Kirurško liječenje karcinoma usne šupljine

Vrban, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:603775

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Filip Vrban

Kirurško liječenje karcinoma usne šupljine

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Filip Vrban

Kirurško liječenje karcinoma usne šupljne

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj rad izrađen je u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, pod vodstvom doc. dr. sc. Ivice Lukšića, docenta na Katedri za maksilofacijalnu kirurgiju sa stomatologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Mentor: doc.dr.sc. Ivica Lukšić

S A D R Ž A J

SAŽETAK

SUMMARY

1. KARCINOM USNE ŠUPLJINE 1
1.1 EPIDEMIOLOGIJA 1
1.2 ETIOLOGIJA 2
1.3 KLINIČKA SLIKA 3
1.4 DIJAGNOSTIČKE METODE 4
1.5 TNM KLASIFIKACIJA 5
1.6 LIJEČENJE 6
1.6.1 KIRURŠKA TERAPIJA 6
1.6.2 RADIOTERAPIJA (RTH) 8
1.6.3 KEMOTERAPIJA (KTH) 9
2. ISTRAŽIVANJE 10
2.1 CILJ 10
2.2 METODE I ISPITANICI 10
2.3 REZULTATI 11
2.3.1 DOB I SPOL 11
2.3.2 SUBLOKALIZACIJA 12
2.3.3 T STADIJ 13
2.3.4 TERAPIJSKE METODE 14
2.4 RASPRAVA 15
2.5 ZAKLJUČAK 18
3. ZAHVALE 19
4. POPIS LITERATURE 20
5. ŽIVOTOPIS 23

SAŽETAK

Kirurško liječenje karcinoma usne šupljine

Filip Vrban

Karcinom usne šupljine maligni je tumor epitelnog podrijetla. Najčešće se pojavljuje kod osoba koje puše cigarete i konzumiraju alkoholna pića. Karcinom se može pojaviti na bilo kojem dijelu usne šupljine, ali najčešće je zahvaćeno dno usne šupljine i ventralna površina jezika. Metastazira primarno limfogeno u regionalne limfne čvorove vrata. O postojanju regionalnih metastaza, ali i veličini (T stadij) i sublokalizaciji primarnog tumora unutar usne šupljine ovisi i metoda kirurškog liječenja. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja bilo je utvrditi pojavnost, sublokalizaciju tumora, stadij proširenosti bolesti i metodu izbora u liječenju karcinoma usne šupljine. Istraživanje je obuhvatilo 1097 bolesnika sa histološki verificiranim planocelularnim karcinomom usne šupljine koji su liječeni u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 20 godina. Prema rezultatima ovog istraživanja, karcinom usne šupljine se javlja češće u muškaraca nego u žena (5:1), najčešća sublokalizacija tumora je dno usne šupljine. Karcinom se najčešće dijagnosticirao u T2 stadiju, a intraoralna ekscizija je najčešća metoda liječenja.

Ključni pojmovi: planocelularni karcinom usne šupljine, kirurško liječenje, intraoralna ekscizija, commando operacija, prognostički čimbenici

SUMMARY

Surgical treatment of oral cavity carcinoma

Filip Vrban

Oral cavity squamous cell carcinoma (OCSCC) is a malignant tumour of epithelial descent. The tumour appears most frequently with people who smoke cigarettes and drink alcoholic beverages. Oral cavity squamous cell carcinoma can appear anywhere in the oral cavity, but the most common sublocalizations are the floor of the mouth and the ventral surface of the tongue. The major metastatic path for squamous cell carcinoma is the one to the cervical nodes. We choose the type of surgical treatment depending on the existence of regional metastases and the size (T stage) and the sublocalization of primary tumour. The aim of our retrospective study was to determine the incidence, sublocalization, TNM classification and the method of treatment of the oral cavity carcinoma. The study included 1097 patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity who were treated on the Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital Dubrava during the period of 20 years. The results have shown that the OCSCC is more common in males than in females (5:1), with the most common sublocalization being the floor of the mouth. The carcinoma was most evident and therefore most commonly diagnosed in the T2 stage, and the surgical treatment that was generally used was the intraoral excision.

Key words: oral cavity squamous cell carcinoma, surgical treatment, intraoral excision, commando, prognostic factors

1. KARCINOM USNE ŠUPLJINE

1.1 EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom usne šupljine rastući je zdravstveni problem u mnogim dijelovima svijeta. Po učestalosti se svrstava na šesto mjesto među karcinomima u svijetu s godišnjom incidencijom od oko 275,000 novih bolesnika [1]. Najviše novooboljelih bilježi se u zemljama visokog rizika (Šri-Lanka, Indija, Pakistan) gdje karcinom usne šupljine čini oko 25% novootkrivenih maligniteta i predstavlja najčešći maligni tumor [1].

U europskim zemljama godišnje se registrira oko 67,000 novih bolesnika što karcinome usne šupljine svrstava na sedmo mjesto po učestalosti u Europi. Među njima prednjače Francuska i Mađarska, dok su zemlje s najmanjom incidencijom karcinoma usne šupljine Grčka i Cipar [1, 2]. Zadnjih destljeća bilježi se porast novootkrivenih karcinoma usne šupljine u zemljama istočne i jugoistočne Europe pa tako i u Hrvatskoj [2].

Incidencija karcinoma usne šupljne u svim zemljama svijeta veća je u muškaraca nego u žena iako u zadnjih desetak godina taj omjer ima tendenciju smanjenja i danas iznosi 1,5:1

[3, 5].

Karcinom usne šupljine pretežito se javlja u osoba starijih od 50 godina, dok je prema podacima American Cancer Society medijan postavljen na 62 godine [4]. Kao glavni razlog nastanka karcinoma usne šupljine navodi se konzumiranje duhanskih proizvoda kako pušenjem, tako i žvakanjem istog te konzumacijom alkoholnih pića. Socio-ekonomski status bolesnika također je od značaja, pa se tako navodi kako osobe nižeg ekonomskog statusa češće oboljevaju, posebice muškarce [3].

Najčešća sublokalizacija karcinoma usne šupljne jest ventralna površina jezika i dno usne šupljine dok među rjeđe sublokalizacije spadaju područje gingive, retromolarno područje, nepce i bukalna sluznica [1, 5].

1.2 ETIOLOGIJA

Glavni rizici za razvoj karcinoma usne šupljine je pušnje cigareta i pijenje alkoholnih pića. Kombinacija tih dvaju rizičnih čimbenika ima sinergističke učinke u nastanku karcinoma [6]. Rizik za nastanak karcinoma kod osoba koje puše cigareta i piju alkohol povećava se s brojem pušačkih godina, pogotovo kod osoba koje puše preko 20 godina više od 20 cigareta dnevno. Kod određenog broja bolesnika karcinom se pojavljuje i bez postojanja standardnih rizičnih čimebenika [6, 7]. Sve je više dokaza kako kod takvih bolesnika veliku ulogu u nastanku karcinoma usne šupljine ima infekcija humanim papiloma virusom (HPV), posebice sojevima HPV-16 i HPV-18 [8, 9]. Stanične promjene koje su pronađene na prekancerogenim i kancerogenim lezijama usne šupljine, a sumnja se da su uzrokovane HPV-om, jednake su promjenama pronađenima na prekancerogenim i kancerogenim lezijama vrata maternice, što je samo još jedan dokaz o sve većoj ulozi HPV-a i u nastajanju karcinoma usne šupljine.

Nepravila ishrana, neodržavanje higijene usne šupljine kao i prethodno navedeni loš socio-ekonomski status također pogoduju nastanku karcinoma usne šupljine neovisno u cigaretama, alkoholu i humanom papiloma virusu [7].

1.3 KLINIČKA SLIKA

Anatomske i funkcijske specifičnosti pojedinih sublokalizacija usne šupljine uvelike određuju simptome i kliničku sliku kojom će se bolest manifestirati. Anatomski, razlikuju se predvorje usne šupljine koje se nalazi između usana i obraza te zubi i alveolarnih nastavaka gornje i donje čeljusti te usna šupljina u užem smislu koju definira prostor omeđen s unutrašnjim površinama zubi. Unutar usne šupljne nalazi se jezik koji se anatomski dijeli u tri dijela: korijen, hrbat i vrh [10].

Poznavajući anatomsku građu usne šupljine kao i etiologiju nastanka karcinoma ne čudi kako je upravo jezik najčešća sublokalizacija karcinoma sa 35-50%. Iza jezika dolazi dno usne šupljne sa 15-30% i retromolarno područje sa 3-5%. Te tri sublokalizacije zajedno čine preko 80% sijela primarnog karcinoma usne šupljine [11, 12].

Karcinom može nastati *de novo* ili iz prekancerozne lezije kao što su leukoplakija ili eritroplakija, rjeđe lihenoidne lezije i HPV infekcije. Karcinom usne šupljine prezentira se kao egzofitična tvorba ulkusnog oblika, rjeđe papilarnog ili endofitičnog infiltrativnog oblika. Simptomi su kao i kod većine karcinoma nespecifični, a variraju od lokalno promjenjene sluznice, rane koja ne cijeli do blage disfagije ili odinofagije [12]. Ukoliko karcinom zahvaća alveolarne nastavke može doći do klimavosti i ispadanja zubi te krvarenja. Sve lezije i promjene unutar usne šupljine u smislu prekida kontinuiteta sluznice, dakle, ranice koja ne cijeli u roku od 3 tjedna trebaju se tretirati kao karcinom dok se biopsijom ne dokaže suprotno [11].

Karcinom usne šupljne kao i ostali maligni tumori glave i vrata metastazira primarno u limfne čvorove vrata (regionalne metastaze). Određena istraživanja pokazuju kako karcinomi određenih sublokalizacija, pretežito dna usne šupljine i jezika, imaju veću tendenciju stvaranja metastaza nego karcinomi koji se nalaze na retromolarnom području, gingivi ili nepcu [13]. Nažalost, unatoč tome što se karcinomi usne šupljine nalaze na relativno

vidljivom i za dijagnozu lako dostupnom području preko 30% bolesnika prilikom prvog pregleda ima regionalne metastaze u vratnim limfnim čvorovima [12, 14].

1.4 DIJAGNOSTIČKE METODE

Karcinom usne šupljine najčešće se vrlo lako dijagnosticira inspekcijom i palpacijom, uz detaljnu anamnezu što je osnova svakog kliničkog statusa, a histološki se potvrđuje biopsijom. Suvremene dijagnostičke metode, prije svega UZV i MSCT odnosno MR, ali i PET-CT uvelike olakšavaju dijagnostiku i *staging* anatomske proširenosti tumora i pojavu regionalnih i/ili udaljenih metastaza [14].

Prema rezultatima meta analiza PET-CT posjeduje veću osjetljivost >80%, dok je osjetljivost posebno CT-a i MR-a 75% i 79%. Anatomska proširenost primarnog tumora nije jedini razlog zbog čega su potrebne slikovne metode dijagnostike. Regionalne i udaljene metastaze koje uz veličinu tumora služe u njegovoj klasifikaciji također se mogu dokazati CT-om ili MR-om [15, 16].

1.5 TNM KLASIFIKACIJA

Prognoza ishoda bolesti i preživljenje bolesnika ovisi o karakteristikama tumora i njegovoj anatomskoj proširenosti, uspješnosti provedene terapije, kao i općem stanju bolesnika (komorbiditet). Prognoza ishoda bolesti za pojedini karcinom određena prema anatomskoj proširenosti bolesti klasificira se prema međunarodnoj TNM klasifikaciji gdje je:

T(1-4) – promjer primarnog tumora i njegova lokalna proširenost,

N(0-3) – zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova,

M(0-1) – postojanje udaljenih metastaza [11].

TNM klasifikaciju je prvi razvio Pierre Denoix između 1943. i 1952. godine, no danas je ta klasifikacija razvojem suvremenih dijagnostičkih metoda postala puno detaljnija. Tako se osim standarnih T, N i M parametara u klasifikaciji mogu odrediti i drugi, "pomoćni" parametri koji pobliže opisuju tumor, kao naprimjer gradus (G), rezidualni tumor (r), recidiv bolesti (R) itd. [11].

Ishod liječenja najbolji je za karcinome ranoga stadija, koji su histološki dobro diferencirani i nisu metastazirali (T1-2N0M0). Sublokalizacija karcinoma unutar usne šupljne ne predstavlja značajan prognostički parametar koliko sama veličina primarnog tumora (T stadij) [12]. Zahvaćenost većeg broja regionalnih limfnih čvorova (N stadij) u direktnoj je vezi s opsegom resekcije koja će se napraviti tijekom kirurške terapije, kao i s lošijom stopom preživljenja. Općenito, postojanje regionalnih metastaza smanjuje očekivano preživljenje za više od 50% [4]. Prema American Cancer Society petogodišnje preživljenje za karcinome usne šupljine kod osoba samo s primarnim tumorom iznosi 96%, a s regionalno zahvaćenim limfnim čvorovima je 59%, dok za osobe s udaljenim metastazama taj broj pada na 36% [4].

1.6 LIJEČENJE

Iako su povijesno kirurška terapija i radioterapija temelj liječenja karcinoma usne šupljine, danas sve veću ulogu u liječenju karcinoma usne šupljine ima i kemoterapija, samostalno ili u kombinaciji sa radioterapijom [17].

Temelj kirurške terapije je resekcija primarnog tumora kao samostalni zahat ili u kombinaciji sa disekcijom vrata. Disekcija vrata je limfadenektomija jedne strane vrata kojom se uklanjaju limfni čvorovi vrata zbog klinički pozitivnih regionalnih metastaza, okultnih metastaza ili zbog pristupa na primarni tumor [20, 21]. Završni cilj svake terapije jest potpuno uklanjanje tumora (onkološki kurabilna resekcija), očuvanje ili ponovna uspostava funkcije usne šupljine, kao i spriječavanje pojave sekundarnog karcinoma [17, 18].

1.6.1 KIRURŠKA TERAPIJA

Prvi zapisi o opsežnijoj kirurškoj terapiji tumora glave i vrata datiraju iz 1888. godine kada je poljski kirurg Franciszek Jawdynski opisao resekciju limfnih čvorova vrata uz uklanjanje karotidne arterije, jugularne vene i sternokleidomastoidnoga mišića za karcinom usne šupljine [19]. Osamnaest godina kasnije, američki kirurg George Cirile publicira članak u kojem opisuje sličnu resekciju limfnih čvorova vrata s uklanjanjem jugularne vene, akcesornog živca i sternokleidomastoidnog mišića koja se smatra prvim detaljnim opisom moderne disekcije vrata [19].

Danas poznajemo više tipova disekcija, prema opsegu zahvata dijele se na radikalnu disekciju vrata (RDV), modificiranu radikalnu disekciju vrata (mRDV), selektivnu disekciju vrata (SDV) i proširenu radikalnu disekciju vrata (pRDV), dok se prema indikaciji dijele na elektivne (klinički negativan vrat) i kurativne (klinički pozitivan vrat). Disekcija vrata se danas najčešće izvodi kao dio Commando operacije u kojoj se osim limfnih čvorova vrata s

okolim strukturama uklanja i primarni tumor usne šupljine ili orofarinksa u jednom bloku [20].

INTRAORALNA EKSCIZIJA

Kod karcinoma nižih stadija (T1, T2) često je dovoljan manje opsežan kirurški zahvat koji podrazumijeva resekciju primarnog tumora intraoralnim pristupom, bez ili sa marginalnom resekcijom mandibule [21].

Intraoralnom (peroralnom, transoralnom) ekscizijom primarni se karcinom odrstranjuje kroz usta. Tom kirurškom metodom očuvanje tkiva i struktura usne šupljine je veće, a time posljedično i funkcija koje usna šupljina ima. I dalje ostaje otvoren problem regionalnih limfnih čvorova na vratu kod karcinoma nižeg stadija (T1, T2) bilo okultnih ili odgođenih, koje se nalaze kod 20-40% bolesnika [21, 22].

BLOK RESEKCIJA (COMMANDO OPERACIJA)

Kod bolesnika s pozitivnim regionalnim metastazama ili zbog nemogućnosti onkološki adekvatnog pristupa na primarni tumor transoralnim putem pristupa se blok resekciji. Blok resekcija uključuje eksciziju primarnog tumora skupa s limfadenektomijom jedne strane vrata. Opseg resekcije uvjetuje lokalizacija i brojnost zahvaćenih limfnih čvorova. Zbog boljeg pristupa primarnom karcinomu blok resekcija, također poznata kao “Commando” operacija, uvijek započinje disekcijom vrata. Zbog kompliciranih anatomskih odnosa u zahvaćenoj regiji glave i vrata te zbog udaljenosti primarnog karcinoma od limfnih čvorova vrata klasičnom blok resekcijom često se odstranjuje i dio mandibule [21]. Ispravna i pravodobna procijena odnosa mandibule i primarnog karcinoma je važan faktor za donošenje odluke o planiranom kirurškom zahvatu. Mandibula predstavlja određen rizik ovisno o tome postoji li invazija primarnog tumora u periost iste, naslanja li se samo primarni tumor na

mandibulu ili se nalazi u njezinoj blizini [23]. Danas se, kao zlatni standard, čuva kontinuitet mandibule, no kada to zbog invazije primarnog karcinoma nije moguće učiniti, pristupa se imedijantnim rekonstrukcijskm kirurškim metodama kako bi očuvali funkcionalnost čeljusti. Ovisno o opsegu kirurškog zahvata, određena količina tkiva se treba nadomjestiti kako bi se funkcija usne šupljine uspjela u određenom mjeri ponovo uspostaviti. U tu svrhu se koriste razni režnjevi, regionalni ili slobodni, najčešće pektoralis major i slobodni podlaktični režanj sa ili bez kosti radijusa ili fibule, kao tkivo za nadomještanje odstranjenog tkiva jezika i mandibule [17, 24].

Kod karcinoma usne šupljine, prva linija regionalnih metastaza se najčešće nalazi u regijama I, II i III te rijetko u regiji IV i V. Kada se metasaze dokažu u anteriornom vratnom trokutu, preporuča se radikalna disekcija svih 5 regija [25].

Nažalost, upravo kod onih bolesnika s klinički negativnom slikom limfnih čvorova vrata i negativnim nalazom MSCT ili MR pitanje indikacije za elektivnu disekciju vrata još je uvijek otvoreno.

1.6.2 RADIOTERAPIJA (RTH)

Radioterapija predstavlja drugi stup u liječenju karcinoma usne šupljine. Za karcinome nižeg stadija (T1, T2) smatra se da ima jednaki učinak kao i kirurške metode, dok se za lokalno invazivnije tumore (T3, T4) ipak preporuča prvo kirurška terapija zbog toga što su posljedice u smanjenju funkcije nakon samostalne radioterapije značajne [20]. Tijekom radioterapije doza koju pacijent primi je individualna, dok se standardne vijednosti kreću od oko 60 - 70 Gy, koje su distribuirane kroz više manjih doza [25].

Adjuvantna postoperativna radioterapija je nešto što bi trebalo biti primjenjeno odmah po završetku operacije i završeno najkasnije 11 tjedana nakon operacije [20].

1.6.3 KEMOTERAPIJA (KTH)

Kemoterapija se u liječenju karcinoma usne šupljine može primjeniti kao adjuvantna, neoadjuvantna ili komplementarna kemoradioterapija [20].

Adjuvantna kemoterapija se daje nakon kirurškog lječenja najčešće radi djelovanja na lokalne okultne metastaze, neoadjuvantna terapija se daje prije kirurškog liječenja kako bi se djelovalo na primarni tumor, smanjilo ga i učinilo ga resektabilnim, dok se komplementarna kemoradioterapija daje najčešće pacijentima s uzapredovalim lokalno invazivnim karcinomima [17, 19]. Određeni porast u upotrebi kemoradioterapije u liječenju karcinoma usne šupljine pripisuje se sinergističkom djelovanje kemoterapije i radioterapije na karcinom, tako što kemoterapija inhibira popravak DNA oštećenja nastalih radioterapijom i zatočuje stanice tumora u radiosenzitivnoj fazi u kojoj dočekuju novu seriju radioterapije [27]. Time povećava utjecaj radioterapije i uvelike povećava broj uništenih stanica tumora.

Kemoradioterapija se danas najčešće koristi kod neoperabilnih karcinoma za palijativno liječenje, no ne postoje valjani dokazi kako se kod tih bolesnika palijativnom terapijom značajno produljuje život [27].

2. ISTRAŽIVANJE

2.1 CILJ

Cilj ovoga istraživanja je bilo utvrđivanje najčešćeg primarnog sijela (sublokalizacije) planocelularnog karcinoma unutar usne šupljine, njegova učestalost u odnosu na dob i spol, stadij anatomske proširenosti bolesti određen međunarodnom TNM klasifikacijom u kojem se karcinom dijagnosticira te metode kirurškog i/ili onkološkog liječenja.

2.2 METODE I ISPITANICI

U ovom retrospektivnom istražvanju obuhvaćeni su bolesnici sa histološki verificiranim planocelularnim karcinomom usne šupljine koji su liječeni od 1. siječnja 1988. do 31. prosinca 2008. godine u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice Dubrava.

Podaci su prikupljeni iz kliničke onkološke baze podataka (tum-2) te evaluirani i reklasificirani prema TNM klasifikaciji iz 2010. godine [11]. Kriteriji za uključivanje bolsnika u istraživanje su bili patohistološki potvrđen karcinom usne šupljine te provedeno primarno kirurško ili onkološko liječenje.

Ispitanici su podijeljeni u 4 skupine, po spolu i dobi, po sublokalizaciji karcinoma, po TNM klasifikaciji i po metodi liječenja. Kvantitativni podaci su iskazani apsolutnom (N) i relativnom učestalošću (%), dok je dob pacijenata iskazana prosječnom vrijednošću i medijanom.

2.3 REZULTATI

2.3.1 DOB I SPOL

U ovom istraživanju, za razdoblje od 20 godina, obuhvaćeno je 1097 bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika, muškaraca je bio 931 (84,86%), a žena 166 (15,14%). Omjer muškaraca naprema ženama je 5 : 1. Srednja dob oboljenja za muškarce je bila 56 godine, sa medijanom od 58 godina, dok je za žene srednja dob oboljenja bila 62 godina, sa medijanom od 65 godina. Raspon godina za muškarce kretao se od 30 – 94 godine, do je kod žena taj raspon bio od 24 – 91 godine.

Podaci raspodjele bolesnika po dobi i spolu prikazani su u tablici 1.

TABLICA 1.

UKUPAN BROJ (N)	**SPOL**	**KVANTITATIVNE VRIJEDNOSTI**	**GODINE**
1097	MUŠKARCI N = 931 84,86 %	SREDNJA DOB	56,64
		MEDIJAN	58
	ŽENE N = 166 15,14 %	SREDNJA DOB	62,49
		MEDIJAN	65

2.3.2 SUBLOKALIZACIJA

Prema sublokalizaciji primarnog tumora unutar usne šupljine, najčešće zahvaćeno sijelo bilo je dno usne šupljine kod 36,18% bolesnika, zatim ventralna strana jezika 32,18% bolesnika, retromolarno područje sa 16,68%, te gingiva čeljusti sa 11,03%. Gingiva čeljusti je detaljnije podjeljena na gingivu maksile i gingivu mandibule, a omjer učestalosti te dvije sublokalizacije se kreće 1 : 4. Od ostalih, rjeđih sublokalizacija primarnog tumora, planocelularni karcinom usne šupljine javlja se na bukalnoj sluznica u 2,38% slučajeva te nepcu kod 1,55% bolesnika.

Distribucija karcinoma prema sublokalizaciji primarnog tumora prikazana je u tablici 2.

TABLICA 2.

SUBLOKALIZACIJA	**BROJ BOLESNIKA (N)**	**(%)**
Dno usne šupljine	397	36,18
Jezik	353	32,18
Retromolarno područje	183	16,68
Gingiva (maksila + mandibula)	121	11,03
Bukalna sluznica	26	2,38
Nepce	17	1,55
Ukupno (n)	**1 097**	**100**

2.3.3 T STADIJ

Anatomska proširenost primarnog tumora u trenutku prvog kliničkog pregleda i postavljanja dijagnoze izražena je T stadijem. Svi bolesnici uključeni u istraživanje, podjeljeni su u 5 kategorija prema međunarodnoj TNM klasifikaciji, T1 – T4 i Tr (recidiv). Najviše se bolesnika, čak njih 453 (41,29%), na prvi pregled javilo kad je karcinom bio u T2 stadiju, veličinom između 2 - 4 cm. Nakon toga slijede bolesnici s T1 stadijem (tumor <1 cm) njih 264 (24,06%), te bolesnici u poodmaklom T3 stadiju (tumor >4 cm) njih 171 (15,59%) i uznapredovalom T4 (tumor zahvaća okolne strukture) stadiju 156 bolesnika (14,23%). Broj bolesnika s recidivom primarnog tumora iznosio je 53 (4,83%).

Raspodjela bolesnika prema T stadiju TNM klasifikacije prikazana je u tablici 3.

TABLICA 3.

STADIJ	**BROJ BOLESNIKA (N)**	**(%)**
T1	264	24,06
T2	453	41,29
T3	171	15,59
T4	156	14,23
Tr	53	4,83
Ukupno (n)	**1 097**	**100**

2.3.4 TERAPIJSKE METODE

Prema rezultatima ovog istraživanja najčešće korištena metoda kirurškog liječenja bila je intraoralna ekscizija (IOE), samostalno ili u kombinaciji s ekstraoralnom ekscizijom (EOE) njih 351, što čini 31,99% bolesnika. Invazivnija metoda intraoralne ekscizije u kombinaciji s marginalnom resekcijom mandibule rađena je kod 191 (17,42%) bolesnika, dok je "Commando" operacija učinjena u 337 (30,72%) bolesnika. Što se tiče nekirurških metoda liječnja, primarnom radioterapijom (RTH) liječeno je 117 (10,66%) bolesnika, dok je primarna kemoterapija (KTH) primjenjena u 18 (1,64%) bolesnika.

Terapijski modaliteti liječenja prikazani su u tablici 4.

TABLICA 4.

TERAPIJSKA METODA	BROJ BOLESNIKA (N)	(%)
IOE +/- EOE	351	31,99
IOE + MRM	191	17,42
COMMANDO*	337	30,72
PRIMARNA RTH	117	10,66
PRIMARNA KTH	18	1,64
MAKSILEKTOMIJA	25	2,28
TRAHEOTOMIJA + NIHIL**	44	4,02
INOPERABILNI***	14	1,27
Ukupno (n)	**1 097**	**100**

***** COMMANDO – uključuje one bolesnnike kojima je učinjena totalna laringektomija i radikalna disekcija vrata

**TRAHEOTOMIJA + NIHIL – uljučuje one bolesnike koji su iz nekog razloga odbili liječenje ili su liječenje nastavili znanstveno neutemeljenim metodama

***INOPERABILNI – uključuje one bolesnike čiji je primarni tumor promjerom bio veći od 10 cm te je invadirao okolne strukture do te razine da se više nije moglo operirati nijednom od gore navedenih metoda

2.4 RASPRAVA

Karcinom usne šupljine koji je po učestalosti na šestom mjestu u svijetu i kod nas ima veliki značaj, no kroz godine možemo primjetiti neke pozitivne promjene. Trend otkrivanja karcinoma usne šupljine u kasnijim, uznapredovalim stadijima bolesti polako opada te se sve više bolesnika dijagnosticira u T1 i T2 stadiju [1, 2, 5]. Osobe niskog socio-ekonomskog statusa, konzumenti alkoholnih pića, te osobe koje vode smanjenu brigu o svojem zdravlju čine vrh piramide ugroženosti od karcinoma usne šupljine [3, 6, 7]. Prema rezultatima ovog istraživanja, razlika između muškaraca i žena koji su obolili od karcinoma usne šupljine veća je nego u svijetu, 5 : 1 dok je svjetski prosjek 2 : 1 [4]. Brazilsko istraživanje na 346 bolesnika pokazalo je prevalenciju muškaraca naspram žena 3:1 [30]. Socio-ekonomski status kombiniran sa životnim navikama konzumiranja alkohola te pušenja cigareta ipak više karakterizira muškarce [3, 5, 6, 7]. Prema literaturnim navodima, na području jugo-istočne Europe, gdje spada Hrvatska, trend pušenja cigareta je nažalost u porastu, dok on u razvijenim zemljama zapada opada [5]. Osim direktnog konzumiranja alkohola u kombinaciji s cigaretama, postoje i drugi rizični čimbenici koji zadnjih godina poprimaju sve veći značaj u nastanku karcinoma usne šupljine. Humani papiloma virus (HPV) [8, 9], genetska predispozicija i određeni način prehrane također mogu biti značajni za nastanak karcinoma usne šupljine pogotovo kod mlađih osoba [6]. Medijan oboljenja za muškarce u našem istraživanju je 58 godina, dok je prema American Cancer Society medijan 62 godine, što znači da su naši bolesnici ipak nešto mlađi, a što se može pripisati ranijoj izloženosti štetnim čimbenicima (pušenje i alkohol) [4]. Prosječna dob oboljenja za žene u našem je istraživanju bila 62 godine što dokazuje kako žene oboljevaju kasnije od muškaraca što je sukladno literaturi [1, 2, 5].

Karcinom usne šupljine se može pojaviti na svim sublokalizacijama unutar usne šupljine, no ipak su najviše zahvaćena tri glavna sijela: dno usne šupljine (36,18%), ventralna strana

jezika (32,18%) i retromolano područje (16,68%). Literatura navodi kako se preko 80% planocelularnog karcinoma usne šupljine u Europi i Americi pojavljuje upravo na te tri sublokalizacije [12, 14, 21, 28]. Pires i suradnici navode kako je na području Južne Amerike najčešća sublokalizacija ventralna strana jezika, nakon čega slijede retromolarno područje i dno usne šupljine [30]. Recentni literaturni navodi pokazuju kako lokalizacija osim o postojećem rizičnom čimbeniku može ovisiti i o spolu, pa je tako dokazno kako je karcinom nepca i retromolarnog područja češći kod žena, dok je pojavnost karcinoma jezika i dna usne šupljine češća kod muškaraca [29].

Rezultati ovog istraživanja prema kojima je preko 65% karcinoma usne šupljine dijagnosticirano u ranijim stadijima bolesti (T1-T2) suglasni su navodima literature prema kojima je uočena tendencija u posljednjih deset godina sve češće pojavnosti karcinoma usne šupljine ranijeg stadija [1, 2, 5]. Pojedini autori navode kako se u preko 60% bolesnika dijagnosticira karcinom usne šupljine T1 i T2 stadija gdje je i šansa za petogodišnje preživljenje preko 83% [1, 4]. Dok je prije taj broj bio u korist viših (T3 i T4) stadija, prema La Veccia i suradnicima danas je u porastu trend ranijeg otkrivanja karcinoma, što zbog boljeg razvoja prevencije, što zbog svjesnijeg odnosa bolesnika prema higijeni usne šupljine [5].

Naše istraživanje je pokazalo kako su manje invazivne kirurške metode, intraoralne i ekstraoralne ekscizije te intraoralne ekscizije s marginalnom resekcijom mandibule bile najčešće upotrebljivanje metode među našim bolesnicima (45%). Slične rezultate iznose i Yao i suradnici koji navode kako se većina primarnih planocelularnih karcinoma usne šupljine u T1 i T2 stadiju trebaju liječiti manje invazivnim kirurškim metodama kako bi se očuvala funkcionalnost usne šupljine [27]. Ovisno o prisutnosti klinički pozitivnog limfnog čvora vrata, kod određenog broja bolesnika učinjena je “Commando operacija” (30%), no kako u svijetu, tako i kod nas postoji dilema treba li izvoditi elektivne disekcije vrata kod

klinički negativnog nalaza limfnih čvorova [16, 17, 19]. Shah i Gil navode kako su karakteristike tumora koje utječu na odabir terapijske metode stadij (T), primarna lokacija, odnos karcinoma prema kosti, klinički status limfnih čvorova, histologija tumora i stanje samog bolesnika [17]. Zadnja karakteristika se često zaboravlja i ne pridaje joj se važnost kao drugim egzaktnim karakteristikama tumora, ali sve je više vidljivo kako godine bolesnika, njegov stil života, pa tako i prihvaćanje morbiditeda utječu na ishod njegovog liječenja [5-7]. Godine same po sebi i nisu kontraindikacija kirurškom postupku, ali ostali kronični komorbiditeti koji bi mogli ugroziti život pacijenta za operacijskim stolom jesu [17, 27].

Desetina bolesnika (10,66%) liječena je primarnom radioterapijom, a najčešće se radilo o karcinomima T3 ili T4 stadija. Yao i suradnici navode kako se karcinom T3 i T4 stadija trebaju liječiti kombinirano kirurški i kemoradioterapijom, dok Adelstein i suradnici smatraju kako je primarna radioterapija samo u manje od 50% slučajeva rezultirala 5-godišnjim preživljenjem [27, 31].

Van der Schroeff i suradnici ističu kako preživljenje kod planocelularnog karcinoma usne šupljine nije statično te se mijenja sa svakim bolesnikom ovisno o razvoju sekundarnog karcinoma ili pojave metastaza, no slažu se kako što više vremena odmiče od inicijalne operacije to je šansa za preživljenjem veća [11].

2.5 ZAKLJUČAK

Planocelularni karcinom usne šupljine češći je u muškaraca nego u žena. Srednja dob u kojoj je karcinom dijagnosticiran za muškarce je 56, a za žene 62 godine. Najčešće sublokalizacije unutar usne šupljine su ventralna površina jezika, dno usne šupljine i retromolarno područje. Karcinom usne šupljine najčešće se dijagnosticira u T2 stadiju, a najčešća metoda liječenja je kirurška terapija intraoralnom ekscizijom.

3. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na potpori i hrabrenju tokom ovih mojih 6 godina studija daleko od kuće, djevojci Mariji jer bez nje i njene podrške ovaj diplomski nebi nikad bio završen, kolegama Marijani i Tomislavu na vječnom kukanju o diplomskim radovima i neiscrpnim temama što životnim, što stručnim.

Posebne zahvale idu:

Doc.dr.sc Ivici Lukšiću, mentoru, na uvijek otvorenim vratima, koji me je naučio kako u znanosti nema glupih pitanja i koji me je ohrabrio nakon jednog od mojih mnogo padova.

Prof.dr.sc Leonardu Patrlju, koji me je prvi uveo u operacijsku salu i pokazao kako je u životu od vrhunskog liječnika važnije biti dobar čovjek.

Zvonku Vrbanu, koji mi je cijeli život bio vjetar u leđa, zvijezda vodilja, hvala ti na svemu.

4. POPIS LITERATURE

[1] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharingal cancer. Oral Oncology 2005; 45:309-316

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

[3] Bancozy J, Squier C. Smoking and disease. Eur J Dent Edu 2004; 8:7-10

[4] American Cancer Society 2014, (http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/index); stranici pristupljeno 2. svibnja 2014.

[5] La Veccia CL, Lucchhini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer moratality in Europe. Oral Oncol 2004; 40:433-439

[6] Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. Oral Oncology 2009; 45: 340-350

[7] Vargas-Ferreira F et al. Etiological factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach. Braz Dent J 2012; 23(5):586-590

[8] Termine N, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). Ann Oncol 2008; 9:1681-1690

[9] Gillison ML. Human papillomavirus and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: implications for clinical research in head and neck cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5623-5625

[10] Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Priručni anatomski atlas, knjiga 2. Jumena, Zagreb 1990.

[11] Van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Staging and prognosis in head and neck carcinoma. Oral Oncology 2010; 45: 356-360

[12] Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overwiev. Oral Onsology 2009; 45: 301-308

[13] Genden EM, et al. Neck disease and distant metastases. Oral Oncology 2003; 39: 561-465

[14] Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. CA Cancer J Clin 1995; 45(6):328-351

[15] Suh JD, et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130:962-966

[16] Regelink G, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. EUR J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:1024-1030

[17] Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – surgery. Oral Oncoogy 2009; 45: 394-401

[18] Patel SG, Singh B, Bridger PG, et al. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: report of an international collaborative study. Cancer 2003; 98(6):1178-1179

[19] Werner JA, Davies RK. Metastases in head and neck cancer. Springer 2005.

[20] Šoša T, Sutlić Ž, et al. Kirurgija. Ljevak 2007.

[21] Lukšić I. Prognostički čimbenici N stadija TNM klasifikacije karcinoma glave i vrata (magistarski rad). Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno- matematički fakultet; 2003

[22] Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of oral tongue? Head Neck 1998; 20:138-144

[23] McGregor AD, MacDonald DG. Routes of entry of squamous sell carcinoma to the mandible. Head Neck Surg 1988; 10(5):294-301

[24] Hidalgo DA. Fibula free flap mandibular reconstruction. Clin Plast Surg 1994; 21(1): 25-35

[25] Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection: A review of the evidence. Oral Oncology 2009; 45: 416-420

[26] Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(48):829-835

[27] Yao M, et al. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncology 2007; 43:213-223

[28] Larsen SR, Johnsen J, et al. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2009; 38:657-662

[29] Kruse AL, Bredell M, Gratz KW. Oral cancer in men and women: are there differences? Oral Maxillofac Surg. 2011; 15:51-55

[30] Pires FR, Ramos AB, Oliveira JB et al. Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single Oral Pathology service during an 8 – year period. J Appl Oral Sci. 2013; 21(5):460-467

[31] Adelstein DJ 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; 338(25):1798-1804

5. ŽIVOTOPIS

Filip Vrban rođen je 17. Listopada 1989. u Osijeku. Osnovnu školu i opću gimnaziju završava s odličnim uspjehom. Tokom školovanja sudjeluje na brojim natjecanjima iz biologije, kemije i fizike. Tečno govori engleski i njemački jezik, te svake godine ljeto provodi na školovanju u inozemstvu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2008. godine.

Aktivno sudjeluje u događanjima na fakultetu i 2013. godine odlazi na stručnu praksu u Sveučilišnu bolnicu Hamburg-Eppendorf. Mjesec dana prakse odrađuje na kardiokirugiji Herzzentruma Hamburg-Eppendorf.