

ПРИСТУП ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА СА ОРАЛНИМ ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИМ КАРЦИНОМОМ

Рачић А.Ј.¹, Филиповић М.², Цолић М.¹, Тодоровић М.²

¹Клинички центар Србије

²Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

MEDICAL APPROACH PATIENTS WITH ORAL PLANOCELLULAR CARCINOMA

Рачић А.Ј.¹, Филиповић М.², Цолић М.¹, Тодоровић М.²

¹Clinical Center of Serbia

²Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Planocellular carcinomas grow rapidly infiltrating the surrounding tissues. Because of that approach to the treatment of the patients must be multidisciplinary. A series of 101 patients with tongue and mouth floor carcinoma were analyzed. All were surgically treated in the period 2000. through 2007. The clinically evidenced local spread (cT) is highly correlated to the intraoperatively and patohistologically evidenced spread (pT) ~84%. The degree of correlation falls with increase of the T stage. The clinically evidenced regional spread (cN) and intraoperatively and patohistologically evidenced of regional spread (pN) presented lower in ~57% correlation then corresponding T categories. The study proves that multidisciplinary approach to the patients with oral carcinomas is the base for their proper treatment.

Key words: cancer; multidisciplinary; mouth cavity

САЖЕТАК

Планоцелуларни карциноми расту инфилтративно, брзо и рано дају метастазе у регионалне лимфне жлезде. Приступ правилном третману ових болесника због тога је мултидисциплинарни. Ретроспективно је анализиран 101 хируршки лечени болесник са карциномом усне дупље у периоду од 2000. до 2007. године. Клинички утврђена локална проширеност тумора (цТ) у односу на интраоперативно и патохистолошки проверену проширеност (пТ), показује висок степен корелације и износи укупно ~84%. Са растом Т категорије смањује се степен корелације. Степен корелације клинички (цН) и интраоперацијски и патохистолошки проверене регионалне проширености је ~57% и нижи је у односу на кореспондирајуће Т категорије. Студија доказује неопходност мултидисциплинарног приступа третману оралних карцинома као основу за квалитетну терапију ових болесника.

Кључне речи: планоцелуларни карцином; мултидисциплинарни приступ; усна дупља

УВОД

Орални планоцелуларни карцином представља значајан онкохируршки проблем због високе стопе морталитета болесника. Према подацима из литературе малигни тумори усне дупље заступљени су до 5% од свих малигнух тумора (1). Планоцелуларни карцином је патохистолошки тип који је заступљен у преко 85% малигнух тумора усне дупље (1, 2).

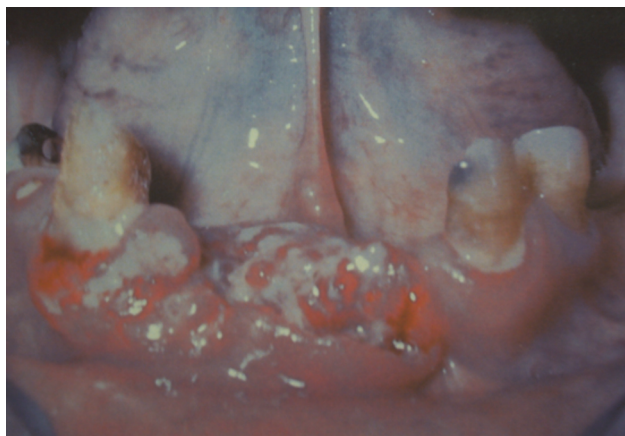
У Србији у укупном морбидитету и морталитету од малигнух тумора заступљени су са 1.1%. Језик и под уста су најчешћи региони усне дупље који су захваћени карциномом (сл. 1). Ту карциноми веома брзо и инфилтративно расту тако да се већина болесника обрати хирургу у одмаклој фази болести (Т3-4, Н+). Ово свакако није увек исто за све структуре пацијената и поједина поднебља па је познато да се болесници у урбаним срединама у великом проценту на време обрате лекару док то није тако када су у питању болесници из руралних

средина(2). Усна дупља има веома богату мрежу лимфних судова, а то доприноси брзом и раном метастазирању лимфним путем и то емболијом у регионалне лимфне жлезде врата (3,4). Фреквенца метастаза је у директном односу са величином и дубином инфилтрације примарног планоцелуларног карцинома (5,6), диференцијацијом карцинома и развијеношћу мреже лимфних судова (7). Регионалне метастазе карцинома ове регије локализоване су у субмандибуларним (регион I), и горњим југуларним чворовима (регион II), у касној фази болести бивају захваћени и средњи, доњи југуларни и супраклавикуларни лимфни чворови (региони III, IV, V). Рана дијагностика карцинома усне дупље може знатно смањити морталитет. Тумори усне дупље захвални су за рано откривање, нарочито ако хирург мисли на малигно обољење, јер су лако приступачни клиничком прегледу (9,10). У циљу добијања прецизних информација о ве-

личини, границама, захваћеним околним структурама, регионалној и удаљеној проширености клинички преглед је потребно допунити појединим дијагностичким методама: ултразвуком, класичном и компјутеризованом радиографијом (ЦТ) и магнетном резонанцом (МР) (11). У болесника са карциномом усне дупље прогноза зависи пре свега од клиничке проширености (стадијум), локализације, избора методе лечења и степена диференцијације ћелија (12,13). Најважнији елемент прогнозе је клинички стадијум, стога је процена локалне и регионалне проширености од примарног значаја.

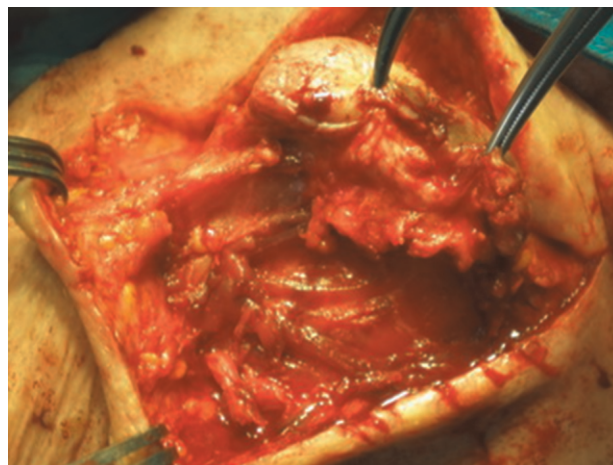


Слика 1. - Планоцелуларни карцином пода усне дупље.



Слика 2. - Планоцелуларни карцином језика.

У процени локалне проширености узнапредовалих тумора и њихове регионалне проширености значајне информације се добијају клиничким прегледом, ЦТ и/или МР прегледом, са прецизношћу до 96,3% (14,15). Поред приказивања примарног тумора броја, величине лимфонодуса и њиховог односа са неуроваскуларном ложом врата (16,17,18), одређује се густина лимфних жлезда, као важан прогностички фактор. На основу ЦТ или МР прегледа може се проценити операбилност тумора и планирати тип дисекције врата



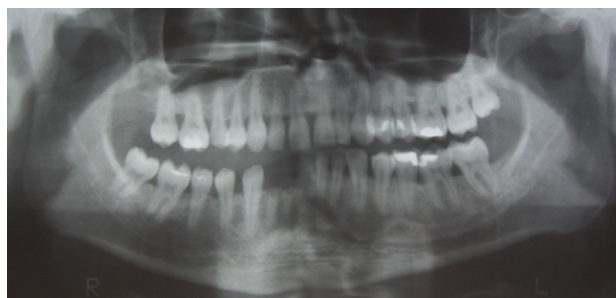
Слика 3. - Радикална дисекција врата, одвајање дисектата од васкуларне лозе.

Циљ рада је био да се потврди неопходност мултидисциплинарних приступа третману болесника са карциномима усне дупље, конкретно кроз клиничко-дијагностичку процену локалне и регионалне проширености карцинома усне дупље у поређењу са хируршко-патолошко потврђеном локалном и регионалном проширеншћу малигне болести.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У овом истраживању смо обрадили 101 болесника са планоцелуларним карциномом језика и пода усне дупље који су лечени у Клиничком центру Србије и Институту за онкологију и радиологију у Београду у периоду од 2000. до 2007. године. Болесници су били пунолетни, разних занимања из Републике Србије, Републике Српске и Републике Црне Горе. Класификација карцинома језика и пода усне дупље одређена је по ТНМ систему и градус планоцелуларног карцинома одређен је по препорукама Светске Здравствене Организације (19,20). У преоперативној припреми за потребе прецизне дијагностике болесницима су рађени ЦТ, радиографије и УЗ врата.

Затим се приступало оперативним захватима у зависности од локорегионалне проширености малигне болести, укупно је лечен 101 болесник са карциномом језика и пода усне дупље и подељени су у три групе: гру-

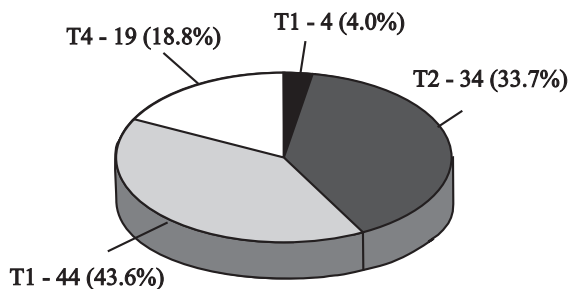


Слика 4. - Ортопантомографија болесника са карциномом пода усне дупље, патолошка фрактура доње вилице.

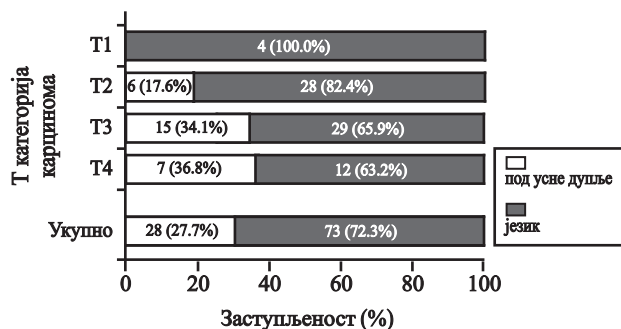
па I - болесници који су оперисани уз постоперативно спроведену радиотерапију доза 50-65Гу (50 болесника); група II - болесници који су само лечени хируршки (24 болесника); група III - болесници који су само лечени радиотерапијом у дозама 60-70Гу (27 болесника). Статистичка анализа различитих нумеричких обележја проширености тумора између група извршена је Студент-овим т тестом (да би се испитало да ли су разлике у просечним вредностима између посматраних група статистички значајне), Тестом значајности разлика и Mantel-Haenszel χ^2 тестом.

РЕЗУЛТАТИ

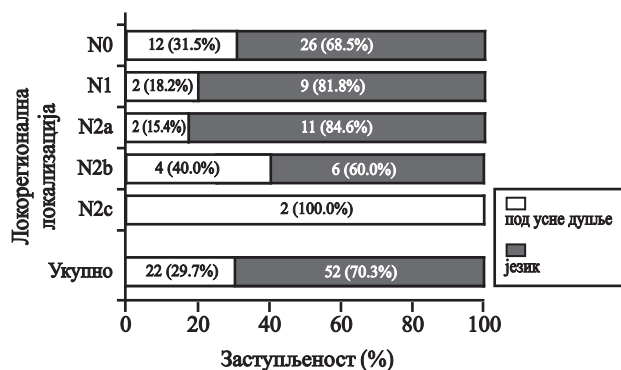
Дијагностички поступак укључивао је: лабораторијске анализе, радиографију плућа, клинички, преглед, ортопантографију, ултразвучни преглед врата и абдомена, и код болесника са узнапредовалим туморима и ЦТ и МР преглед. Карцином језика дијагностикован је у 73 (~73%) болесника. У 32 од 73 (~44%) тумор је био ограничен на тело језика, а у 41 (~56%) се са језика ширио на суседне субрегионе усне дупље. Карцином пода усне дупље био је у 6 од 28 (21%) ограничен само на под уста, а у 22 (79%) ширио се и на друге субрегионе усне дупље. Најзаступљенији су били тумори Т3 категорије 44 од 101 (~44%) и узнапредовали тумори Т3-4 представљали су 63 (~63%) (Графикон 1.). Однос Т категорије и локализације (Графикон 2.) показује да су у моменту постављања дијагнозе тумори најчешће Т3 категорије (под уста ~34% и језик у ~66% болесника). Карцином језика Т2 категорије је на другом месту заступљен са ~82%. Т1 категорија карцинома пода уста није била заступљена. Запажено је да са растом Т категорије повећава проценат учешћа карцинома пода уста, а смањује се заступљеност карцинома језика. Код хируршки лечених болесника (I и II групе, укупно 74) ексцидирани тумори прегледани су патохистолошки и проверавана је локална проширеност. Патохистолошки одређена пТ категорија није показивала значајна одступања од клинички утврђене Т категорије - цТ. Клинички утврђена локална проширеност тумора (пТ) у односу на интраоперацијски утврђену проширеност (пТ), показује висок степен корелације и износи укупно ~84%. У другој групи (само хируршки лечених) степен корелације је преко 90%. Са растом Т категорије смањује се степен корелације. Клинички позитивни лимфонодуси приликом иницијалног прегледа били су присутни у 68 од 101



Графикон 1. - Дистрибуција планоцелуларних карцинома усне дупље према Т категорији.



Графикон 2. - Болесници са карциномом језика и пода усне дупље према локализацији тумора и Т категорији.



Графикон 3. - Болесници са планоцелуларним карциномом усне дупље оперисани према локорегионалној локализацији.

(~68%), болесника, заступљенији су у првој и трећој у односу на другу групу ($\chi^2=4.16$; $p<0,05$). Субмандибуларни (~47%) и горњи југуларни регион (~46%) били су најчешћа локализација увећаног лимфног чвора, израштај на врату као први симптом обољења је био присутан у ~6% болесника. На почетку лечења само трећина болесника 33 од 101 (~33%) није имала клинички позитивне лимфне чворове. Најзаступљенија је Н1 категорија у 37 од 101 (~37%) у свим групама (под уста ~43% и језик ~34%). У болесника са карциномом пода уста учесталије су регионалне метастазе у односу на језик. Билатералне метастазе заступљеније су код карцинома пода уста ~21% у односу на језик 5,5%. У хируршком лечењу регионалних метастаза примењиване су три врсте дисекције врата: супраомохионидна (~43%), радикална дисекција (~42%) и само у строго индикованим случајевима, модификована радикална дисекција (~15%). У односу на локализацију језик-под уста није забележена статистичка значајност у заступљености пН категорије као и у односу прве и друге групе према односу цН:пН. Позитивни лимфни чворови у клинички Н0 категорији након селективне дисекције врата ПХ прегледом су утврђени у ~19% болесника. Категорија пН+ је значајно више заступљена у болесника код којих цН пН ($\chi^2 = 9,15$; $p<0,01$). Анализом резултата утврђено је да је цН0 категорија најчешће подцењена (12 болесника) а потом и цН2б категорија, а прецењена цН1 (15) и цН2ц категорија. У постхируршкој анализи у групи са позитивним

лимфним чворовима најзаступљенија је пН2а група за разлику од пН1 у иницијалној класификацији. Половина болесника пода уста (~48%) и језика (~51%) је са позитивним лимфним чворовима. Постоперативно пН3 категорија није била заступљена. Обостране метастазе биле су верификоване само код оних са карциномом пода уста. Степен корелације (цН:пН) у хируршки лечених болесника је био ~57% и нижи је у односу на одговарајуће Т категорије. Посматрано по појединим категоријама најнижи степен корелације је био за Н1 (~27%) и Н2ц (~34%) категорију. Висок степен не подударности за Н категорију (43,2%), последица је реактивне хиперплазије лимфних чворова приликом иницијалног прегледа, што указује на интензивну одбрамбену реакцију.

ДИСКУСИЈА

После свега наведеног непобитна је потреба мултидисциплинарног приступа третману пацијената а планоцелуларним карциномом усне дупље. У њиховом третману заступљени су лекари, стоматолози, хирурзи, патолози, радиолози итд од саме дијагностике па до постоперативне радиотерапије а то је у складу са страном литературом (3). Готово сви пацијенти оболели од планоцелуларног карцинома усне дупље у анамнези су наводили неки од епидемиолошких фактора карактеристичних за ову врсту малигне болести, али се ми нисмо одлучили за конкретније етиолошко истраживање овом приликом јер је о томе било довољно говора у другим радовима (2,12,14,26,27). У дијагностици карцинома усне дупље, клинички преглед је веома значајан (21, 22). Палпацијом тумора стиче се утисак о локализацији, распрострањености и односу са околином (23, 24, 25). Могућности ортопантомографије су ограничене, јер откривају само инвазију мандибуле већег обима.

Ултразвук је такође са ограниченим вредностима у процени примарног тумора (26,27). Највећу компетенцију у процени локалне и регионалне проширености поред клиничког прегледа пружају компјутеризована томографија са контрастом и магнетна резонанца директно визуализују тумор меких ткива, ширење на кост и лимфне чворове врата. У дијагностичким методама које смо били у могућности да применимо, запажа се да смо најчешће користили ортопантомографију која је најмање информативна дијагностичка метода, а најинформативније методе смо користили болесника са узанпредовалом малигном болести Т3-Т4Н+. Наши резултати потврђују ставове да је за процену инфилтрације доње вилице и регионалне проширености карцинома неопходно користити ЦТ са контрастом и/или магнетну резонанцу, које су методе са високим степеном поузданости, и до 95%. Систематизација категорије локалне и регионалне болести карцинома језика и пода уста учињена је у сагласности са ТНМ класификацијом. Презентирање клиничке класификације карцинома ове регије и поред свих предности још увек није максимално прецизно у одређивању стадијума болести, што показују и резултати овог рада. Стога, сматрамо да је потребан детаљан преглед оперативног препарата карцинома и дисектата врата ради пТНМ класификације. Тумори Т1 срећу се ретко јер је орална регија са оску-

дним манифестацијама у раној фази болести. У групи примарно хируршки лечених болесника, у односу на локализацију, најзаступљенија је Т2 категорија језика, односно Т3 категорија пода уста. Посматрано по локализацији тумора начешће је прецењена цТ3 категорија карцинома пода уста, односно цТ4 карцинома језика, а потцењена цТ3 категорија карцинома језика.

У групи наших болесника, највећи број тумора је био Т3 и Т4 категорији (~62%). Посматрајући заступљеност по стадијумима малигне болести запажена је заступљеност виших клиничких стадијума болести. Одређивањем стадијума малигне болести утврдили смо да је 78 од 101 (~78%) болесника у стадијуму 3 и 4 у моменту постављања дијагнозе, што значајно одређује и прогнозу ових болесника јер су терапијске могућности и резултати лечења у овим стадијумима ограничени. Терапију одређује више фактора, а међу најважније којима смо се и ми руководили у нашем раду убрајају се: локализација тумора, његова величина (Т), регионална проширеност (Н) и хистолошке особине тумора.

Патохистолошки преглед лимфних чворова, након дисекције врата која је учињена у болесника примарно хируршки лечених, показала је да су позитивни лимфни чворови (пН+) дијагностиковани у 36 од 62 (58%) болесника а у преосталих 26 болесника била је изражена реактивна хиперплазија. Највећи број тумора био је Т3 и Т4 категорије (~62%), палпабилне лимфне чворове имало је 68 од 101 (~68%) болесника, од тога обострано палпабилне лимфне чворове 10 од 68 (~15%) болесника. Најчешће захваћена је била субмандибуларна група 47% (регион I) и горња југуларна група 46% (регион II), у групи клинички позитивних лимфних чворова. Билатерални лимфни чворови такође су утврђени у субмандибуларној и горњој југуларној групи, што потврђује податке других аутора да су ове две групе доминантне у дренажи усне дупље. У лечењу карцинома усне дупље увек постоји индикација за дисекцију врата због великог потенцијала регионалног ширења, стога дисекција врата је саставни део лечења карцинома ове регије. Препоручљива је ПХ провера већег броја лимфних жлезда у дисектату врата. Хируршко лечење карцинома језика и пода усне дупље укључује и дисекцију врата. Велики број иностраних и домаћих аутора (1,4,7) препоручује *ex-tempore* проверу лимфних жлезда на врату. Уколико је клинички налаз на врату негативан, у случају позитивног *ex-tempore* ПХ налаза саветује се извођење радикалне дисекције врата, а у случају ПХ негативног налаза изводи се супраомохиодна или модификована радикална дисекција врата. Уколико је на обе стране врата позитиван налаз, радикална дисекција изводи се на страни веће туморске масе у усној дупљи. Систематизација категорије локалне и регионалне болести карцинома уста учињена је у сагласности са ТНМ класификацијом и преглед оперативног препарата карцинома и дисектата врата ради пТНМ класификације и тако треба поступати. Из свега наведеног мултидисциплинарни приступ је евидентан али и неопходан за правилан третман болесника са планоцелуларним карциномима усне дупље. Само описани приступ може да гарантује добре резултате терапије овог малигног обољења.

ЗАКЉУЧАК

Мултидисциплинаран приступ је неопходан за квалитетан третман болесника са планоцелуларним карциномом усне дупље. Највише болесника почиње лечење у одмаклој фази болести 78%. Клинички процењена Т категорија карцинома у односу на интраоперативну и патохистолошки проверену локалну проширеност (пТ) показује висок степен корелације 83%. Метастазе су најчешће дијагностиковане у ипсилатералним субмандибуларним (регион I) и горњим југуларним лимфним чворовима (регион II). Степен корелације за клиничку N и pN категорију је 57%.

У хируршком лечењу карцинома усне дупље треба комбиновати методе које обезбеђују приступ карциному, онколошки радикалан захват и примену реконструктивних метода.

ЛИТЕРАТУРА

- McGregor, I.A., McGregor, F.M.: *Cancer of the Face and Mouth*. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1986.
- Račić A.J., Čvorović Lj., Račić-Djoković A.: Local spread carcinomas of the mouth cavity; *Materia Medica*; 2009; 25(1); 9-14.
- Ridge, J.A., Hooks, M.A., Lee, R.W., Benner, S.E.: Head and neck tumors. In: Pazdur, R., Coia, L.R., Hoskins, W.J., Wagman, L.D.: *Cancer Management: A Multidisciplinary approach*. PRR, Huntington, NY, 1996, 432-467.
- Shah, J.P.: *Head and Neck Surgery*. London, Baltimore, Bogota, Boston, Buenos Aires, Carlsbad, Chicago, Madrid, Mexico City, Milan, Naples, New York, Philadelphia, St. Louis, Seoul, Singapore, Sydney, Taipei, Tokyo, Toronto, Wiesbaden, Mosby-Wolfe; 1996.
- Stošić-Divjak S., Djukić V., Petrović Z., Nešić V., Račić A.J., Tatić Z., Kanjuh V.: Possibility of the use of serological method for the determination of IGA antibody against early antigens of EPSTEIN-BARR virus as a marker of nasopharyngeal tumors; *Vojnosanit pregl* 2005 October; 62(10); 739-744.
- Racic A.J., Čolić M., Pracenje ucestalosti malignih tumora glave i vrata, prvi osnivački skup maksilofacijalnih hirurga Balkana i 12. kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije sa međunarodnim učešćem, pp 18, Beograd, 2008.
- Dimitrijević M., Bjelogrić G., Jeremić P., Racic A.J.: Recidivna bolest malignih tumora usne duplje; XI Kongres maksilofacijalnih hirurga Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Novi Sad, Zbornik sažetaka, 2004; 7.
- Wang, C.C.: *Cancer of the Oral Cavity*. In: Perez, C.A., Brady, L.W. (urednici): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Company Philadelphia; 1987, 529-545.
- Racic A.J., Čvorović Lj., Stošić-Divjak S., Čolić M. *Karcinomi kože glave i vrata: anatomske lokalizacije i patohistološki nalaz*; *Materia Medica* 2008; 24(2): 25-29.
- Stošić-Divjak S., Kanjuh V., Đukić V., Racic A.J., Nešić V., Basić D.: New viewpoint to histological classification of malignant epithelial tumors of nasopharynx; *Acta Chirurgica Yu* 2005; vol. LI; br.3; 616.321-006-091.8
- Gavric, M.: *Maxillofacial surgery (In Serbian)*. Draganic, Beograd, 1995.
- Al-Sarraf, M.: Head and neck cancer treatment: present status and future direction. In Panzet, B., Holland, J.F., Khayat, D., Weil, M. (urednici): *Cancer Treatment An update*. Springer Verlag, 1994.
- Brown, B., Barnes, L., Mazariegos J., Taylor, F., Johnson, J., Wagner, R.: Prognostic Factors in Mobile Tongue and Floor of Mouth Carcinoma. *Cancer*, 1989, 64, 1195-1202.
- Zupi, A., Califano, L., Maremonti, P., Longo, F., Ciccarelli, R., Soricelli, A.: Accuracy in the diagnosis of mandibular involvement by oral cancer. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*; 1996, 24, 281-284.
- Shingaki, S., Suzuki, I., Nakajima, T., Hayashi, T., Nakayama, H., Nakamura, M.: Computed tomographic evaluation of lymph node metastasis in head and neck carcinomas. *Journal of Cranio Maxillo-Facial Surgery*; 1995, 23, 133-137.
- Byers, R.M., Wolf, P.F., Ballantyne, A.J.: Rationale for elective modified Neck dissection. *Head & Neck Surgery*, 1988, 160-167.
- Müller, H., Slootweg P.J.: Mandibular Invasion by Oral Squamous Cell Carcinoma. *J. Cranio-Max.-Fac. Surg*; 1990, 18, 80-84.
- Leemans, C.R., Tiwari, R., Nauta, J.P., Snow, F.: Discontinuous vs In-Continuity Neck Dissection in Carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg*; 1991, 117, 1003-1006.
- Airoldi, M., Fazio M., Gandolio S., Ozzelo F., Pedani F.: Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth. *J. max.-fac. Surg*; 1985, 13, 111-115.
- Vujčić Z., Dimitrijević M., Krstić A., Racic A.J.: Terapija faringokutanih fistula kao jedne od najcesjih komplikacija laringektomiziranih, 1U; PP; 16. ORL kongres Jugoslavije sa međunarodnim učešćem; 42. ORL nedelja SL D, Beograd 2002.
- Hermanek, P., Sobin, L.H.: *TNM Classification of Malignant Tumours*, UICC International Union Against Cancer. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1987.
- Čvorović Lj., Milutinović Z., Strbac M., Pavicević, Lj. Racic A.J. Significance of ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration for the detection of laryngeal occult metastases; *Vojnosanit pregl* 2005 December; vol.62(No 12); 901-907
- Okamoto, M., Ozeki, S., Watanabe, T., Iida, Y., Tahiro, H.: Cervical Lymph Node Metastasis in Carcinoma of the Tongue. *J. Cranio-Max.-Fac. surg*; 1988, 16, 31-34.
- Ozeki, S., Tashiro, H., Okamoto, M., Matsushima, T.: Metastasis to the Lingual Lymph Node in Carcinoma of the Tongue. *J. max.-fac. Surg*; 1985, 13, 277-281.
- Racic A.J., Dimitrijević M., Đukić V.: The most often causes of odontogenic maxillary sinusitis; *Vojnosanit pregl* 2004; 61(6); 645-64830.
- Rankow, R.M.: *Surgery of Malignant Tumors of the Tongue and the Floor of the Mouth*. In: Naumann, H.H., (urednik): *Head and Neck Surgery. Volume 2, Face and Facial Skull*, Georg Thieme Publishers Stuttgart, 1980.
- Racic A.J., Janošević Lj., Stošić-Divjak S., Đukić V., Radulović R., Babić D., Janošević-Dotlić S.: Clinical study of pathway rising inflammatory diseases of the maxillary sinuses; *Acta Chirurgica Yu* 2004; vol. LI; br.1; 616.216.1-002-071