG-PET/CT two years later after entire therapy shows complete response from metabolic or morphological point of view



u všech tumorů orofaryngu, včetně testování uzlinových metastáz na krku. Není-li nalezeno primární ložisko, je pak staging uzlin p16+ veden stejným schématem jako u orofaryngeálních karcinomů p16+. U těchto uzlin však může být primární tumor nalezen pomocí zobrazovacích metod. Obecně p16+ karcinom nejčastěji vychází z lymfoidní tkáně patrové nebo jazykové tonzily, ale může vycházet z jakékoliv struktury orofaryngu, například měkkého patra včetně uvuly.

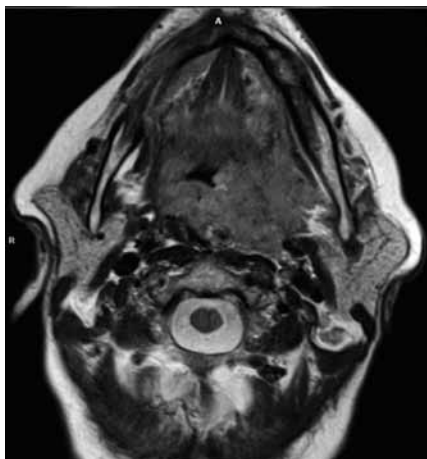
ZOBRAZOVACÍ CHARAKTERISTIKY TKÁNĚ P16+ KARCINOMU OROFARYNGU

Karcinomy orofaryngu p16+ se vyznačují vaskularizací nádorové tkáně a významným zvýšením metabolické aktivity. Obě vlastnosti jsou významné zejména při posuzování uzlinového postižení, ale hrají podstatnou roli i při vyhledávání primárního tumoru. Nádorová tkáň, pokud dosahuje větších rozměrů, často vykazuje centrální hypoperfuzi s paradoxním vyjádřením hypermetabolismu s vystupňováním

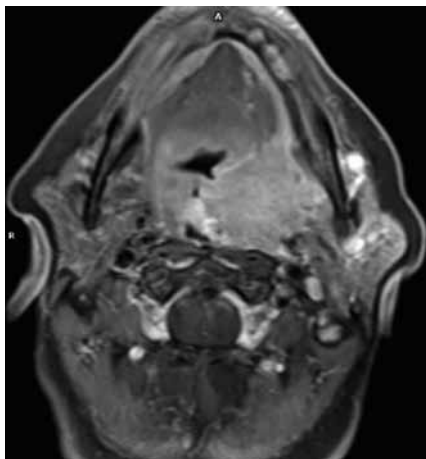
3 **Karcinom pravé patrové tonzily p16--.** (a) TIRM T2 STIR obraz ukazuje hypersignální nádorovou tkáň mandle i ve dvojici uzlinových metastáz; (b) TSE T1 obraz se saturací signálu tukové tkáně bez podání gadoliniové kontrastní látky; (c) na rozdíl od p16+ karcinomů se p16-- nádory vyznačují vyšší mírou syčení kontrastní látky, a to jak v CT, tak i v MR

Carcinoma of the right palatine tonsil p16--. (a) TIRM T2 STIR image shows the hyper-signal tumorous tissue in the region of the right tonsil and within two nodal metastases; (b) TSE T1 image with fat saturation, before the application of the gadolinium contrast material; (c) TSE T1 image with fat saturation, the tumorous tissue of the p16+ carcinoma exhibits strong enhancement after the application of the gadolinium contrast material, this enhancement is not so strong in p16-- tumors

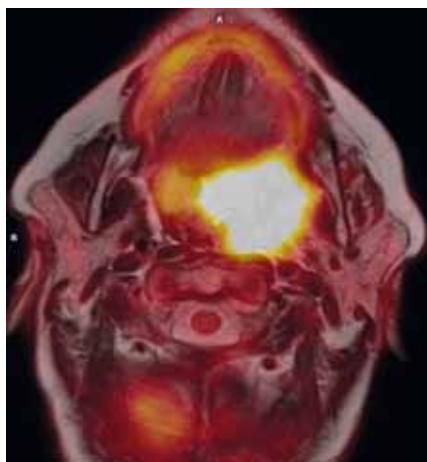
4a



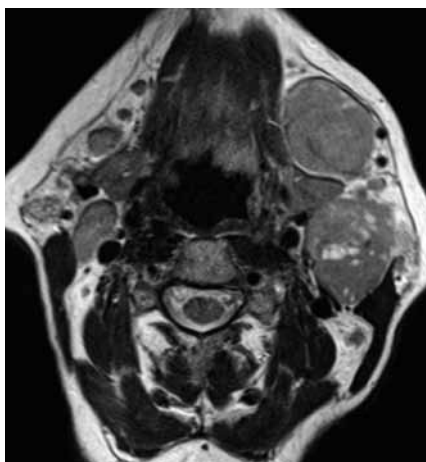
4b



4c



4d



4 **Extenzivní infiltrace hlubokých struktur s postižením n. lingualis a n. glossopharyngeus u p16+ karcinomu levé patrové mandle s objemnými metastázami.** (a) TSE T2 obraz magnetické rezonance je optimální zobrazení pro posouzení infiltrace okolních struktur díky svému výbornému prostorovému i kontrastnímu rozlišení; (b) TSE T1 obraz magnetické rezonance s potlačením signálu tukové tkáně po podání gadoliniové kontrastní látky, nádorová tkáň se jen mírně sytí kontrastní látkou; (c) ^{18}F -FDG-PET/MR ukazuje vysokou glykolytickou aktivitu nádoru; (d) extranodální extenze (ENE), na obraze TSE T2 jsou vidět dvě objemné uzlinové metastázy, na dorzálněji uložené chybí hypointenzivní ohraničení uzliny na její rostrální a laterální straně, toto chybění ohraničení je typické pro extranodální šíření nádorové tkáně

Extensive infiltration of deep structures with the involvement of the lingual and glossopharyngeus nerves in p16+ carcinoma of the left palatine tonsil, large nodal metastases. (a) TSE T2 magnetic resonance image is the optimal in the assessment of the local spread of the tumorous tissue thanks its excellent spatial and contrast resolution; (b) TSE T1 with fat saturation after application of the gadolinium based contrast material, the tumorous tissue exhibits only moderate enhancement; (c) ^{18}F -FDG-PET/MRI shows extreme glycolytic activity of the tumorous tissue; (d) extranodal extension (ENE) on the TSE T2, even the rostral metastasis is sharply emarginated and delineated by the hypointense line of the nodal capsule, the dorsal metastasis has got no delineation on the rostral/lateral side, there the tumorous tissue is invading the surrounding tissue

glykolýzy. Vysvětlením je Warburgův efekt (6–8), kdy nádorová tkáň překotně rostoucí využívá v hypoxickém terénu glykolýzu nejen jako zdroj energetického metabolismu (syntéza adenosintrifosfátu), ale intermediální produkty (pyrofosfát) jsou cenným zdrojem fragmentů uhlíkových řetězců pro syntézu dalších důležitých molekul, např. ribózy, základů některých aminokyselin a podobně. Kombinace Warburgova efektu a přítomnosti hypoperfúze dovoluje nalézat v patrové tonzile nádorovou tkáň, i když je skrytá aspexií. Postižená tonzila je obvykle o něco větší než nepostižená, současně vykazuje vyšší obrát ^{18}F -fluorodeoxyglukózy a také obvykle oblasti hypoperfúze (9). Výše uvedené poznatky jsou velmi významné i pro metodiku provedení a hodnocení magnetické rezonance.

Při zobrazení nádorových procesů v oblasti orofaryngu je častým nálezem velká heterogenita tkáně, více než u primárního nádoru, vyjádřená u nádorové diseminace do uzlin. Heterogenita

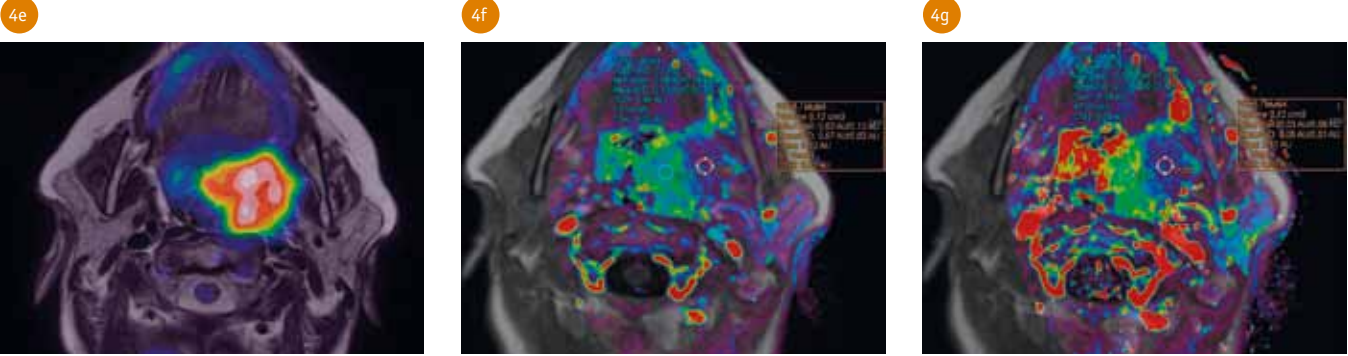
nádorové tkáně je dána překotným vývojem, kdy dochází k odlišnému vývoji tkání, které jsou dobře prokrvené od oblastí, kde se nedostává perfúze nebo kde dokonce perfúze zcela chybí (5, 6). Heterogenita je patrná jak při CT vyšetření, tak zejména při vyšetření magnetickou rezonancí. Paradoxní bývá někdy distribuce glykolytické aktivity v nádorové tkáni primárního nádoru i uzlinových metastáz.

Při vývoji nádorového onemocnění v orofaryngu je možné identifikovat změny v perfúzi tkání, pokud je provedeno vyšetření pomocí dynamického postkontrastního skenování magnetickou rezonancí. Optimální skenovací technika je dynamické skenování sekvencí po aplikaci gadoliniové kontrastní látky. Na našem pracovišti používáme sekvence VIBE (volume interpolated breath-hold examination). Použitím evaluace farmakokinetické analýzy je možné stanovit jednotlivé farmakokinetické parametry, z nichž je zejména výhodné použití mapy iAUC (initial area under the curve). Mapa iAUC ukazuje na objem

krve protékající tkání. V důsledku hypoxie, anaerobní glykolýzy, snížení pH a následné vazodilatace je u menších nádorových procesů patrný efekt zvýšení objemu krve ve tkáni, u nádorových procesů větších se již objevuje nedostatečná perfúze s následným projevem snížení objemu protékající krve. Avšak ani v hypoperfundované tkáni nemusí být přítomen pokles metabolické aktivity. Při vyšetření CT p16+ karcinomy (5, 10) nemají obvykle vyšší denzitu, neboť se nevyznačují vyšší vaskularizací, tím se v VT odlišují od některých ostatních dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku – jazyka nebo hrtanu.

Na rozdíl od ostatních nádorových procesů není významným pomocníkem v oblasti tonzily difúzní vážení, jelikož lymfoepiteliální tkáň Waldayerova okruhu obsahuje množství lymfocytů, buněk malé velikosti, často nahloučených blízko sebe, je restrikce difúze patrná i v normální tkáni, i v nádorové.

K diferenciální diagnostice u pokročilejších nádorů vede infiltrace hlubších struktur. Těmi je prostor paratonzilární,



4 Perfuze a metabolismus HPV mediovaného karcinomu (stejná nemocná jako na obr. 4a–d). Barevně kódované zobrazení úrovně glykolytické aktivity v nádorové tkáni na ¹⁸F-FDG-PET/MR (e) ukazuje oblasti vystupňované metabolické aktivity v místech, kde je perfuze tkáně již snížena ve srovnání s barevnými mapami vyjadřujícími objem protékající krve – mapa iAUC (f) nebo permeabilitu – mapa K_{trans} (g). Na grafu vývoje intenzity syčení tkání po aplikaci kontrastní látky (h) je vidět odlišná dynamika syčení v dobře perfundované části nádoru (tyrkysová křivka) a hypoperfundované – a tedy zřejmě hypoxické tkáně (oranžová křivka).

Perfusion and metabolism of the HPV mediated carcinoma (the same patient like on Fig. 4a–d). Color-coded imaging of the levels of the glycolytic activity within the tumorous tissue on ¹⁸F-FDG-PET/MRI (e) shows regions of the extremely pronounced metabolic activity in the part, where the perfusion is reduced on the perfusion images – blood volume iAUC map (f) and permeability K_{trans} map (g). The different curves of the enhancement are displayed on the graph in well perfused tissue (turquoise) and hypoxic (orange) (h).

kdy nádorová tkáň může infiltrovat nervové struktury jako nervus hypoglossus nebo glossopharyngeus a vyvolávat tak jejich iritací bolestivost nebo spasmus.

HODNOCENÍ VELIKOSTI (T STAGING) KARCINOMU OROFARYNGU

Rozdíly v klasifikaci HVP– a HPV+ jsou v T kategorii v neexistenci Tis (carcinoma *in situ*) a T4 u HPV+ nádorů a chybění T0 kategorie u nádorů HPV – (podobně jako u ostatních nádorů hlavy a krku je přítomnost uzlinového postižení dlaždicobuněčným karcinomem p16– bez průkazu primárního nádoru klasifikována jako „krční uzlina a neznámý primární nádor hlavy a krku – Cervical Lymph Nodes and Unknown Primary Tumors of the Head and Neck.

DISEMINACE KARCINOMU OROFARYNGU

Uzlinové metastázy p16+ karcinomu jsou nejčastěji uloženy v horních jugulárních (skupina IIA a IIB), středních jugulárních

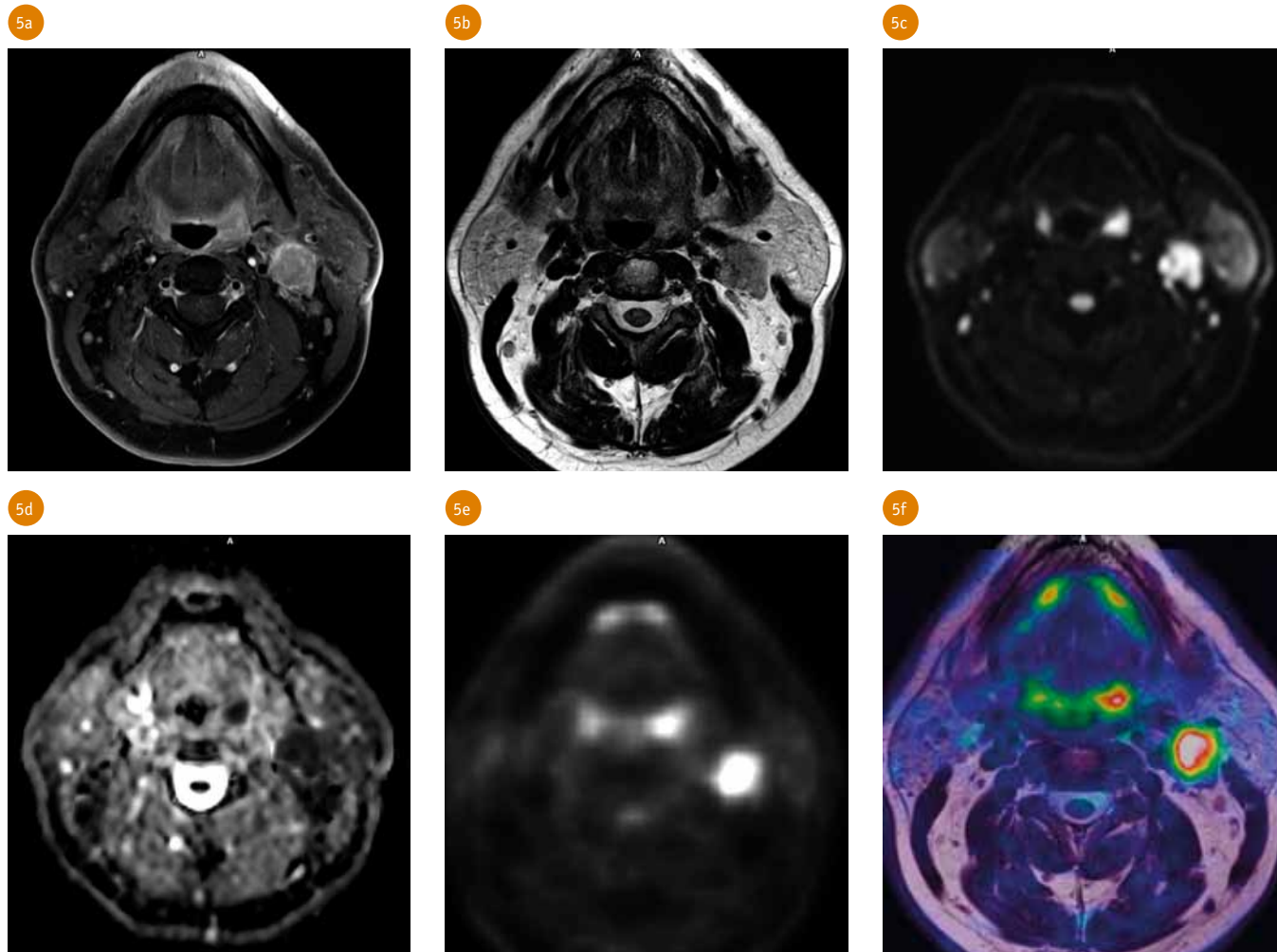
uzlinách (skupina III) a méně často v submandibulární (IB) a submentální oblasti (IA). Nádory báze jazyka (jazykové tonzily) mívají vzhledem k oboustranné drenáži pravidelně uzlinové metastázy na obou stranách krku. Jako T0 je označována situace, pokud není nalezen primární tumor a jsou přítomny uzliny s pozitivitou p16. Vzdálenými metastázami jsou nejčastěji plicní metastázy, vzácněji kostní metastázy.

Extranodální extenze (ENE), extranodální přesahování, byla zavedena od 8. revize TNM. Šíření nádorové tkáně z uzliny přes její kapslu do okolních tkání výrazně ovlivňuje další prognózu nádorového onemocnění u všech nádorů hlavy a krku s výjimkou právě HPV+ nádorů (1, 9, 10). Významně se liší klinický staging při uzlinovém postižení. Paradoxní skutečností, dosud zcela neobjasněnou, je naprosto odlišné chování uzlinového postižení HPV+ nádorových uzlinových metastáz, kde přítomnost ENE neposunuje uzliny do N3.

Současný stav poznání ukazuje na významně negativní vliv na prognózu, pokud je extranodální extenze přítomna u nádorů jazyka, karcinomu p16– v oblasti oro- a hypofaryngu, i u nádorů laryngu. Nádorová tkáň při

extranodální extenzi infiltruje okolní tukovou nebo jinou tkáň a způsobuje fixaci uzliny k okolí a v klinickém důsledku je příčinou její nepohyblivosti. V zobrazení magnetické rezonance je narušena tenká vrstva v T2 hypointenzivní tkáně na povrchu uzliny, kdy nádorová tkáň narušuje její celistvost a přesahuje přes ni do okolní tukové tkáně, případně vrůstá do kožní tkáně nebo přilehlé svalové tkáně. Extranodální extenzi je možné odlišit na mikroskopickou a makroskopickou, kdy právě k odhalení extranodální extenze makroskopické významně přispívají zobrazovací metody. Stejně jako u všech kategorizačních prvků i zde však platí, že při nejednoznačnosti nálezu platí, že je klasifikováno podle nižší kategorie, tedy bez ENE. Stanovení přítomnosti ENE (ENE+) není možné jen na základě radiologického nálezu, je nutný současný korelát lokálního fyzikálního nálezu – tedy současná invaze kožního krytu, nepohyblivost a připojení nádorové tkáni k pohybu svalem, neurologické symptomy, jako je paréza brachiálního plexu, paréza kraniálních nervů nebo paréza frenického nervu.

Hodnocení uzlinových metastáz zahrnuje posouzení jejich velikosti, struktury, ENE a eventuálně



5 Zvětšená uzlina na krku vlevo nejasného původu, pomocí ¹⁸F-FDG-PET/MR byl prokázán primární tumor, později s potvrzením p16+. (a) sytící se uzlina ve skupině IIA a současně asymetrie velikostí tonzil na TSE T1 FS; (b) podobný obraz na TSE T2; (c) obraz difuzního vážení s vysokou b hodnotou; (d) mapa aparentního difuzního koeficientu (ADC) ukazuje snížení difuzivity v nádorové tkáni, ale podobné jako v kontralaterální menší tonzile; (e) PET obraz ukazuje vysokou úroveň akumulace ¹⁸F-FDG v nádorové tkáni vlevo v tonzile i v metastáze; (f) fúze ¹⁸F-FDG-PET/MR

Enlarged lymph node in the cervical region of uncertain origin, the primary was discovered using ¹⁸F-FDG-PET/MRI, subsequently tumorous tissue was confirmed in tonsillectomy presented with p16+. (a) the enhanced lymph node in the group IIA and the asymmetry of the palatine tonsils on TSE T1 FS; (b) similar image on TSE T2; (c) diffusion weighted image with high b value; (d) apparent diffusion coefficient (ADC) maps shows similarity of the values within affected and non-affected even if they are asymmetric; (e) PET image shows extremely raised accumulation of ¹⁸F-FDG in the affected tonsil both with the nodal metastasis; (f) ¹⁸F-FDG-PET/MRI image fusion

metabolické úrovně, jejich lokalizaci. Lokalizace krčních uzlin je nutné uvádět pomocí kategorizace číselné v soulase s kategorizací TNM manuálu (skupiny IA, IB, IIA, IIB, III, IV, VA, VB, IV a VII a dále uzliny hlavy a krku mimo klasifikační schéma (tab. 1). Uzliny postižené metastázami v oblasti mediastina s výjimkou uzlin horních mediastinálních (kategorie VII) jsou již klasifikovány jako metastázy vzdálené.

SHRNUTÍ

Správný staging znamená pro nemocného volbu správné terapie, zejména u p16+ nádorů je kombinace chirurgické léčby, chemoterapie a zevního ozáření

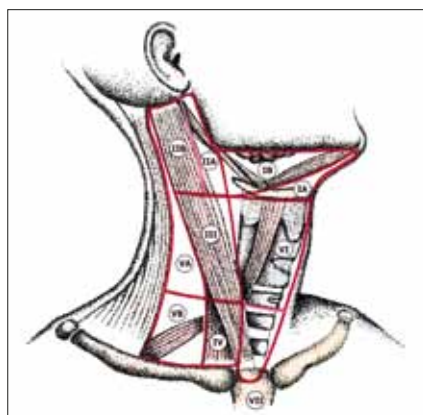


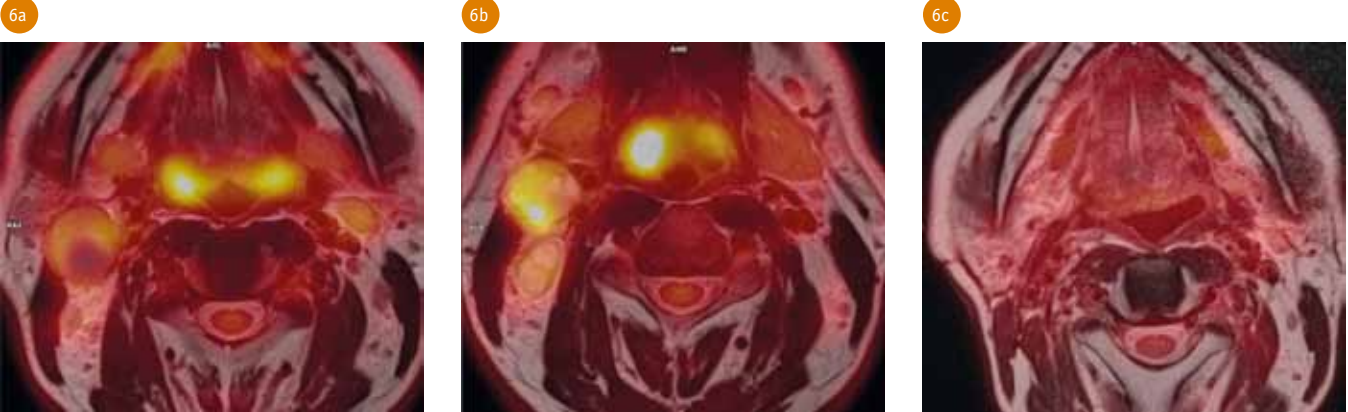
Schéma 1. Klasifikace uzlin do jednotlivých skupin v oblasti krku a jejich vztah k hraničným anatomickým strukturám

Scheme 1. Classification of the cervical nodes into the particular groups and their relation to the anatomical landmarks

Tab. 1. Klasifikace nádorů hlavy a krku – mezinárodní klasifikace nádorů

Table 1. International classification of tumors – head and neck tumors

C01.9	báze jazyka, NOS
C02.4	jazyková mandle
C05.1	měkké patro, NOS
C05.2	uvula
C09.0	tonzilární fossa
C09.1	tonzilární oblouk
C09.8	překrývající se léze tonzily
C09.9	tonzila, NOS
C10.0	vallecula
C10.2	laterální stěna orofaryngu
C10.3	zadní stěna faryngu
C10.8	překrývající se léze faryngu
C10.9	orofarynx, NOS
C11.1	faryngeální tonzily



6 **Karcinom patrové tonzily vpravo p16+, ¹⁸F-FDG-PET/MR.** (a, b) stagingové vyšetření ukazuje vlastní nádor mandle, ale i výraznou heterogenitu struktury uzlinových metastáz ve skupinách IIA a IIB vpravo; (c) kompletní odpověď na terapii po laterální faryngektomii, chemo- a radioterapii o 112 měsících později
Carcinoma of the right palatine tonsil p16+, ¹⁸F-FDG-PET/MRI. (a, b) staging, the primary is shown in tonsil, the severe heterogeneity within the nodal metastases in the groups IIA and IIB; (c) follow-up 12 months later shows complete response to the therapy

i u relativně velkých nádorových ložisek úspěšná (11–13). Abychom byli v současnosti schopni správně zařadit nádory orofaryngu do TN klasifikace a stanovit tak jejich staging, je nutné si uvědomit, že nejpodstatnějšími změnami je zavedení hodnocení extranodální extenze do N kategorie. Pokud je přítomna extranodální extenze, je nutné ji v popisu zobrazení zdůraznit, protože může mít zcela klíčový význam při stanovení prognózy p16– karcinomu. Obvyklým chováním p16+ karcinomu orofaryngu je rychlý růst a tvorba velmi objemných uzlinových metastáz. Vzhledem k povaze nádorového procesu bývá někdy primární nádor skryt klinickému vyšetření, proto pomocí charakteristických změn v prokrvení nádorové tkáně a jejího metabolismu je výhodné využít dynamické postkontrastní zobrazení a hodnocení farmakokinetiky se zaměřením na posouzení objemu protékající krve. Vyskytuje-li se nádor v mladším věku a typicky u nekuřáků a jsou-li krční uzlinové metastázy objemné, je pravděpodobné, že se jedná o HVP mediovaný (p16+) karcinom a paradoxní je i relativně dobrá prognóza i u nádorů relativně pokročilých. ●

Tab. 2. T deskriptory p16– a p16+ karcinomů orofaryngu

Table 2. T descriptors of p16– and p16+ oropharyngeal carcinoma

T kategorie	p16– karcinom	p16+ karcinom
TX	primární tumor nemůže být hodnocen	není přítomna
T0	není přítomna	není identifikován primární tumor
TIS	carcinoma <i>in situ</i>	není přítomna
T1	tumor menší než 2 cm	tumor menší než 2 cm
T2	tumor větší než 2 cm, menší než 4 cm	tumor větší než 2 cm, menší než 4 cm
T3	tumor větší než 4 cm s přesahováním na povrch jazyka nebo epiglottis	tumor větší než 4 cm s přesahováním na povrch jazyka nebo epiglottis
T4	středně až velmi lokálně pokročilý tumor	nádor vrůstající do hrtanu, zevních svalů jazyka, mediálního pterygoidního svalu, tvrdého patra nebo mandibuly a další invaze
T4a	nádor vrůstající do hrtanu, zevních svalů jazyka, mediálního pterygoidního svalu, tvrdého patra nebo mandibuly	nevycleňuje se
T4b	nádor vrůstající do laterálního pterygoidního svalu, laterální části nazofaryngu, nebo zazdvíající krkavici	nevycleňuje se

Tab. 3. N deskriptory p16– a p16+ karcinomů orofaryngu

Table 3. N descriptors of p16– and p16+ oropharyngeal carcinoma

N kategorie	p16– karcinom	p16+ karcinom
NX	regionální uzliny nemohou být posouzeny	regionální uzliny nemohou být posouzeny
N0	bez regionálních uzlinových metastáz	bez regionálních uzlinových metastáz
N1	metastáza v uzlině menší než 3 cm a bez známek ENE (extranodální extenze)	jedna nebo více uzlin velikosti do 6 cm
N2	odlišují se N2a, N2b, N2c	kontralaterální nebo bilaterální uzliny velikosti do 6 cm
N2a	metastázy v jedné stejnostranné uzlině větší než 3 a menší než 6 cm, uzlina bez ENE	nevycleňuje se
N2b	metastázy v mnohočetných uzlinách stejnostranných, žádná větší než 6 cm, v žádné není přítomna ENE	nevycleňuje se
N2c	uzlinové metastázy oboustranně nebo pouze kontralaterálně žádná větší než 6 cm a všechny bez ENE	nevycleňuje se
N3	metastázy v uzlině větší než 6 cm, avšak ENE negativní, nebo metastáza v jakémkoliv uzlině s přítomností ENE	jedna uzlinová metastáza větší než 6 cm, nebo vícečetné uzlinové metastázy, kdy jedna větší než 6 cm
N3a	metastázy v uzlině větší než 6 cm, avšak ENE negativní	nevycleňuje se
N3b	metastáza v jakémkoliv uzlině s přítomností ENE	nevycleňuje se

Tab. 4. Kategorizace krčních uzlin

Tab. 4. Categorization of cervical lymph nodes

UZLINY KLASIFIKOVANÉ V KRČNÍM SCHÉMATU

kategorie	horní okraj	dolní okraj	přední/mediální okraj	zadní/laterální okraj
IA – submentální uzliny	symfýza mandibuly	tělo jazyky	přední břicho kontralaterálního m. digastricus	přední břicho ipsilaterálního m. digastricus
IB – submandibulární uzliny	tělo mandibuly	zadní břicho m. digastricus	přední břicho ipsilaterálního m. digastricus	m. stylohyoideus
IIA – horní jugulární A	báze lební	vodorovná rovina daná dolním okrajem těla jazyky	m. stylohyoideus	svislá rovina vedená n. accessorius
IIB – horní jugulární B	báze lební	vodorovná rovina daná dolním okrajem těla jazyky	svislá rovina vedená n. accessorius	zevní okraj m. sternocleidomastoideus
III – střední jugulární	vodorovná rovina daná dolním okrajem těla jazyky	vodorovná rovina daná dolním okrajem prstěnitě chrupavky	laterální okraj m. sternohyoideus	zevní okraj m. sternocleidomastoideus nebo senzoričké větve plexus cervicalis
IV – dolní jugulární	vodorovná rovina daná dolním okrajem prstěnitě chrupavky	klíční kost	laterální okraj m. sternohyoideus	zevní okraj m. sternocleidomastoideus nebo senzoričké větve plexus cervicalis
VA – uzliny zadního trojúhelníku A	hrot souběhu sternocleidomastoidního svalu a trapézového svalu	vodorovná rovina daná dolním okrajem prstěnitě chrupavky	zadní okraj m. sternocleidomastoideus nebo senzoričké větve plexus cervicalis	přední okraj m. trapezius
VB – uzliny zadního trojúhelníku B	vodorovná rovina daná dolním okrajem prstěnitě chrupavky	klíční kost	zadní okraj m. sternocleidomastoideus	přední okraj m. trapezius
VI – uzliny předního krčního kompartmentu	jazyka	horní okraj hrudní kosti	společná krkavice	společní krkavice
VII – horní mediastinální uzliny	horní okraj hrudní kosti	truncus brachiocephalicus	sternum	průdušnice jícen, prevertebrální fascie

UZLINY NEKLASIFIKOVANÉ V KRČNÍM SCHÉMATU

subokcipitální uzliny
retrofaryngeální uzliny
parafaryngeální uzliny
buccinátorové, faciální uzliny
preaurikulární uzliny
periparotické a intraparotické uzliny

LITERATURA

- O'Sullivan B, Lydiath WM, Haughley BH, Brandwein-Gensler M, Glastonbury C, Shah JP. HPV-Mediated (p16+) Oropharyngeal Cancer, in AJCC Cancer staging manual, Eight edition. Chicago: Springer 2016; 113–121.
- Eggersmann TK, Sharaf K, Baumeister P, Thaler C, Dannecker CJ, Jeschke U, Mahner S, Weyerstahl K, Weyerstahl T, Bergauer F, Gallwas JKS. Prevalence of oral HPV infection in cervical HPV positive women and their sexual partners. Arch Gynecol Obstet 2019 Apr 5. doi:10.1007/s00404-019-05135-7 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30953186.
- Wookey VB, Appiah AK, Kallam A, Ernani V, Smith LM, Ganti AK. HPV status and survival in non-oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. Anticancer Res 2019; 39(4): 1907–1914. doi:10.21873/anticancer.13299. PubMed PMID: 30952732.
- Elicin O, Broglio MA, Fankhauser N, Stoeckli SJ, Pasche P, Reinhard A, Bongiovanni M, Huber GF, Morand GB, Soltermann A, Arnold A, Dettmer MS, Arnoux A, Stauffer E, Espeli V, Martucci F, Aebersold DM, Giger R. Comparison of contemporary staging systems for oropharynx cancer in a surgically treated multi-institutional cohort. Head Neck 2018 Dec 28. doi:10.1002/hed.25574 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30593685.
- Mungai F, Verrone GB, Pietragalla M, Berti V, Addeo G, Desideri I, Bonasera L, Miele V. CT assessment of tumor heterogeneity and the potential for the prediction of human papillomavirus status in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Radiol Med 2019 Mar 25. doi:10.1007/s11547-019-01028-6 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30911988.
- Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How does it benefit cancer cells? Trends Biochem Sci 2016; 41(3): 211–218.
- Ngo H, Tortorella SM, Verweris K, Karagiannis TC. The Warburg effect: molecular aspects and therapeutic possibilities. Mol Biol Rep 2015; 42(4): 825–834.
- van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009; 324(5930): 1029–1033.
- Hayashi K, Kikuchi M, Imai Y, Yamashita D, Hino M, Ito K, Shimizu K, Harada H, Shinohara S. Clinical value of fused PET/MRI for surgical planning in patients with oral/oropharyngeal carcinoma. Laryngoscope 2019 Mar 21. doi:10.1002/lary.27911 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30897225.
- Noor A, Mintz J, Patel S, Bajic N, Boase S, Sethi N, Foreman A, Krishnan S, Hodge JC. Predictive value of computed tomography in identifying extracapsular spread of cervical lymph node metastases in p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Med Imaging Radiat Oncol 2019 Apr 11. doi:10.1111/1754-9485.12888 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30973213.
- Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract 2019; JOP1800727. doi:10.1200/JOP.18.00727 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30883257.
- Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, Silbermins D, Sturgis EM, Tsue TT, Weiss J, Yom SS, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2019; JCO1801921. doi:10.1200/JCO.18.01921. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30811281.
- Tam M, Hu K. Regional radiation therapy for oropharyngeal cancer in the HPV era. Semin Radiat Oncol 2019; 29(2): 126–136.