

## **Konsensuální doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku (2019):**

### **Definice resekcčních okrajů, reportování krčních disekcí a vyšetřování HPV/p16**

#### **Úvod**

Při mezioborové spolupráci se v rámci diagnostiky a léčby nádorů hlavy a krku objevuje řada témat, která, přes existenci různých doporučení odborných společností, národních i mezinárodních, nejsou zcela vyjasněna a přitom mohou významně ovlivnit diagnosticko-léčebné postupy u konkrétních pacientů. Česká kooperativní skupina pro nádory hlavy a krku (CHNCCG) vznikla jako mezioborové diskusní fórum, které si mimo jiné klade za cíl sjednotit diagnosticko-léčebné postupy v České republice a dosáhnout mezioborového konsensu při řešení sporných bodů. Ve dnech 11. - 12. října 2019 se v Táboře uskutečnilo setkání, které si dalo za cíl stanovit doporučení pro označování chirurgických resekcčních okrajů a krčních disekcí a pro postupy diagnostiky HPV/p16 statusu (přítomnost lidského papilomaviru, resp. exprese proteinu p16) u nádorů hlavy a krku. Setkání se zúčastnilo více než 80 odborníků z České republiky a byla zastoupena většina hlavních klinických i paraklinických oborů, které se na diagnostice i léčbě nádorů hlavy a krku podílejí. Práce na konsensu pokračovala i po konferenci formou elektronické komunikace mezi členy, kteří se přihlásili do pracovní skupiny pro tvorbu těchto doporučení.

Cílem prezentovaných konsensuálních doporučení, která se týkají resekcčních okrajů a krčních disekcí, je snaha o sjednocení používaných termínů. Doporučení, které se týká stanovení HPV/p16 statusu, aktualizuje požadavky na přímé či nepřímé stanovení HPV etiologie. Diskuse o těchto tématech budou bezesporu pokračovat, jak se budou objevovat nové poznatky, výsledky klinických studií či nové evropské a světové dokumenty podobného typu.

#### **I. Terminologie resekcčních okrajů**

Velikost resekcčního okraje je jedním ze zásadních nezávislých prognostických faktorů u operačně řešených maligních nádorů hlavy a krku. Snahou chirurga je na jedné straně R0 resekcce nádoru a dosažení negativy resekcčních okrajů ve všech směrech, nicméně resekcce nádoru je často limitována rozsahem nádoru, jeho biologickými vlastnostmi (např. perineurálním šířením), okolními anatomickými strukturami a předpokládanými funkčními a estetickými následky operace. V národních i mezinárodních onkologických doporučeních je

status resekcčního okraje velmi důležitým parametrem pro rozhodování a volbu nejvhodnějšího pooperačního postupu.

Definice „adekvátních“, „čistých“ či „negativních“ resekcčních okrajů se liší u různých publikací pro jednotlivé nádorové lokality, jsou rozdíly i mezi doporučeními jednotlivých odborných společností. Např. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), sdružující řadu organizací a společností, včetně Evropské společnosti patologie, definuje jako čistý okraj větší než 5 mm, jako blízký okraj 1-5 mm a jako pozitivní okraj do 1 mm (1). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definuje jako čistý okraj  $\geq 5$  mm, jako blízký okraj  $0 < x < 5$  mm, a jako pozitivní okraj 0 mm (2).

Velikost resekcčního okraje ovlivňuje řada faktorů: anatomie oblasti a přirozené bariéry růstu tumoru, biologické chování tumoru, hloubka invaze a vzorec růstu okraje tumoru, technika resekce (riziko poškození okrajů např. termicky), technické vybavení k identifikaci okrajů tumoru, v případě odběru okrajových excizi chybný postup při odběru, změny tkání po odběru (smršťování tkáně může dosáhnout až 25-50 %; většinou však cca 10–15 %) (3), výměna informací mezi chirurgem a patologem.

U jednotlivých stádií onemocnění má velikost resekcčního okraje na další pooperační postup rozdílný vliv. V případě *časných stádií* dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku je jako kurativní léčba volen samostatný chirurgický výkon, alternativně může být preferována samostatná radiační léčba. Cílem chirurgického výkonu je úplné odstranění nádoru s lemem zdravé tkáně pro minimalizaci rizika recidivy. Pozitivní resekcční okraj je spojen s vyšším rizikem lokální recidivy a v důsledku může ovlivnit i celkové přežití pacienta (4, 5, 6). Při pozitivních či blízkých okrajích bývá zvažována reoperace, případně pooperační radioterapie, multidisciplinární tým může s ohledem na další faktory, které se týkají onemocnění či pacienta, doporučit v případě blízkých okrajů i variantu pečlivého sledování. Samostatnou kategorií při hodnocení resekcčních okrajů pak tvoří endoskopicky operované *časné nádory hlasivek*, kde jako dostatečný, tj. negativní, okraj je možné akceptovat výrazně menší limity (7).

Přesná terminologie pro hodnocení resekcčního kraje u *lokálně a regionálně pokročilých nádorů* souvisí především s indikací pooperační onkologické léčby po chirurgickém výkonu. S výjimkou larynx záchovných léčebných postupů s primární chemoradioterapií u vybraných karcinomů laryngu a hypofaryngu, je u lokálně a regionálně pokročilých operabilních dlaždicobuněčných karcinomů standardním léčebným přístupem

chirurgický výkon s následným pooperačním ozářením. Na základě výsledků klinických studií RTOG 9501 a EORTC 22931 je pro pacienty s vysokým rizikem relapsu onemocnění doporučováno k pooperační radioterapii přidat konkomitantní chemoterapii (8, 9). Ve studii RTOG 9501 byly za rizikové faktory považovány: pozitivní resekční okraje, dvě a více postižené lymfatické uzliny nebo extranodální šíření (9). Ve studii EORTC 22931 byly rizikové faktory definovány jako: pozitivní resekční okraj, perineurální šíření, extranodální šíření, vaskulární invaze a postižení uzlinové oblasti IV a V při karcinomu dutiny ústní či orofaryngu (8). Na základě publikované kombinované analýzy těchto studií pak bylo vydáno doporučení, aby byla chemoterapie přidávána k pooperační radioterapii v případě pozitivních resekčních okrajů a extranodálního šíření (10). Bohužel ovšem ani zmíněné studie nedefinovaly pozitivní resekční okraje stejně; pro studii RTOG 9501 byl za pozitivní resekční okraj považován dosah tumoru k vlastnímu resekčnímu okraji, v EORTC 22931 šlo o postižení do 5 mm od vlastního okraje. Ve zmíněném doporučení kombinované analýzy je pro indikaci pooperační chemoradioterapie uvedeno postižení vlastního okraje řezu (10). Na základě tohoto faktu kooperativní skupina doporučuje považovat za pozitivní resekční okraj dosah nádorových buněk k vlastnímu okraji resekce.

Některá pracoviště zařazují do problematiky resekčních okrajů i výskyt struktur typu high-grade dysplázie, tedy středně těžké dysplázie, těžké dysplázie a karcinomu in situ (CIS) v okrajích řezu. Konsensuální doporučení proto zahrnuje i tuto problematiku.

Prezentované doporučení se týká pouze terminologie resekčních okrajů, nevyjadřuje se k volbě postupu po operačním výkonu. V tomto bodě hrají nezastupitelnou roli platné národní a mezinárodní standardní postupy a doporučení multidisciplinárního týmu příslušného pracoviště.

### **Doporučení kooperativní skupiny:**

1. Velikost okraje hodnotí z definitivního resekátu patolog. Je doporučeno uvádět jednak vztah k nejbližšímu bočnímu (slizničnímu) okraji, a jednak ke spodině. Na základě informací, které má od operátora, uvádí lokalizaci příslušného okraje. Chirurg je povinen dodat materiál tak, aby bylo možné lokalizaci všech okrajů správně určit. Z těchto důvodů je v rámci každého centra třeba postup a pravidla předávání materiálu z operačního sálu k histopatologickému vyšetření

stanovit (např. preparát fixovaný na destičce s popisem, orientace stehy, barvou apod.).

2. Časný karcinom hlasivek, řešený endoskopickými metodami:

- Pozitivní okraj: dosah invazivního karcinomu k vlastnímu okraji resekátu.
- Blízký okraj: invazivní karcinom nedosahuje k vlastnímu okraji resekátu, ale lem zdravé tkáně činí méně než 1 mm.
- Negativní okraj: lem zdravé tkáně ve všech resekčních okrajích činí 1 mm a více.

2. Ostatní nádory ORL oblasti:

- Pozitivní okraj: dosah invazivního karcinomu k vlastnímu okraji resekátu.
- Blízký okraj: invazivní karcinom nedosahuje k vlastnímu okraji resekátu, ale lem zdravé tkáně činí méně než 5 mm.
- Negativní okraj: lem zdravé tkáně ve všech resekčních okrajích činí 5 mm a více.

3. R-status

- Klasifikaci resekce R0-R2 provádí chirurg na základě definitivního histopatologického nálezu.
- R0 resekce: histopatologicky v žádném směru není zaznamenán dosah invazivního karcinomu k vlastnímu okraji resekátu. Pokud je zaznamenán dosah k okraji řezu, ale jedná se o místo, které chirurg zajistil okrajovou excizí, která již byla bez nádorových buněk, je možné klasifikovat výkon jako R0 resekci.
- V případě těsného okraje je resekce označena jako R0, v diagnostickém souhrnu je zmíněna informace o těsném okraji a/nebo je uvedena vzdálenost tumoru od resekčního kraje.
- R1 resekce: histopatologicky je zastižen dosah invazivního karcinomu k vlastnímu okraji resekátu, nejedná se o místo, kde chirurg doplnil okrajovou excizi s negativním nálezem nádorových buněk.
- R2 resekce – nádor dosahuje k resekčnímu okraji, nicméně chirurg si je vědom, že při výkonu nebylo možné odstranit celý nádor a řez byl veden nádorem.

4. Pokud struktury high-grade dysplázie (viz výše) dosahují k okraji řezu, hodnocení resekčního okraje pro invazivní karcinom neovlivňují, patolog je ovšem v reportu uvádí samostatně.

## II.Report krčních disekcí

Blokové krční disekce jsou definované standardní výkony, ať se jedná o indikaci kurativní nebo elektivní. Označení provedených krčních disekcí se vyvíjejí v čase, ale je i nesourodost mezi jednotlivými pracovišti či odbornostmi. International Head and Neck Scientific Group (IHNCG) vydala konsensuální doporučení nové terminologie (11), která vychází z klasifikace krčních regionů dle Robbinse (12), ale dřívější popisy výkonů zjednodušuje.

Principy terminologie podle IHNCG (11):

1. Symbol „ND“ by měl být používán k označení termínu krční disekce a měl by být použit jako první součást popisu. Na další pozici je označení strany disekce zkratkou L vlevo a R vpravo. Pokud byla disekce oboustranně, musí být uvedeny zvlášť obě strany.
2. Druhou součástí popisu by měly být disekované krční oblasti a/nebo podoblasti, z nichž každá je označena římskými číslicemi I - VII, a to vzestupně. U oblastí, u nichž je použitelné dělení na podoblasti (např. I, II, V) a nejsou podoblasti specifikovány, znamená to, že byla odstraněna celá oblast (podoblasti A i B). Pokud je podoblast pojmenována, znamená to, že zbývající podoblast zůstala zachována.
3. Třetí položka popisu jsou odstraněné nelymfatické struktury, z nichž každá je identifikována pomocí specifikovaných zkratek (symbolů), které byly všeobecně přijaty (tabulka 1).

Příklady použití nové terminologie podle IHNCG jsou v tabulce 2.

Symbol	Anglicky	Český nebo latinský ekvivalent
<i>Nelymfatické struktury, které jsou běžně součástí krčních disekcí</i>		
SCM	sternocleidomastoid muscle	musculus sternocleidomastoideus
IJV	internal jugular vein	vena jugularis interna
CN XI	spinal accessory nerve	nervus accesorius
<i>Další nelymfatické struktury</i>		
CN XII	hypoglossal nerve	nervus hypoglossus
ECA	external carotid artery	arteria carotis externa
ICA	internal carotid artery	arteria carotis interna
CCA	common carotid artery	arteria carotis communis
CN VII	facial nerve	nervus facialis
CN X	vagus nerve	nervus vagus
SN	sympathetic nerve chain	sympatický nervový řetězec
PN	phrenic nerve	nervus phrenicus
SKN	skin	kůže
PG	parotid gland	příušní žláza
DCM	deep cervical muscles	hluboké krční svaly

**Tab. 1. Symboly nelymfatických struktur**

Nové označení	Klasický popis
ND R (I-V, SCM, IJV, CN XI)	Radikální bloková disekce vpravo
ND L (I-V, VJI, SCM)	Modifikovaná radikální bloková disekce vlevo se šetřením n. XI
ND L (II-IV), ND R (II-IV)	Bilaterální selektivní bloková disekce II-IV

**Tab. 2. Příklady nového označení blokových disekcí podle IHNCG**

#### Doporučení kooperativní skupiny:

1. Převzetí terminologie krčních disekcí podle výše uvedených pravidel IHNCG. Kooperativní skupina se kloní k používání mezinárodní terminologie, nikoliv českých či latinských verzí.

### III. Vyšetřování HPV/p16 statusu u dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku

HPV status, resp. jeho nepřímý marker p16, byl zařazen do mezinárodní morfologické klasifikace nádorů orofaryngu WHO (13) i do 8. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů (14).

HPV status je pokládán za významný nezávislý prognostický faktor pro karcinom orofaryngu. HPV je prokazován jako možný etiologický faktor u dlaždicobuněčných nádorů v jiných lokalitách, kde ovšem není prognostický význam jednoznačný. HPV status není

dosud v národních ani mezinárodních doporučeních pokládán za prediktor léčby, nicméně lze očekávat, že v budoucnosti prediktorem pro výběr vhodného léčebného postupu bude a význam správného zařazení onemocnění podle HPV statusu vzroste.

Aktuálně jsou možné metody přímého stanovení DNA HPV pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce) nebo in situ hybridizace (ISH) nebo nepřímo pomocí imunohistochemického stanovení exprese proteinu p16. Vliv HPV na vlastní kancerogenezi nejpřesněji vyjadřuje průkaz virové mRNA, jejíž širší využití ovšem brání horší dostupnost vyšetření a zejména požadavky na kvalitu materiálu pro její stanovení.

Přehled jednotlivých metod vyšetření je uveden v tabulce 3.

Metoda	Metoda průkazu	výhody	nevýhody
p16	imunohistochemie	Rychlé, levné, snadná interpretace	Nepřímé stanovení
HPV DNA PCR	PCR	Možnost genotypizace viru	Specializovaná laboratoř, vyšší náklady
HPV DNA ISH	Chromogenní ISH	Možnost lokalizace viru ve tkáni	Specializovaná laboratoř, vyšší náklady, nižší senzitivita, často nemožnost přesné typizace
mRNA onkoproteinů E6, E7	PCR, ISH	Monitoruje aktivní expresi viru	Fragilita RNA, obtížnější detekce z FFPE materiálu, riziko nedignostického výsledku, specializovaná laboratoř, vyšší náklady

**Tab. 3 Přehled jednotlivých metod vyšetření HPV statusu.**

Zkratky: PCR – polymerázová řetězová reakce, ISH – in situ hybridizace, HPV – lidský papilomavirus

#### **Doporučení kooperativní skupiny:**

1. U všech dlaždicobuněčných nádorů orofaryngu je indikováno vyšetření proteinu p16. Pozitivita p16 je definována jako imunohistochemicky zjištěná středně silná až silná jaderná a cytoplazmatická exprese proteinu p16 v 70 % a více nádorových buněk (15). Případy s nižší expresí proteinu p16 jsou hodnoceny jako p16-negativní. Pokud se exprese proteinu p16 pohybuje v rozmezí 50-70 % nádorových buněk (vzácná situace), je podle možností pracoviště doporučeno vyšetření přítomnosti HPV molekulárně genetickými

metodami. Výsledek imunohistochemického vyšetření proteinu p16 je součástí reportu patologa.

2. U dlaždicobuněčných karcinomů ostatních lokalit (mimo orofarynx) je vyšetření proteinu p16 volitelné, doporučuje se doplnit zejména u pacientů bez anamnézy kouření.
3. Další metody stanovení HPV statusu jsou volitelné a jsou využívány dle dostupnosti, zkušeností a zvyklostí pracovišť. Jako nejdostupnější a efektivní metodu pracovní skupina pokládá kombinaci p16 a stanovení HPV DNA metodou PCR. Tato kombinace vykazuje přijatelnou senzitivitu a specificitu ve srovnání se zlatým standardem, jímž je průkaz mRNA HPV onkoproteinů E6 a E7.
4. Případný rozpor mezi vyšetřením p16 a HPV DNA PCR: vzhledem k tomu, že HPV status není prediktorem léčby, nemá případný rozpor mezi vyšetřením p16 a HPV PCR aktuálně vliv na léčbu pacienta. Pokud by se HPV status prediktorem stal, pak je nutno posoudit postup individuálně i s ohledem na další parametry a rizikové faktory (anamnéza kouření atd.).
5. Pro stanovení TNM se aktuálně dle platného 8. vydání TNM klasifikace vychází z výsledku vyšetření proteinu p16.

### **Závěr:**

Doufáme, že prezentovaná doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku pomohou sjednocení terminologie a postupů, používané v diagnosticko-léčebných protokolech a doporučeních jednotlivých oborů a odborných společností, které se v České republice zabývají diagnostikou a léčbou nádorů hlavy a krku, a že v rámci běžné lékařské praxe tato doporučení zlepší mezioborovou spolupráci a porozumění.

*Poděkování: Všem přítomným účastníkům konference České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku, z. s., v Táboře a členům ustavené pracovní skupiny pro tato doporučení (v abecedním pořadí, podle oborů, bez titulů):*

*Čelistní a obličejová chirurgie: Hauer L. (FN Plzeň), Mottl R. (FN Hradec Králové), Pink R. (FN Olomouc), Vlachopoulos V. (VFN Praha),*

*Onkologie: Brančíková D. (FN Brno), Cincibuch J. (FN Olomouc), Cvek J. (FN Ostrava), Cwierka K. (FN Olomouc), Jirkovská M. (FN Motol), Lohynská R. (Thomayerova nemocnice Praha), Pála M. (Ústav radiační onkologie NNB Praha), Pospíšková M. (BN Zlín), Salvét J.*



*(FN Plzeň), Svoboda T. (FN Plzeň), Šandorová M. (Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava), Ščepanovič D. (Národný onkologický ústav, Bratislava), Švajdová M. (Ústredná vojenská nemocnica, Ružomberok), Vošmik M. (FN Hradec Králové)*

*Otorhinolaryngologie a chirurgie a hlavy krku: Čelakovský P. (FN Hradec Králové), Dvořák P. (Nemocnice Jihlava), Chrobok V. (FN Hradec Králové), Klozar J. (FN Motol), Mrzena L. (Nemocnice České Budějovice), Pokorný K. (KN Pardubice), Zábrodský M. (FN Motol)*

*Patologie: Baněčková M. (FN Plzeň), Grega M. (FN Motol), Laco J. (FN Hradec Králové), Michálek J. (FN Olomouc)*

## Literatura:

1. **Müller S, Boy SC, Day TA, et al.** Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (4): 439-446.
2. **The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for Head and Neck Cancers, Version 3.2019**; URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
3. **Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, et al.** Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997; 19 (4): 281-286.
4. **Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA.** The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol* 2007; 43 (8): 780-784.
5. **Gallo A, Manciooco V, Tropiano ML, et al.** Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. *Laryngoscope* 2004; 114 (4): 616-621.
6. **Mochiki M, Sugasawa M, Nibu K, et al.** Prognostic factors for hypopharyngeal cancer: a univariate and multivariate study of 142 cases. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; 559: 136-144.
7. **Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al.** Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135 (4): 385-390.
8. **Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al.** European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945-1952.
9. **Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.** Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1937-1944.
10. **Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, 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 (10): 843-850.

11. **Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, et al.** Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 2011; 33 (3): 445-450.
12. **Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al.** Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (7): 751–758.
13. **El-Naggar AG, Chan, JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds).** WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth edition. IARC WHO Classification of Tumours, No 9. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2017.
14. **Brierley JD, Gospodarowicz, MK, Witteking C (eds).** UICC TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání 2017, česká verze 2017. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2018.
15. **Laco J.** Nádory hlavy a krku - Doporučený postup pro bioptické vyšetření, Společnost českých patologů 2018. URL: <http://www.patologie.info/standardy/37>.