



PD 16275



003109479

COBISS

UNIVERSITET U BEOGRADU  
DIPLOMSKI FAKULTET

*Mr sci dr Milovan Dimitrijević*

UPOREDNA STUDIJA KLINIČKIH I PATOMORFOLOŠKIH  
KARAKTERISTIKA MALIGNIH TUMORA  
JEZIKA I PODA USNE DUPLJE

*DOKTORSKA DISERTACIJA*

*Mentor: Prof dr Borivoje Krejović*

BEOGRAD 1998





PA 16275



UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci dr Milovan Dimitrijević

UPOREDNA STUDIJA KLINIČKIH I PATOMORFOLOŠKIH  
KARAKTERISTIKA MALIGNIH TUMORA  
JEZIKA I PODA USNE DUPLJE



*DOKTORSKA DISERTACIJA*

Mentor: Prof dr Borivoje Krejović

BEOGRAD 1998

*Rad posvećujem svojoj porodici  
i roditeljima*



Doktorska disertacija je urađena u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu.



ZAHVALJUJEM SE:

Svojim saradnicima iz Instituta za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, koji su mi omogućili da rad na doktorskoj disertaciji uskladim sa svakodnevnim obavezama, pružajući mi veliku podršku i razumevanje.

Prof. dr Borivoju Krejoviću, rukovodiocu disertacije, koji me je od početka rada na disertaciji usmeravao u stručnom i naučnom radu na motivaciji, podršci, razumevanju i strpljenju.

Dr Slavku Vučićeviću za konsultacije, pomoć i podršku u praktičnoj izradi rada.

Vukelić Nikoli na tehničkoj obradi.

Saradnicima Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srbije i Republičkog zavoda za statistiku za pomoć u sakupljanju epidemioloških podataka.

Zahvaljujem se svojoj porodici na pažnji i razumevanju.



## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>ISTORIJSKI PODACI</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>OPŠTI DEO</b>	<b>10</b>
	3.1. EMBRIOLOGIJA	10
	3.2. HIRURŠKA ANATOMIJA	11
<b>4.</b>	<b>SLUZOKOŽA USNE DUPLJE</b>	<b>17</b>
<b>5.</b>	<b>FUNKCIJE USNE DUPLJE</b>	<b>18</b>
<b>6.</b>	<b>LIMFNI SISTEM GLAVE I VRATA</b>	<b>18</b>
	6.1. LIMFNI ČVOROVI	18
	6.2. FUNKCIJA LIMFNIH ČVOROVA	19
	6.3. TOPOGRAFSKA ANATOMIJA LIMFNOG SISTEMA GLAVE I VRATA	19
	6.4. ULOGA LIMFNOG SISTEMA	22
<b>7.</b>	<b>KARCINOM JEZIKA I PODA USNE DUPLJE</b>	<b>23</b>
	7.1. EPIDEMIOLOGIJA	24
	7.2. ETIOLOGIJA	26
	7.3. KLINIČKA SLIKA KARCINOMA JEZIKA I PODA USNE DUPLJE	26
	7.4. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE	39
	7.5. KLASIFIKACIJA KARCINOMA USNE DUPLJE	42
	7.6. LEČENJE KARCINOMA USNE DUPLJE	43
	7.7. PROGNOZA	60
<b>8.</b>	<b>CILJ</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>MATERIJAL I METODE</b>	<b>64</b>
	9.1. MATERIJAL	64
	9.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	67
<b>10.</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>69</b>
	10.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA USNE DUPLJE U SRBIJI	70
	10.2. KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA KARCINOMOM JEZIKA I PODA USNE DUPLJE	74
	10.3. RASPODELA PO TNM KLASIFIKACIJI, PH GRADUSU I LOKALIZACIJI	93
	10.4. TERAPIJA KARCINOMA JEZIKA I PODA USNE DUPLJE	107
	10.5. REZULTATI LEČENJA	130
<b>11.</b>	<b>DISKUSIJA</b>	<b>146</b>
<b>12.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>157</b>
<b>13.</b>	<b>PRILOZI</b>	<b>161</b>
<b>14.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>162</b>



*"Mi i ne znamo kolike snage i kakve sve mogućnosti krije u sebi svako živo stvorenje. I ne slutimo šta sve umemo. Budemo i prođemo, a ne saznamo šta smo sve mogli biti i učiniti."*

*Ivo Andrić*

## UVOD

Maligna transformacija je proces u toku koga od zdrave ćelije nastaju ćelije raka serijom alteracija i potom njihovog nekontrolisanog bujanja. Transformacija je nasledna promena, što znači da su svi potomci transformisane ćelije sličnih osobina, ali i sa specifičnim antigenskim karakteristikama. Proces transformacije nastaje, ili spontano slučajnom mutacijom, ili preuređivanjem gena, ili indukcijom hemijskim, fizičkim ili virusnim karcinogenima.

Rak ili neoplazma je zajednički naziv za bolesti od kojih se svaka manifestuje na sebi svojstven način i zahteva specifično lečenje. Karcinomi su solidni tumori i nastaju iz tkiva ektodermalnog i endodermalnog porekla, kao što su koža, sluznice, žlezde i nervno tkivo. Od svih malignih oboljenja karcinomi su zastupljeni sa 85,3% (Boranić, 1975). Tumorsko tkivo buja na račun zdravog tkiva i zbog toga dolazi do opšte slabosti i mršavljenja obolelog organizma i kaheksije. Kaheksija posebno prati bolesnike sa karcinomom usne duplje usled otežane konzumacije hrane, što je uz infekciju i krvavljenje najčešći uzrok slabljenja funkcije vitalnih organa i smrtnog ishoda.

Rasprostranjenost raka u ljudi je u velikom i neprekidnom porastu. Porast stope za tumore glave i vrata za period 1975-1995 godina je 77%, na teritoriji Srbije (Republički zavod za statistiku, 1996). Prema današnjim podacima u zemljama sa visokim životnim standardom gotovo svaki peti čovek umire od raka (Padovan, 1987). Etiologija i patogeneza maligne bolesti nisu još uvek u potpunosti rasvetljeni. Danas se savremene teorije o

uzrocima maligne transformacije temelje na principima genetike, bilo da kao polaznu tačku uzimaju promene u DNA šifri ćelije, u RNA transkripciji ili translaciji, u genetskom kontrolnom sistemu, u imunološkoj teoriji klonalne selekcije i u hipotezi koja se temelji na invazivnim osobinama malignosti. Nijedna od ovih teorija u celosti ne objašnjava principe neoplastičke transformacije, ali su najprikladnija osnova za razumevanje patogeneze neoplastičkih promena (Greenberg, 1987). Rezultati tih proučavanja jasno upućuju na to da rak nije jedna bolest s jednim uzrokom, nego da je kompleksna bolest koja može biti uzrokovana velikim brojem činilaca.

Uspeh moderne terapije zasnovane na hirurgiji, radioterapiji i hemioterapiji, zavisi od momenta postavljanja dijagnoze i prirode bolesti. U proseku, računa se da u savremeno opremljenim centrima i uz adekvatnu terapiju, blizu 50% obolelih od malignoma koji su otkriveni na vreme, preživi 5 godina i više. Naučna istraživanja usmerena su prema boljem upoznavanju uzroka raka, poboljšanju lečenja raspoloživim sredstvima i iznalaženju novih načina.

Karcinomi usne duplje predstavljaju značajan onkološki problem zbog velikog mortaliteta, uprkos primenjenim metodama lečenja. Maligni tumori usne duplje na osnovu nepotpunih podataka predstavljaju 1,2% svih malignih tumora, odnosno 16% tumora glave i vrata na prostoru bivše Jugoslavije, 1975g. (Krajina, 1983). Iz izvora Republičkog zavoda za statistiku, za tumore glave i vrata, standardizovana stopa za 1995. godinu je 16,8% sa učešćem od 1,6% u ukupnom mortalitetu i 9,9% u mortalitetu od malignih bolesti. Prema podacima iz literature karcinomi usne duplje su zastupljeni su od 1 do 5% od svih malignih tumora koji se javljaju u ljudskom organizmu (McGregor, 1986, Kornbult, 1987, Ariyan, 1990, Jovanović, 1993, Ridge, 1996, Shah, 1996). Na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju u Beogradu, u periodu od 1970. do 1979. godine, od ukupnog broja malignih tumora glave i vrata lečenih 8,9% bili su maligni tumori usne duplje, sa tendencijom neprekidnog rasta u posmatranom periodu (Stojičić i sar., 1984). Jezik i pod usne duplje su najčešće zahvaćeni tumorom u odnosu na druge lokalizacije usne duplje. Planocelularni karcinom je patohistološki tip koji je zastupljen u preko 90% tumora usne duplje (McGregor, 1986, Kornbult, 1987, Jovanović, 1993). Tumori ove lokalizacije veoma brzo i infiltrativno rastu, tako da se većina bolesnika javlja hirurgu u uznapređevaloj fazi bolesti (T3-4), često i rano metastaziraju u regionalne limfne čvorove (35-70%) (McGregor, 1986, Batsakis, 1987).

U poslednjim decenijama, velika pažnja posvećena je preventivi i multidisciplinarnom terapijskom pristupu. Ovi programi posvećuju pažnju informisanju o rizicima konzumiranja alkoholnih pića i duvana i njihovoj povezanosti u nastanku karcinoma gornjih aerodigestivnih puteva. U terapijskom pogledu, formirani su interdisciplinarni timovi koje sačinjavaju

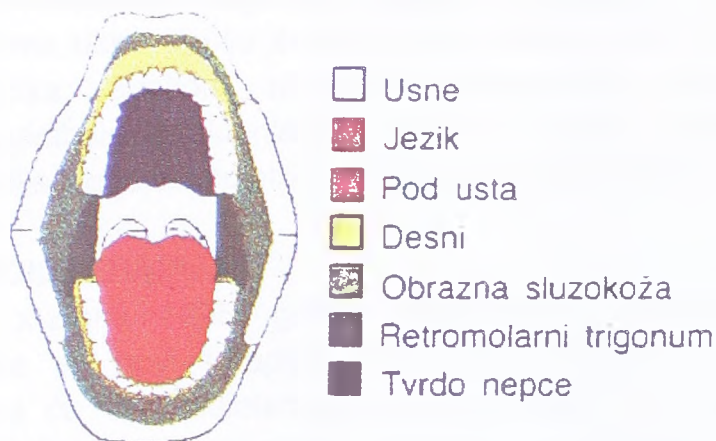




hirurzi, radioterapeuti, hemoterapeuti, stomatolozi, protetičari, logopedi i socijalni radnici.

Maligni tumori usne duplje su veliki terapijski izazov, zahtevaju metode koje obezbeđuju istovremeno onkološku radikalnost i funkcionalnost. Uvođenjem rekonstruktivne hirurgije ovi uslovi su ispunjeni i zahtevaju prethodno precizno utvrđivanje lokalne i regionalne proširenosti.

Karcinomi usne duplje su u terapijskom smislu hirurški problem. Radioterapija ima značaj u asocijaciji sa hirurgijom, u planiranoj postoperacijskoj primeni. Polihemioterapija, imunoterapija, kao i drugi vidovi terapije su adjuvantni. Zbog svega navedenog, smatramo da najbolji način lečenja "nije ni sama hirurgija, ni sama radioterapija, ni kombinacija ovih terapija, već ono lečenje koje procenjeno petogodišnjim preživljavanjem najviše odgovara kriterijumima koji daju maksimum nade za ozdravljenje uz maksimum respektovanja funkcija organa". (citat Krejović, 1981).



Anatomske subregione u usnoj duplji

## 2. ISTORIJSKI PODACI

### 2.1. HIRURGIJA

Savremena hirurgija započeta je 1846. godine primenom opšte anestezije kada je W. Morton primenio etar, dok je J.C. Warren ligirao vaskularni tumor na vratu pacijenta (Ariyan, 1990, citirano od Absolon, Rogers, i Aust, 1962). Krajem devetnaestog veka, hirurška terapija bila je usmerena na uklanjanje primarnog tumora, da bi kasnije razumevanjem prirode bolesti bili uključeni i regionalni limfonodusi, zalaganjem Kochera, (1880). Pionirski rad hirurga bio je praćen visokim morbiditetom i mortalitetom usled infekcija rana, plućnih komplikacija i hipovolemijskog šoka, što nije zaustavilo dalji razvoj, naprotiv, Whitehead (1891) referiše rezultate 100 totalnih glosektomija, jednu godinu preživelo je 26 pacijenata. Crile, (1903) opisuje prednosti endotrahealne anestezije i 1906. godine predlaže radikalnu blok disekciju vrata za uklanjanje limfnih čvorova vrata, usled zapažanja da pacijenti sa karcinomima u predelu glave i vrata umiru češće od regionalnih metastaza nego od udaljenih metastaza. Osnove agresivnog pristupa tumorima usne duplje saopštio je i Butlin, (1909) prikazao je lečenje karcinoma jezika, širokom ekscizijom primarnog tumora, segmentnom resekcijom mandibule i uklanjanjem limfnih nodusa gornjeg dela limfnog lanca vrata radije nego kompletnom radikalnom disekcijom.

### 2.2. RADIOTERAPIJA

Otkriće x-zraka 1895. godine (Röntgen), i radijuma 1898. godine (Curies), uvode se novi terapijski modaliteti u tretiranju malignih tumora. Smatralo se da će se radioterapija bolje tolerisati i da će se izbeći rizik i mutilirajući efekti hirurške terapije. Radijum je primarno aplikovan u vidu zračne terapije, a kasnije su uvedeni radijumski intersticijalni implantati. Strandqvist je 1944. godine definisao odnos vremena i doze aplikovanog zračenja (Ariyan i Chicarilli, 1990), kasnije su Orton i Ellis (1973) definisali TDF faktor (time, dose, fraction). Veliku promenu u radioterapijskom pristupu označila je primena supervoltažne terapije od 1950. godine (Spiessel, 1982).

Zavod za radioterapiju u Beogradu otvoren je 1932. godine. Prvi šef bio je Aleksandar Lukić, učenik Irene Kiri, zavod je posedovao 0,5g radijuma. U Beogradu je 1960. godine počeo je sa radom prvi telekobalt uređaj, a 1970. godine otpočeo je sa radom betatron. Savremeni aparati potisnuli su radijum iz kliničke prakse, danas se primenjuju izotopi Co-60, Cz-137, Ir-192 i megavoltažni radioterapijski uređaji.



### 2.3. HEMIOTERAPIJA

Sullivan, (1971) je referisao o kliničkoj upotrebi metotreksata za karcinome glave i vrata i ovaj agens je postao standard prema kome su mereni svi ostali agensi. Sprovedena su mnogobrojna istraživanja koja određuju ulogu hemioterapije pre hirurške ili radioterapije, ali dobijeni rezultati su kontradiktorni (Schuller, 1983, Scheetz, 1984).

Napredak anestezije, novi agensi i uvođenje endotrahealne intubacije, formiranje rezervi krvi, i razvoj antibiotika doveli su do značajnog smanjivanja operativnog morbiditeta i mortaliteta, nakon resekcija malignoma u području glave i vrata. Razvoj rekonstruktivne hirurgije u toku i nakon drugog svetskog rata, zbrinjavanju posttraumatskih defekata i deformiteta, obezbedio je značajno iskustvo za rekonstrukciju forme i funkcije u bolesnika sa malignim tumorima nakon ekstenzivnih hirurških resekcija.

## 3. OPŠTI DEO

Usna duplja je početni deo organa za varenje, koji služi za žvakanje, pri prvom aktu gutanja, pri fonaciji, pri sisanju i u njoj je smešteno čulo ukusa. Prostire se od spoja kože i vermilion usana do zamišljene vertikalne ravni, koja se prostire od spoja tvrdog i mekog nepca do papila cirkumvalata jezika. Ovaj region uključuje vermilion usana, bukalnu mukozu, gornje i donje alveolarne grebene, retromolarni prostor, pod usne duplje, tvrdo nepce i prednje dve trećine jezika – mobilni deo (oralni deo-od papila cirkumvalata do vrha).

### 3.1 EMBRIOLOGIJA

U embriološkom pogledu usna duplja je dvojakog porekla. Veći deo usne duplje razvija se iz usne jamice-stomodeum (ektoderm), a manji deo iz kranijalnog dela prednjeg creva (endoderm); na taj način nastaje u trećoj nedelji embrionalnog razvoja primarna usna duplja. Donji deo otvora stomodeuma formira prvi (mandibularni) luk koji učestvuje u formiranju donje vilice i poda usne duplje. Krajem drugog meseca izrastaju iz lateralnih strana primarne usne duplje prema medijalnoj liniji, nepčani nastavci. Kada se oni spoje među sobom, i sa nosnom pregradom, s jedne strane, i sa primitivnim nepcem, s druge strane, nastaje definitivno nepce, koje deli primarnu usnu duplju na dva dela, ventralni-definitivna usna duplje i dorzalni – veći deo definitivne nosne duplje (Šljivić, 1973, Crelin, 1976, Williams i sar., 1989).

Najveća pojedinačna struktura, jezik, razvija se u dnu primarne usne duplje iz više delova. Prvu osnovu jezika čini neparna kvržica (tuberculum linguale impar), koja leži između ventralnog kraja prvog i drugog škržnog luka. Prema ovoj kvržici priključuju se s prednjih i lateralnih strana još dve

kvržice (*tubercula lingualia lateralia*). Kad one srastu s neparnom kvržicom nastaje jedinstvena osnova iz koje se razvijaju prednje dve trećine jezika (*corpus i apex linguae*). Koren jezika (*radix linguae*) razvija se iz posebne osnove (*copula*), koja leži neposredno iza neparne kvržice i proteže se od drugog do četvrtog škržnog luka.

Složen karakter jezika se ogleda i u njegovoj inervaciji. Sluzokoža jezika genetski pripada prvom, drugom, trećem i četvrtom škržnom luku i zbog toga u njenoj inervaciji učestvuju živci navedenih škržnih lukova: n. *trigeminus* (n. *lingualis*), n. *facialis*, (*chorda tympani*), n. *glossopharyngeus* i n. *vagus* (n. *laryngeus superior*). Jezik je prekriven ektodermom mandibularnog luka do mesta koje odgovara sulkus terminalisu odraslog jezika, a prema farinksu, endodermom. Epitel jezika je u početku jednoslojan, a kasnije višeslojan. *Papillae vallatae* i *papillae foliatae* nastaju prve u vezi s urastanjem nervnih vlakana, koja indukuju njihov razvitak (n. *glossopharyngeus*). Potom slede *papillae fungiformes* pod uticajem urastanja n. *facijalisa*. *Papillae filiformes* nastaju najkasnije, urastanjem vezivnih papila u epitel. Žlezde u jeziku nastaju u toku drugog i trećeg meseca fetalnog života, a limfno tkivo na korenu jezika tek u osmom fetalnom mesecu. Mišići jezika nastaju od okcipitalnih miotoma (mezoderm) i inerviše ih n. *hypoglossus* (Crelin, 1976, Williams i sar., 1989).

Jezik je u početku položen visoko u primarnoj usnoj šupljini, a svoj definitivan položaj zauzima tek nakon formiranja nepca, Jezik novorođenčeta razlikuje kvalitativno i donekle kvantitativno četiri osnovna ukusa.

## 3.2. HIRURŠKA ANATOMIJA

### 3.2.1. JEZIK

Jezik je mišićni organ sa funkcijom žvakanja, gutanja, sisanja, govora i ukusa, smešten delom u usnoj duplji i delom u ždreću. Mišići jezika pripajaju se na donjoj vilici, hioidnoj kosti, stiloidnom nastavku, mekom nepcu i ždreću. On se sastoji od dva dela: oralnog i faringealnog-koren jezika. Dupliranje mišića, krvnih sudova, limfatika i nerava osigurava da gubitak funkcije ili strukture jedne strane nije praćen potpunim gubitkom funkcije (McGregor, 1986).

S obzirom na njegovu pokretljivost, na jeziku se razlikuju dva dela: pokretni deo i nepokretni deo koji odgovara pripojnoj površini njegovih mišića na prethodno pomenutom skeletu. Pokretni deo jezika se deli, s obzirom na pravac ravni u kojoj je postavljen na: prednji-horizontalni, koji sačinjavaju prednje dve trećine i zadnji-uspravni deo, (*radix linguae*) koji predstavlja uspravnu zadnju trećinu jezika. Koren jezika je spojen sa hioidnom kosti i donjom vilicom i između njih sa donje strane je u kontaktu sa geniohioidnim i milohioidnim mišićima.

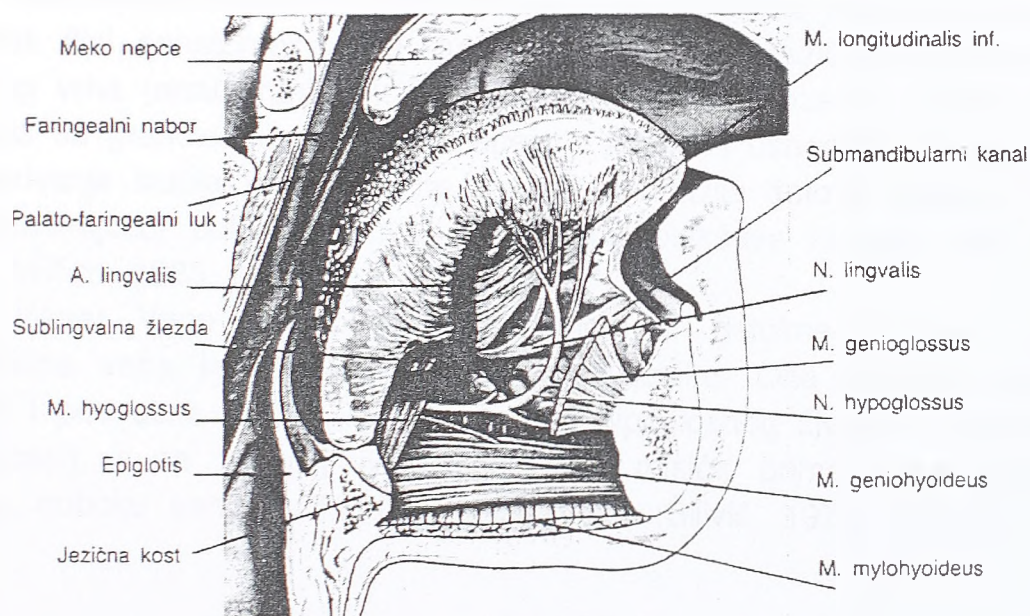




Na horizontalnom delu jezika zapažaju se: *Dorsum linguae*, gornja strana, konveksnog je oblika i u odnosu je sa tvrdim i prednjim delom mekog nepca, pruža se od vrha jezika do završnog žleba. Duž srednje linije je udubljena u srednji jezični žleb (*sulcus medianus linguae*) kojim neprekidno otiče saliva ka ždrelu. Na sluzokoži dorzuma nalaze se jezične papile; *Sulcus terminalis*, u obliku slova "V" koji označava granicu između horizontalnog oralnog dela (prednje dve trećine) i uspravnog faringealnog dela (zadnja trećina); *Apex linguae*, zaobljeni prednji kraj jezika; *Corpus linguae*, telo koje je pozadi jasno odeljeno terminalnim žljebom od korena, napred se se produžuje u apeks; *Facies inferior linguae*, donja strana jezika, odgovara donjoj strani vrha i prednjeg dela tela; *Margo linguae*, bočne ivice ograničavaju lateralno telo i vrh jezika. (Šljivić, 1973, Williams i sar., 1989).

### Fibrozni skelet jezika

Vezivno tkivni skelet jezika sačinjavaju: aponeuroza, vezivna pregrada i vezivno tkivo koje obavija snopove mišićnih vlakana. 1. Jezična aponeuroza (*aponeurosis linguae*) pokriva gornju stranu mišićnog sloja jezika u oblasti njegovog vrha i tela. Čvrsto je spojena sa dubokim slojem sluzokože i uzrok je nepokretnosti sluzokože na gornjoj strani tela; 2. Jezična pregrada (*septum linguae*), nepotpuna uzdužna pregrada u sagitalnoj ravni duž srednje linije jezika, sastavljena od zbijenog veziva, koja deli muskulaturu jezika na dve simetrične polovine. Postojanje mišića, krvnih, limfnih sudova, kao i nerava sa obe strane, ne uslovljava potpuni gubitak njene funkcije ni u slučajevima potpunog uklanjanja polovine, čak i dela suprotne strane ( Lotrić i Jovanović, 1983, McGregor, 1986); 3. Jezično-podjezična opna predstavlja podsluzokožno vezivno tkivo korena jezika.



### **Mišići jezika**

Jezik je mišićni organ, koji sačinjavaju pet parnih i dva neparna mišića, ukupan broj iznosi 12. Mišići jezika se mogu podeliti prema svome početnom pripoju na spoljašnje i unutrašnje.

Spoljašnji mišići jezika sa pripojem na visceralnom skeletu (mandibula, hioidna kost, stiloidni nastavak): bradno-jezični mišić (m. genioglossus), podjezično-jezični (m. hyoglossus), stiloglosni mišić (m. styloglossus), pokreću jezik (McGregor, 1986).

Spoljašnji mišići sa pripojem na susednim organima (nepce, ždrelo), jedini mišići koji nisu inervisani hipoglosnim živcem (XII), već živčanim vlaknima glosofaringealnog živca (IX) i vagusa (X), preko ždrelnog živčanog spleta (plexus pharyngeus): nepčano-jezični (m. palatoglossus), jezično-ždrelni (m. glossopharyngeus).

Unutrašnji mišići jezika se pripajaju na fibroznom skeletu jezika: gornji uzdužni (m. longitudinalis superior), donji uzdužni (m. longitudinalis inferior), poprečni mišić jezika (m. transversus linguae) i uspravni mišić jezika (m. verticalis linguae), odgovorni su za promene oblika jezika (Rohen, 1984, Williams i sar., 1989).

### **Krvni sudovi jezika**

**Arterije:** Vaskularizacija potiče od jezične arterije (a. lingualis), njenih pobočnih dorzalnih grana (rr. dorsales linguae), glavne završne grane duboke arterije jezika (a. profunda linguae) i slabije završne grane podjezične arterije (a. sublingualis). Dorzalne arterije ishranjuju sluzokožu korena jezika i jezični krajnik, dok duboka arterija jezika, vaskularizuje celo telo i vrh jezika; podjezična arterija vaskularizuje pre svega podjezični predeo, a samom jeziku daje 2-3 grančice neznatnog kalibra.

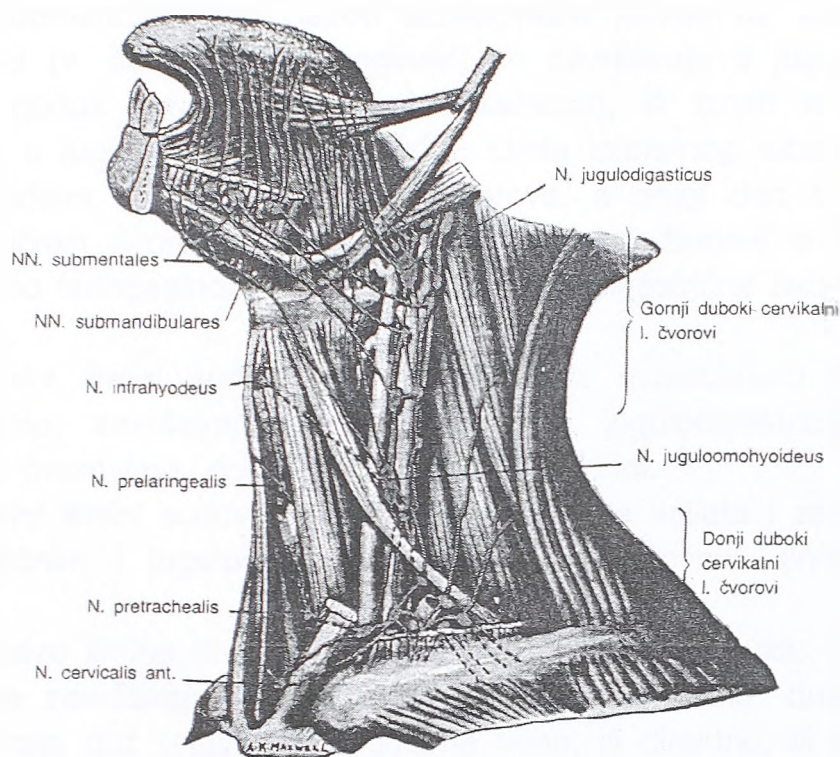
Anastomoze između arterija desne i leve polovine jezika su vrlo slabe. Izuzetak čini anastomoza obe duboke arterije kroz jezičnu pregradu ispod jezičnog vrha (arcus raninus). Znatno slabije anastomoze su između arterije lingualis sa grančicama ushodne nepčane arterije i ushodne ždrelna arterije. Podvezivanje stabla jedne jezične arterije obustavlja gotovo potpuno krvotok u odgovarajućoj polovini jezika, što znatno olakšava hirurški rad, (Šljivić, 1973, Million, 1985, Williams i sar., 1989).

**Vene:** Vene jezika prate uglavnom tri istoimene grane arterije. Podjezična vena je najjača od svih vena jezika. Ona napušta istoimenu arteriju i pod usne duplje, ide potom duž hipoglosnog živca (v. comitans n. hypoglossi), i na zadnjoj ivici hipoglosnog mišića prima vene neznatnog kalibra, duboku venu jezika i dorzalne vene (Šljivić, 1973, Williams i sar., 1989).



## Limfni sudovi jezika

Poznavanje limfnih sudova jezika i regionalnih limfnih čvorova, u kojima se ovi sudovi završavaju od velikog je praktičnog značaja, jer oni predstavljaju puteve lokalnog i regionalnog širenja karcinoma jezika. Usna duplja ima veoma bogatu mrežu limfnih kapilara, što doprinosi ranom metastaziranju karcinoma ove regije (Million, 1985). Limfni sudovi jezika prate uglavnom tri arterijske grane jezika, jedan deo ovih sudova je ukršten i napuštajući odgovarajuću arteriju, prelazi na suprotnu stranu, tako da se metastaze pojavljuju i na suprotnoj strani vrata u odnosu na primarnu lokalizaciju; o ovome se mora voditi računa u toku onkološkog tretmana karcinoma jezika (McGregor i McGregor, 1986). Komunikacija između limfnih sudova tela i korena jezika je slaba, s obzirom na različito embrionalno poreklo, nasuprot tesnoj vezi između limfnih sudova jezika i poda usne duplje, (Šljivić, 19773, Williams i sar., 1989).



U epitelu se ne nalaze limfni kapilari; tumorske ćelije moraju penetrirati laminu propriu da bi prodrle u limfne kapilare (Million, 1985). Mišići i masno tkivo se ne odlikuju tako bogatom mrežom limfnih kapilara kao sluzokoža, a kost donje vilice i periost se odlikuju još oskudnijom mrežom kapilara (Million, 1985).

Limfatički pleksus u lingvalnoj mukozi je u kontinuitetu sa intramuskularnim pleksusom. Limfni kapilari su nežne, tubularne građe, do 100 milimikrona u prečniku, obloženi jednoslojnim, ljuspastim, endotelnim ćelijama, okruženim kolagenim vlaknima. Endotelne ćelije nemaju bazalnu membranu, ili je slabo razvijena, što može da olakša prodor malignih ćelija u

limfne kapilare, kao i njihovo napuštanje. Limfni kapilari mogu da se regenerišu proliferacijom endotela od preostalih vitalnih limfatika što može da bude jedan od razloga recidiva nakon operacije. Iz kapilara limfa otiče u veće sabirne sudove, čija je struktura slična strukturi venskog zida; pre nego što dospe u krvotok, limfa mora da prođe bar kroz jedan limfni čvor. Prednji lingvalni region se drenira u marginalne i centralne sudove, a iza papilla vallata, u dorzalne limfne sudove (McGregor, 1986, Williams i sar., 1989).

*Marginalni sudovi* od vrha jezika i frenuluma započinju submukozno i probijaju milohioidni mišić i dolaze u submentalne limfne čvorove (Nodi lymphatici submentales), ili se spuštaju do juguloomohioidnog čvora (nodus lymphaticus juguloomohyoideus). Sudovi iz pleksusa, sa jedne strane mogu proći ispod frenuluma, da bi se završili u kontralateralnim čvorovima; takođe, eferentni sudovi submentalnih čvorova mogu se završavati obostrano. Sudovi iznad sublingvalne žlezde ulivaju se u submandibularne limfne čvorove (nodi lymphatici submandibulares), ispod sublingvalne žlezde uz venu pratilju n. hypoglossusa (v. comitans n.hypoglossi) se završavaju u jugulodigastričnim čvorovima (nodus lymphaticus jugulodigasticus), ili iznad ili ispod tetive digastrikusa, u juguloomohioidnom čvoru. Limfa lateralnog ruba jezika prolazi kroz milohioideus u submandibularne čvorove, a drugi deo se završava u jugulodigastričnim čvorovima, ili juguloomohioidnim. Sudovi iz zadnjeg dela ruba jezika po faringealnom zidu dolaze u jugulodigastrične čvorove (Williams i sar., 1989).

*Centralni limfni sudovi* koji prolaze kroz muskulaturu jezika prateći lingvalne vene, završavaju se pre svega u jugulodigastričnim i juguloomohioidnim čvorovima, delom i u submandibularnim.

*Dorzalni limfni sudovi* dreniraju region papilla vallata i završavaju se u jugulodigastričnim i juguloomohioidnim limfnim čvorovima (Williams i sar., 1989).

Bogatstvo limfne drenaže jezika uvek treba imati u vidu, i da se limfni sudovi jezika završavaju u regionalnim limfnim čvorovima: dubokim limfnim čvorovima vrata duž unutrašnje jugularne vene, ili direktno, ili preko podviličnih limfnih čvorova, podbradnih limfnih čvorova, ili nestalnih jezičnih čvorova.

Osim dominantne homolateralne drenaže važna je i kontralateralna drenaža usne duplje, sa dva posebna aspekta ove manifestacije: lokalizacija i učestalost kontralateralnih metastaza. Učestalost kontralateralnih, odnosno bilateralnih metastaza je veća je kod karcinoma poda usne duplje nego kod karcinoma jezika zapazio je Ballantyne, (1982).

### **Živci jezika**

Obe polovine jezika su nezavisno inervisane. Motorni živac koji služi za inervaciju svih mišića jezika je hipoglosni živac (n. hypoglossus), izuzev palatoglosnog i glosofaringealnog mišića koji su inervisani pleksusom



faringeusom (plexus pharyngeus). Senzitivna inervacija sluzokože tela jezika od apeksa do sulkusa terminalisa potiče od lingvalnog živca (n.lingualis): predeo iza sulkusa je inervisan glosofaringealnim živcem (n. glossopharyngeus) (Million, 1985, McGregor, 1986). Sluzokoža baze jezika u predelu epiglotečnih jamica inervisana je preko grane vagusa (n. vagus), gornjeg laringealnog živca (n.laryngeus superior). Čulni-gustatorni živci jezika su n.facijalis i glosofaringealni živac (Šljivić, 1973, Lotrić i Jovanović, 1983).

### 3.2.2. POD USNE DUPLJE

Slobodni prostor između donje vilice i jezika naziva se pod usne duplje. Pokriven je donjom stranom pokretnog dela jezika i prostire se od desni unazad do trećeg molara i do sluzokožnog nabora arkusa palatoglosusa koji prelazi na jezik (McGregor, 1986).

Sluzokoža podjezičnog predela prelazi napred i bočno u sluzokožu desni, a pozadi na donju stranu slobodnog dela tela jezika. Sluzokoža poda usta je veoma labavo povezana sa okolnim tkivom. Mišićni deo poda usta (diafragma oris) sačinjavaju pre svega milohoidni mišići (mm. mylohyoideus), od milohoidnog grebena mandibule i pozadi do nivoa trećeg molara, a u prednjem delu genioglosni (mm. genioglossus) i geniohoidni mišići (mm. geniohyoideus) (Million, 1985). U zadnjem delu usne duplje nalazi se podvilična pljuvačna žlezda, sa izvodnim kanalom (ductus Whartoniani) dužine oko 5cm, koji se završava sluzokožnim bradavicama (caruncula sublingualis) koje leže s obe strane donjeg kraja jezičnog frenuluma (frenulum linguae); takođe, se završava u predelu karunkule i glavni izvodni kanal sublingvalne pljuvačne žlezde (ductus sublingualis major - Bartholini). U prednjem delu poda usne duplje nalaze se sublingvalne pljuvačne žlezde (gl.salivares sulingvales), razdvojene parnim mišićima, genioglosnim i geniohoidnim, iznad kojih se nalazi sluzokožni nabor (plica sublingualis), duž njih se otvaraju i mali podjezični kanali (ducti sublingualis minores) kojih ima 12 do 15 (Šljivić, 1973, Lotrić i Jovanović, 1983, Million, 1985, Williams i sar., 1989).

U predelu usne duplje nalaze se i podjezična arterija (a.sublingualis) i istoimena vena, kao i limfni sudovi; takođe, nalaze se i jezični (n. lingualis) i hipoglosni živac (n. hypoglossus) (Šljivić, 1973, Lotrić i Jovanović, 1983, Williams i sar., 1989).

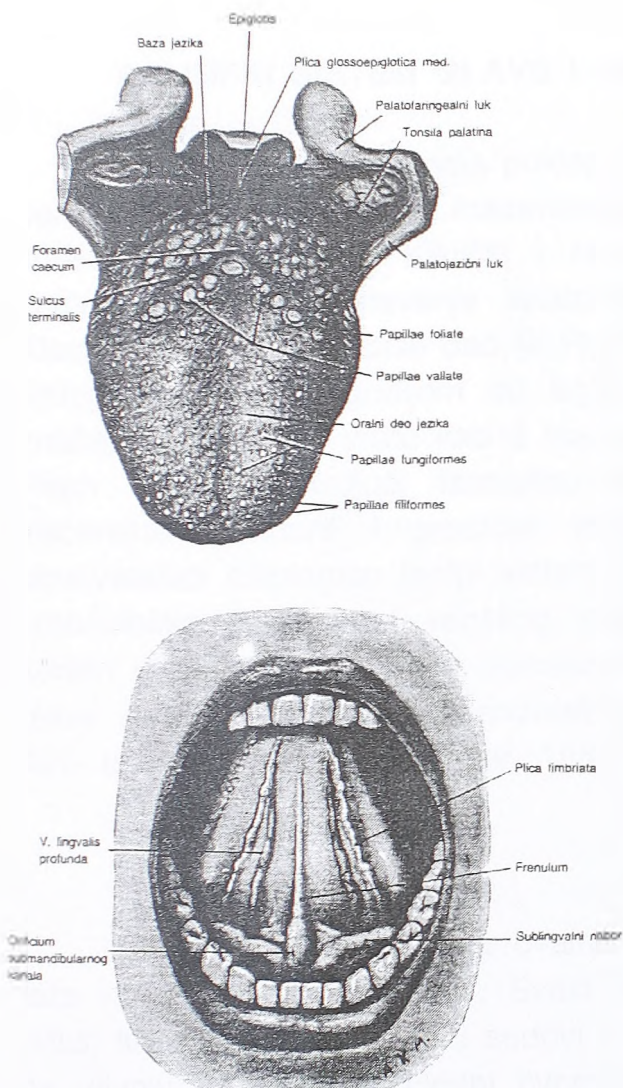
Prednji deo poda usne duplje drenira se u donje čvorove gornjeg dela duboke cervikalne grupe ili direktno, ili preko submentalnih čvorova. Limfni sudovi preostalog dela poda usne duplje se dreniraju u submandibularne limfne čvorove i gornje duboke limfne čvorove (Williams i sar., 1989).



#### 4. SLUZOKOŽA USNE DUPLJE

Usnu duplju oblaže dosta debela i krvnim sudovima bogata sluzokoža, sastavljena od pločastoslojevitog epitela i krzna, potpornog sloja veziva, bogatog kolagenom (lamina propriae mucosae), koji su odvojeni bazalnom membranom (McGregor, 1986, Wang, 1987). Debljina epitela koji se nalazi u procesu stalne deskvamacije i obnavljanja, varira od 200 do 500 mikrona. Sluzokoža tela jezika je deblja od sluzokože korena. Epitel varira od nekeratinizirajućeg (pod usta, ventralna strana jezika, meko nepce, bukalni predeo), parakeratinizirajućeg, ortokeratinizirajućeg (desni) do potpuno keratiniziranog na dorzumu jezika (McGregor, 1986, Williams i sar., 1989). Lamina propria obilnije je razvijena na mestima koja su dobro pokretna (donji deo jezika, obrazi), na dorzumu jezika je izdignuta u visoke papile, u kojima se nalaze krvni sudovi i nervna vlakna. Submukoza je razvijenija na onim mestima usne duplje gde sluzokoža ima mekanu podlogu, na dorzalnoj strani jezika je praktično nema. (Duančić, 1978, Popović i Đorđević 1984, McGregor, 1986).

Sluzokoža jezika na dorzumu je sa brojnim i golim okom vidljivim izbočenjima koja se nazivaju jezične papile (papillae linguales) i dele se po svome obliku na: 1. opšenične (p.vallatae), 2. pečurkaste (p.fungiformes), 3. listaste (p.foliate), 4. končaste (p.foliformes), 5. kupaste (p.conicae). Prve tri vrste su gustativne, dok su končaste i kupaste za prijem utisaka površnog senzibiliteta. Sluzokoža na korenu jezika bitno se razlikuje od sluzokože dorzuma, na njoj nema jezičnih papila, ali na njoj ima makroskopskih izbočenja, koja potiču od jezičnih folikula (združeni limfni čvorići). Žlezde jezika (glandule linguales) leže jednim delom u vezivnom tkivu sluzokože, a delom u površnim mišićima jezika. Po svom sastavu mogu biti serozne, mukozne i mešovite (Šljivić, 1973, Duančić, 1978, Popović i Đorđević 1984, McGregor, 1986).



## 5. FUNKCIJA USNE DUPLJE

Usna duplja je povezana sa vitalnim funkcijama disanja i gutanja. Funkcija govora kao najmlađa funkcija kojom je čovek ovladao, je tesno povezana sa usnom dupljom.

Disanje je prva vitalna funkcija kojom započinje život novorođenčeta. Ova funkcija se mora obavljati simultano, i u toku ishrane - sisanja, disanje se smenjuje sa gutanjem. Funkcija usne duplje u ishrani obuhvata dojenje (lactatio), žvakanje (masticatio) i gutanje (deglutitio). Sve strukture usne duplje učestvuju u formiranju zalogaja i njegovom transportu prema ždreću. U ovoj funkciji jezik ima značajnu ulogu kako u formiranju zalogaja i posebno u zatvaranju usne duplje u toku gutanja (glosovelarni ventil) Washio, (1973) Za jezik su vezane i gustativne senzacije i oticanje salive. Govor i formiranje glasova su po kontrolom moždane kore, a u efektornim organima aktivno učestvuju i organi usne duplje, posebno jezik. Sve aktivnosti jezika vezane su za prednji mobilni deo (McGregor, 1986).

## 6. LIMFNI SISTEM GLAVE I VRATA

Otkriće limfnog sistema poklapa se sa otkrićem krvotoka. Aselli (1622) opisuje mlečne sudove u mezenterijumu psa, a već Bartholini (1653) prvi koristi izraz "limfatici". Klinički i hirurški aspekti karcinoma glave i vrata zahtevaju dobro poznavanje anatomije i fiziologije limfnog toka (širenja). Klasične anatomske opise dao je Rouvière (1932), pri tome nova istraživanja limfografijom i scintigrafijom su uglavnom i potvrdila ove nalaze. Takođe, značajne podatke o vratu kao o fascijalnom prostoru dali su Truffert (1932) i Fisch (1968), opisujući fascijalnu mrežu vrata koja obavija mišićne i visceralne strukture i prostore ispunjene celularnim i masnim tkivom, obuhvatajući celokupan limfni sistem vrata. Smatra se da limfni sistem vodi embriološko poreklo od venskog sistema, stoga su limfni čvorovi i limfni sudovi u bliskom odnosu sa venskim sistemom (Million, 1985). Limfni sistem glave i vrata je deo retikuloendotelnog sistema organizma i predstavlja oko 40% ukupnih limfatika (Schuller, 1984).

### 6.1. LIMFNI ČVOROVI

Limfni čvorovi su mala ovalna-bubrežasta tela dužine 0,1-2,5cm koja leže na putu limfnih sudova. Svaki čvor ima uvučen deo na jednoj strani, *hilus*, kroz koji prolaze krvni sudovi i eferentni limfni sudovi. Aferentni sudovi se ulivaju po periferiji. Limfni čvorovi imaju celularni deo korteks i medulu



koja se sastoji od nekoliko šupljina, i u njihovoj građi razlikuju se kapsula, trabekule i retikulum sa ćelijama (B-T limfociti, makrofagi), (Williams i sar., 1989). Smatra se da se iznad klavikule nalazi od 150 do 300 limfnih čvorova, trećina od ukupnog broja limfnih čvorova u telu (Schuller, 1984, Million, 1985).

## 6.2. FUNKCIJA LIMFNIH ČVOROVA

Limfni kapilari i sudovi vraćaju prekomernu količinu tkivne tečnosti u venski sistem noseći čestice različitih materijala u limfne čvorove koji su na njihovom putu. Limfni čvorovi formiraju glavnu zaštitu protiv tih materijala i mikroorganizama, uklanjajući ih fagocitnom aktivnošću ili izlažući ih širokoj lepezi moćnih odbrambenih reakcija. Glavne uloge limfnih čvorova uključuju: 1. Prisustvo lavirinta kanalića i površine kroz koju se limfa lagano filtrira, 2. Izlaganje stranih materija u limfi makrofagima, 3. Prihvatanje antigena mononuklearnim fagocitima, 4. Stvaranje limfocita i rezervoara matične ćelije, sposobne da formira funkcionalne T i B limfocite, 5. Interakcija između antigen prezentujućih mononukleara i limfocita u formiranju imunog odgovora-celularnog i humoralnog, 6. Recirkulacija limfocita, krv-limfa, 7. Stvaranje antitela i njihovo dospevanje u cirkulaciju putem limfe (Williams i sar., 1989).

Fiziologiju limfatika regije glave i vrata iscrpno su opisali Rouvière i Valette (1937), a potvrdili i dopunili nalazima limfografije, Fisch (1968) i scintigrafije, Ratti i sar. (1966). Ove dve novije metode su potvrdile da različiti limfni čvorovi imaju različit značaj u dinamici protoka iz različitih regiona. Limfografijom je moguće i razlikovati zapaljenje, metastaze ili limfome. Limfni čvorovi bliže primarnoj leziji mogu biti prvi zahvaćeni, ali glavna stanica je jugulodigastrični limfonodus i jugularni nodusi. Takođe, limfografija i scintigrafija su pokazale da kada su primarni limfni sudovi i čvorovi blokirani malignom bolešću ili hirurģijom, tok limfe može biti skrenut na neuobičajene putanje i prema suprotnoj strani (Bocca, 1984). Hirurģski zahvati kojima se uz tumor odstranjuju i regionalni limfatici omogućili su da se u praksi provere anatomske podaci o metastaziranju u limfne čvorove. Kod karcinoma usne duplje najčešće su zahvaćeni submandibularni i gornji jugularni limfni čvorovi.

## 6.3. TOPOGRAFSKA ANATOMIJA LIMFNOG SISTEMA GLAVE I VRATA

Limfni čvorovi glave i vrata uključuju terminalne (sabirne) i intermedijarne (spoljašnje) grupe. Terminalni su u okviru karotidnog omotača i nazivaju se *duboki cervikalni*. Sva limfni sudovi glave i vrata dreniraju se u njih direktno iz tkiva ili indirektno kroz čvorove spoljašnjih grupa. Eferentni sudovi dubokih cervikalnih čvorova formiraju jugularno stablo koje se na desnoj strani može završiti na spoju subklavije i unutrašnje jugularne vene ili



na desnom limfatičnom duktusu; na levoj strani obično se ulivaju u duktus toracikus, ali mogu se završiti i u unutrašnjoj jugularnoj veni ili veni subklaviji. (Šljivić, 1973, Rohen, 1984, Million, 1985, Krejović, 1988, Williams i sar., 1989)

Rouvière (1937) razlikuje 10 grupa limfnih čvorova: okcipitalne, retroaurikularne, parotidne, submandibularne, submentalne, facijalne, sublingvalne, retrofaringealne, lateralne cervikalne i prednje cervikalne limfne čvorove. Ova podela je i danas najčešće citirana. (Padovan, 1987). Najveći značaj u širenju karcinoma usne duplje imaju sledeće grupe limfnih čvorova:

1. *Submandibularni limfni čvorovi*: Obično ih je 3-7, u parenhimu submandibularne pljuvačne žlezde ne nalaze se limfni čvorovi. Aferentni sudovi pored prednjeg dela jezika i poda usne duplje dolaze iz predela brade, donje usne, obraza, nosa, prednjeg dela nosne šupljine, gingive, zuba, sublingvalnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda; eferentni sudovi odlaze u duboke jugularne čvorove (Šljivić, 1973, Million, 1985).

2. *Submentalni limfni čvorovi*: Razlikuju se prednji, srednji i zadnji čvorovi ove grupe. Odnos ovih čvorova prema aferentnim i eferentnim limfnim sudovima je varijabilan, a nestalna je pogotovo i drenaža prednjeg dela poda usne duplje.

3. *Lingvalni čvorovi*: Nestalni limfni čvorovi koji se mogu naći na operativnim preparatima na m.hioglosusu duž vene i arterije lingvalis, mogu biti metastatski izmenjeni (Ozeki, 1985).

4. *Lateralni cervikalni limfni čvorovi*: Velika i važna grupa koja ima sledeće podgrupe:

4.1 *Površni lateralni cervikalni čvorovi*: Slede spoljašnju jugularnu venu i neposredno se nadovezuju na donje parotidne čvorove.

4.2 *Duboki lateralni cervikalni čvorovi*: Sastoje se od tri lanca: dubokog jugularnog, lanca uz XI kranijalni živac i lanca supraklavikularnih čvorova. U ovoj velikoj grupi limfnih čvorova završavaju se svi odvodni limfni sudovi ostalih podgrupa limfnih čvorova (Million, 1985, Krejović, 1988, Williams i sar., 1989, Robbins, 1991, Shah, 1996).

*Duboki jugularni lanac* nalazi se duž istoimene vene, limfnih čvorova može biti i tridesetak, i formiraju gornju, srednju i donju grupu. Čvorovi gornje grupe nalaze se ispod sternokleidomastoidnog mišića većim delom i anterolateralno od vene jugularis internaе. Grupa od jednog većeg i nekoliko manjih limfnih čvorova označava se prema lokalizaciji - jugulodigastrični, inače najznačajniji limfni čvor, jer se praktično svi malignomi glave i vrata dreniraju kroz ovu oblast (između zadnjeg trbuha digastrikusa, facijalne vene i jugularne vene). Ova grupa je posebno posvećena drenaži jezika. Eferentni sudovi gornje grupe se završavaju u donjoj grupi ili direktno u jugularnom trunkusu. U srednjoj grupi, jugulokarotidni odnosno juguloomohioidni čvor, (iznad intermedialne tetive omohioideusa) takođe prihvata limfu iz jezika.

Eferentni sudovi se završavaju u jugularnom trunkusu. Donja grupa limfnih čvorova nalazi se ispred i medijalno od vene jugularis internae u neposrednoj blizini traheje (Šljivić, 1973, Rohen, 1984, Million, 1985).

Duboki cervikalni limfni čvorovi prihvataju limfu iz svih čvorova glave i vrata i direktno iz dela usne šupljine-jezika, nosnih šupljina, uva, velikih pljuvačnih žlezda, štitne žlezde, svih spratova farinksa i larinksa. Eferenti sudovi dubokih cervikalnih limfnih čvorova formiraju jugularni trunkus koji može da se završi na spoju unutrašnje jugularne vene i vene subklavije, ili može da prati desni duktus limfatikus. Na levoj strani obično ulazi u duktus toracikus (Šljivić, 1973, Rohen, 1984, Krejović, 1988, Williams i sar., 1989).

*Aksesorni lanac* prati XI kranijalni živac od njegovog odvajanja od jugularne vene do ulaska u m. trapezijus. Čvorovi ove grupe prihvataju limfu iz okcipitalnih i retroaurikularnih čvorova, kože vrata, a potom limfa iz njih otiče prema supraklavikularnim čvorovima (Million, 1985).

*Supraklavikularni* čvorovi: nalaze se između kaudalnih delova prethodne dve grupe limfnih čvorova, i pored metastaza organa glave i vrata, mogu biti sedište metastaza torakalnih i abdominalnih organa.



Navedena anatomska podela, koja je relativno komplikovna, modifikovana je za hiruršku i kliničko patološku primenu, a u znatno pojednostavljenoj varijanti uključeni su samo limfni čvorovi koji su odstranjeni radikalnom disekcijom vrata. Najčešće se koristi podela na pet regiona vrata koja je već godinama u upotrebi u Memorial Sloan-Kattering Cancer Center-u u Njujorku; propisana je 1988. godine i od strane Američke akademije za otorinolaringologiju - hirurgiju glave i vrata, i Međunarodnog udruženja za



borbu protiv raka (IUCC) (Robbins, 1991, Shah, 1996, Ridge, 1996). Prednost ove podele je u lakoj primeni kod određivanja kliničkog statusa vrata i identifikaciji čvorova navedenih grupa pre patohistološkog pregleda. Ova podela omogućila je utvrđivanje korelacije položaja histološki pozitivnih čvorova sa prognozom (Ariyan i Chicarilli, 1990).

Tabela I Regioni vrata

Region I	Submentalni i submandibularni čvorovi
Region II	Gornji jugularni čvorovi
Region III	Srednji jugularni čvorovi
Region IV	Donji jugularni čvorovi
Region V	Čvorovi u zadnjem trouglu vrata

#### 6.4. ULOGA LIMFNOG SISTEMA U REGIONALNOM ŠIRENJU KARCINOMA USNE DUPLJE

O ovoj ulozi limfnog sistema još uvek postoje kontraverzni podaci. Crile (1906) je predložio i zalagao se za radikalnu disekciju vrata u terapiji regionalnih limfnih čvorova, zbog zapažanja da pacijenti sa karcinomima u predelu glave i vrata češće umiru od metastaza u regionalnim čvorovima nego od udaljenih metastaza (Ariyan i Chicarilli, 1990).

Razvoj imunologije je donekle rasvetlio značaj limfnog sistema i njegovu ulogu u formiranju nespecifičnog i specifičnog antitumorskog imunog odgovora (Schuller, 1984). Praktično svi delovi imunog sistema potencijalno mogu doprineti uništenju tumorskih ćelija. Među najizraženijim i najvažnijim patofiziološkim promenama u organizmu obolelih od malignih neoplazmi su imunološki poremećaji, najčešće obuhvataju imunosupresije kao posledice imunosupresivne aktivnosti malignog tkiva. Faktori koji su danas u žiži istraživanja su: deficijencija celularne imunosti i infekcije virusom herpesa simpleksa i papiloma virusom (Greenberg, 1987).

Rast malignih tumora i pojava postterapijskih recidiva i metastaza su često praćeni smanjenjem broja cirkulišućih limfocita, posebno aktivnih T ćelija Wanebo, (1979), pri tome korelacija sa kliničkim tokom bolesti u pacijenata sa karcinomom glave i vrata je kontraverzna (Schuller, 1986). Smanjen mitogeni odgovor limfocita zabeležen je u bolesnika sa karcinomom u predelu glave i vrata Wanebo, (1979), što je potvrđeno ispitivanjem bolesnika sa karcinomom larinksa (Dimitrijević i Krejović, 1995) i može biti bar delom posledica prisustva supresorskih ćelija (Greenspan, 1987). Takođe, zapažene su u ovih bolesnika i abnormalnosti broja i funkcije monocita Vujanović, (1985) i povećane vrednosti imunoglobulina G, A i M klase, ali nisu u potpunosti rasvetljeni ovi poremećaji i povezanost ovih promena sa kliničkim tokom i sa prognozom bolesti Dimitrijević i Krejović, (1996).

Druga istraživanja ukazuju na to da pušači imaju viši nivo antitela na HSV-1 nego nepušači; njihov značaj još nije utvrđen, ali se smatra da dim cigarete aktivira latentni HSV-1 i pomaže integraciju transformišućih gena u epitelne ćelije; takođe, bolesnici sa karcinomom usne duplje imaju IgM antitela na HSV-1 (Greenspan, 1987). Tumorski supresorski proteini (p53) funkcionišu kao negativni regulatori ćelijske proliferacije, zabeležen je visok nivo p53 u 34% bolesnika sa planocelularnim karcinomom glave i vrata Somers (1992).

Sve ove promene ukazuju na veliku aktivnost imunog sistema u bolesnika sa malignim tumorima. Rezultati brojnih istraživanja i pored različitog stepena korelacije sa kliničkim tokom ukazuju na značaj limfatika u formiranju imunog odgovora, i privremenom sprečavanju tumorskog širenja (DeVita, 1985).

Današnja istraživanja su usmerena na značaj primene tumorskih markera u bolesnika sa malignim tumorima. Najveći stepen korelacije sa tokom maligne bolesti pokazuje kombinovanje rezultata praćenja tumorskih markera i drugih opštih imunoloških parametara. Kombinacija rezultata testova tumorskih markera CEA, SCCA i IAP je najznačajnija u praćenju planocelularnog karcinoma usne duplje, u registrovanju progresije oralnog karcinoma (razvoj recidiva i metastaza) (Yoshimura, 1988, Ropka, 1990, Fischbach, 1990, Kurokawa, 1992).

## 7. KARCINOM USNE DUPLJE

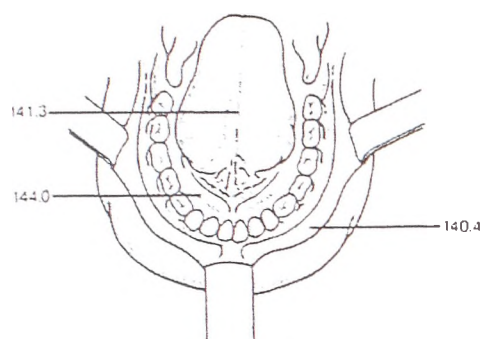
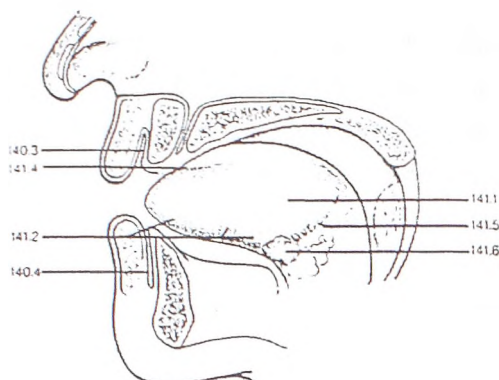
U usnoj duplji primarni tumori se mogu razviti iz epitela, malih pljuvačnih žlezda, submukoznog mekog tkiva, kosti, ili mogu biti i dentalnog i neurovaskularnog porekla. Najčešći tumor usne duplje je planocelularni karcinom, sa učešćem od 92 do 95%, a među tumorima glave i vrata u SAD i zapadnoj Evropi najzastupljeniji je karcinom usne duplje 44%, larinksa 32% i farinksa 25% (Shah, 1996, Ridge, 1996). Karcinom usne duplje predstavlja 1 do 5% svih malignih tumora, sa geografskim varijacijama u zastupljenosti. Incidenca karcinoma ove regije je usko povezana sa izloženošću karcinogenima, kao što je konzumacija duvana i alkoholnih pića, koji su označeni kao najvažniji etiološki faktori u nastanku planocelularnog karcinoma usne duplje. Drugi faktori: nutritivni, profesionalni, oralna higijena i virusna infekcija mogu takođe igrati ulogu u karcinogenezi malignoma ove lokalizacije. Poslednjih godina ističu se endogeni faktori, pre svega mutagena osetljivost DNA.

U 1976. godini Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) uvela je "Internacionalnu klasifikaciju bolesti u onkologiji" (ICD-O) prema kojoj su i primarna lokalizacija i histološki tip kodirani. Zahvaćene strukture i



proširenost su definisane TNM klasifikacijom u saglasnosti sa UICC i AJC (Hermanek i Sobin, 1987).

Anatomske lokalizacije u usnoj duplji



Lokalizacija	šifra
1.1. jezik dorsalno	141.1;
1.2. jezik lateralno	141.2;
1.3. jezik ventralno	141.3
2. gingiva gornje vilice	143.0
3. gingiva donje vilice	143.1
4. pod usne duplje	144
5. bukalna mukoza	145.0
6. bukoalveolarni sulkus	145.1
7. tvrdo nepce	145.2
8. retromol.trigonum	145.6

"Internacionalna klasifikacija bolesti u onkologiji" (ICD – O, WHO, 1976.)

## 7.1. EPIDEMIOLOGIJA

Maligni tumori usne duplje su u odnosu na druge lokalizacije malignih tumora u organizmu zastupljeni između 1 i 5% (Padovan, 1987, Kornbult, 1987, McGregor i Rennie, 1987, Ariyan, 1990, Jovanović, 1993, Gavrić, 1995). U Evropi visoka incidenca karcinoma usne duplje prisutna je u južnoj Francuskoj (godišnja incidenca u proseku je oko 7 za oba pola na 100 000 stanovnika), (Luce, 1988, Jovanović, 1993), u Nemačkoj 3-5% (Spiessel, 1982), u zapadnoj Evropi od 1 do 2%, u SAD u muškaraca 4% i u žena 2% malignoma svih lokalizacija (Brown, 1965, Regezi i Sciubba, 1989, Vokes, 1997). U SAD-u karcinom usne duplje je najčešća lokalizacija (44%) u području glave i vrata, (larinks 31%, farinks 25%) (Ridge, 1996), odnosno usna duplja oko 40%, larinks 25%, farinks 15% (Lazić i Šobić, 1997). Dimery (1993) navodi da se rizik smrtnosti od karcinoma usne duplje u SAD-u 12 puta uvećao. U Indiji i drugim Azijskim zemljama, karcinom usne duplje je najčešći malignom i dostiže i do 50% svih malignoma (Robbins, 1970, Spiessel, 1982, Padovan, 1987, Regezi i Sciubba, 1989). Ovo se objašnjava velikom upotrebom duvana i alkoholnih pića u Francuskoj, a u Indiji lokalnim običajima žvakanja duvana, žvakanja lišća u

koje se umotavaju betelovi orasi i obrnutog pušenja (gorući deo cigarete u ustima) (Jovanović, 1993). Rangiranjem prema incidenci malignoma najčešćih lokalizacija, maligni tumori usne duplje su na šestom mestu ukupno za oba pola (u razvijenim zemljama na osmom, a u nerazvijenim na trećem) (Lazić i Šobić, 1997).

U našoj zemlji godišnja incidenca malignoma svih lokalizacija se kreće oko 250-300 novootkrivnih slučajeva na 100000 stanovnika. U Srbiji za tumore glave i vrata, standardizovana stopa za 1977. godinu bila je 8,62, a za 1995. godinu 16,8 oni učestvuju sa u 1,6% ukupnom mortalitetu i sa 9,9% u mortalitetu od malignih bolesti, na Kosovu i do 15,6%. Porast stope za poslednjih dvadeset godina je 77% (RZZS, 1996). Udeo smrtnosti od malignih tumora usne duplje u ukupnom mortalitetu od malignih oboljenja za period 1990.-1995. godine, iznosi 0,75% i najveći deo se odnosi na malignome jezika. (RZZS, 1996). Pekmezović i sar. (1997) iznose podatke za teritoriju Beograda; karcinomi glave i vrata učestvuju sa 2% u smrtnosti od malignih tumora, a među njima na prvom mestu je karcinom jezika (33%). Približno 90% karcinoma gornjih respiratornih i digestivnih puteva nastaje u pušača koji istovremeno konzumiraju i alkoholna pića. Oko 95% malignih tumora usne duplje su planocelularni karcinomi (Jovanović, 1993, Gavrić, 1995, Lazić i Šobić, 1997).

**Starosna dob.** U razvijenim zemljama, učestalost karcinoma raste sa starosnom dobi i najviša je u šestoj i sedmoj deceniji, a u zemljama u razvoju u šestoj i petoj deceniji, ili u još mlađoj dobi, retko ispod trideset godina, i pri tome oni ispoljavaju veliku agresivnost (Karapandžić, 1975, Spiessel, 1982, Ridge, 1996). Pacijenti sa planocelularnim karcinomom usne duplje sa anamnezom uživaoca duvana su u proseku 10 godina mlađi u poređenju sa pacijentima koji ne konzumiraju cigarete (Jovanović, 1993, Lazić i Šobić, 1997). Planocelularni karcinom usne duplje može nastati u svako doba života, a izuzetno i u dečjačkoj dobi (slučaj petogodišnjeg deteta, Tiecke i Čupar), citirano Štajner, (1988).

**Pol.** Porast konzumacije alkohola i duvana među ženskim polom smanjio je razliku među polovima, češći je kod muškaraca nego kod žena, sa porastom incidence karcinoma jezika i poda usne duplje u ženskom polu (Shah, 1996). Prema podacima iz nove literature odnos muškog i ženskog pola je od 1.2 do 3.8. (Škokljević, 1975, Karapandžić, 1975, Spiessel, 1982, Wang, 1987, Jovanović, 1993, Gavrić, 1995), u SAD odnos je od 2 do 3 prema 1 (Regezi i Sciubba, 1989, Ridge, 1996), Štajner (1988) navodi odnos od 4 do 5 prema 1. Odnos muškog i ženskog pola u bolesnika sa malignim tumorima glave i vrata za period 1990.-1995. godina u Srbiji je 73% : 27% (RZZS, 1996). Odnos zastupljenosti između muškog i ženskog pola je 1,8 u Zapadnoj Evropi i bolesnice ženskog pola su u proseku starije od bolesnika

muškog pola. Bolesnici mlađi od 40 godina su pretežno muškarci (Jovanović, 1993, Gavrić, 1995).

**Lokalizacija.** Distribucija planocelularnog karcinoma na subregionima usne duplje zavisi od geografske lokalizacije, rasnih osobina i navika. Jezik i pod usne duplje su najčešće zahvaćene lokalizacije u usnoj duplji (Shah, 1996). Oralni karcinom je usko povezan sa konzumacijom duvana i alkohola i primarno se javlja na podu usne duplje, ventrolateralnoj strani jezika, mekom nepcu i prednjim nepčanim lukovima (Karapandžić, 1975, Mashberg, 1976, Krajina, 1983, Regezi i Sciubba, 1989). Odsustvo keratina na ovim lokalizacijama je uzrok veće osetljivosti na karcinogene nego kod lokalizacija sa keratinom, kao što su tvrdo nepce, dorzalna strana jezika i gingiva. Lokalni efekat karcinogena može biti pojačan obzirom da saliva rastvara karcinogene i da se ova tečnost zadržava na podu usne duplje, što rezultira dužim izlaganjem mukoze poda usne duplje i ventralne strane jezika (Mashberg, 1989). Smatra se da od malignih tumora usne duplje najveći maligni potencijal imaju tumori jezika i poda usne duplje.

## 7.2. ETIOLOGIJA - FAKTORI RIZIKA

Uzrok nastanka karcinoma usne duplje ni do danas nije poznat, ali neosporno je dokazano da na to utiču razni spoljašnji činioci, kojima je izložena sluzokoža usne duplje, uz učešće još nedovoljno poznatih endogenih faktora. Danas je opšte prihvaćeno stanovište da celokupan gornji aerodigestivni trakt pokazuje istu osetljivost na egzogene faktore, što potvrđuje da se kod 10 do 27% bolesnika sa planocelularnim karcinomom usne duplje razvija drugi primarni tumor u respiratornom ili gornjem digestivnom traktu, De Vries (1986). Najvažniji etiološki faktori za nastanak karcinoma usne duplje su duvan i alkohol što je istaknuto u mnogim istraživanjima (McGregor, 1986, Regezi i Sciubba, 1989, Jovanović, 1993, Llewelyn, 1994, Lazić i Šobić, 1997).

**Duvan.** Faktor rizika za nastanak karcinoma usne duplje je upotreba duvana u različitim oblicima (klasična konzumacija duvana, žvakanje duvana, gorući deo cigarete u ustima), u Indiji se okrivljuje i žvakanje biljke betel sa areca orahom. Takođe, se navodi pušenje lokalnih Indijskih bidi cigareta spravljenih od lista drveta temburini (Regezi i Sciubba, 1989, Ridge, 1996, Vokes, 1997). Step en rizika zavisi od intenziteta i vremenskog perioda konzumacije duvana. Upotreba cigarete bez filtera, sa visokim procentom katrana kao i ušmrkavanje, su udruženi sa povećanom učestalošću karcinoma usne duplje. Filter cigarete neznatno smanjuju rizik od nastanka karcinoma usne duplje; smatra se da je nakon prestanka pušenja potreban period od 16 godina da se rizik za nastanak karcinoma ove lokalizacije vrati na nivo rizika nepušača (Dimery, 1993). U Evropi i SAD-u preko devedeset procenata bolesnika sa karcinomom usne duplje su pušači (Krajina, 1983,



Ridge, 1996). Uprkos poznatom karcinogenom delovanju cigareta i saveta lekara da prestanu sa pušenjem 66% bolesnika sa oralnim karcinomom nastavlja da puši, Spitz (1990).

**Alkohol.** Mnogobrojna istraživanja su potvrdila da je konzumacija alkohola faktor rizika za razvoj oralnog karcinoma (Luce, 1988, Ridge, 1996).

Sinergizam alkohola i duvana takođe je poznat i ukazuje da je kombinovani efekat duvana i alkohola veći nego pojedinačni efekat svakog posebno (Spiessel, 1982, Wang, 1987, Dimery, 1993, Ridge, 1996). Pri tome je i teško odvojiti posebne učinke ovih agenasa. Ova teorija potkrepljena je činjenicom da oksidacijom etanola u kontaktu sa epitelom stvara pogodna sredina za metaboličku aktivaciju karcinogena iz duvana (Jovanović, 1993). Ukupan učinak alkohola i duvana u etiologiji planocelularnog karcinoma usne duplje može biti podeljen na *lokalne* (uključujući učinke: salive, stepen keratinizacije, permeabilnost mukoze, subregion) i *sistemske* efekte.

**Ishrana.** Ishrana insuficijentna vitaminima povećava rizik za nastajanje karcinoma usne duplje, nasuprot ishrani bogatoj sa voćem i povrćem. Poseban značaj se pridaje vitaminu A i njegovim prekursorima (Ridge, 1996).

Tabela II Sinergizam duvana i alkohola u bolesnika sa karcinomom usne duplje (1,0oz = 33,3cc)

Alkohol (oz/dnevno)	Konzumacija cigareta-dnevno (broj pakovanja)			
	0	1	1-2	2
0	1,00	1,5	1,4	2,4
0,1-0,4	1,4	1,7	3,2	3,2
0,4-1,5	1,6	4,4	4,5	8,2
>1,5	2,3	4,1	9,6	15,6

\* Rizik je prikazan prema abstinentu alkohola i ne pušaču (1.00)

Ariyan, S. i Chicarilli, Z.N. (1990) modifikovano od: Rothman, K.J. i Keller, A.Z.: The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of mouth and pharynx. J.Chronic Dis., 25, 711,1972.

**Higijena usne duplje.** Oralna higijena se ogleda u stanju zuba i parodontcijuma; mnogobrojne studije su potvrdile da je loša higijena usne duplje poseban faktor rizika za karcinom usne duplje. Poslednjih godina su ispitivane mnogobrojne tečnosti za ispiranje-toaletu usne duplje i ne preporučuju se one koje imaju visok procenat alkohola u sastavu (Ridge, 1996).

**Endogeni faktori.** Činjenica da samo manjina pušača i uživalaca alkoholnih pića oboli od karcinoma usne duplje ukazuje na endogenu-individualnu osetljivost na ove karcinogene. Genetske alteracije su zabeležene u svim fazama bolesti i kod prekanceroza (Vokes, 1997). Mutagena osetljivost, je najverovatnije posledica reparatorne deficijencije DNA, Hsu (1989), što potvrđuje Jovanović (1993) kada navodi da je kod više od polovine srodnika bolesnika sa karcinomom usne duplje u kojih

nastane karcinom, on lokalizovan u gornjim aerodigestivnim putevima. Klasifikacija na osnovu histološkog tipa (gradusa) je poznata, takođe, smatra se da sadržaj nuklearne DNA (gradus DNA) predstavlja parametar koji se lako može odrediti i koji korelira sa malignim potencijalom tumora različitih lokalizacija i sa oralnim karcinomom (Chatelain, 1989). Porast sadržaja DNA u malignom tkivu predstavlja marker progresije karcinoma usne duplje (Hemmer, 1990).

Poznata je razlika učestalosti karcinoma usne duplje medju polovima, što može ukazivati na značaj prisustva receptora za steroidne hormone u tkivu tumora. Koncentracija hormonskih receptora (AR, PgR) u bolesnika sa karcinomom usne duplje je značajno snižena što ukazuje na određenu hormonsku zavisnost maligne transformacije oralne sluznice (Nehse, 1994). Genetska osetljivost na karcinogene iz životne sredine može biti objašnjenje za sporadične pojave karcinoma (Dimery, 1993).

**Virusne infekcije.** Virusi koji su sposobni da transformišu ćelije ili da izazivaju tumore, bilo u toku prirodne ili eksperimentalne infekcije nazivaju se onkogeni virusi. Zajedničko za sve onkogene viruse je da se u transformisanim ćelijama nalazi integrisana virusna DNA, bilo čitava ili jedan njen deo. Ćelija transformisana tumorskim virusom prepoznaje se po izmenjenim fenotipskim karakteristikama koje se odnose na strukturu ćelije i regulaciju ćelijskog rasta.

U karcinogenezi indukovanoj tumorskim virusima vrlo važno mesto ima imuni sistem, jer vrši nadzor nad replikacijom virusa i umnožavanjem ćelija nosilaca virusnog (tumorskog) antigena (Mackowiak, 1987, Marković, 1995).

Antionkogeni su grupa ćelijskih gena čija je normalna funkcija da zaustavlja procese proliferacije i diferencijacije ćelije, i njihovom inaktivacijom nastaju poremećaji u ćelijskom rastu. Dobro proučen antionkogen je p53, koji kontroliše ćelijsku proliferaciju. Njegova inaktivacija, stoga, omogućava ne samo proliferaciju ćelije koja je pretrpela mutaciju (transformaciju), već i nastanak novih karcinogenih mutacija (Mackowiak, 1987, Greenberg, 1987, Marković, 1995).

Humani papiloma virusi (HPV) uzrokuju različite benigne tumore kod ljudi, a povezani su i sa malignim tumorima genitalnih organa kod žena i muškaraca. Iz familija Herpesviridae, EB virus je povezan sa Burkitt-ovim limfomom i nazofaringealnim karcinomom u ljudi. Smatra se da virusne infekcije sa HSV, tip 1 i 2, i CMV takođe mogu da uzrokuju transformaciju ćelija i doprinose karcinogenezi. Ovi virusi se smatraju u najmanju ruku neophodnim kofaktorom u etiologiji karcinoma larinksa i orofarinksa i usne duplje (HSV tip 1), karcinoma cerviksa uterusa (HSV tip 2). Infekcija Humanim papiloma virusom (HPV) se takođe povezuje sa karcinomom na početnom delu aero-digestivnih puteva (Rawls, 1984, Roizman, 1985, Mackowiak, 1987, Greenberg, 1987, Regezi i Sciubba, 1989, Marković, 1995,

Ridge, 1996). Prisustvo HPV DNA pre svega HPV tip 16 u populaciji karcinoma usne duplje koja je konzumirala duvan je dokazano (Sternbergen, 1995); HPV i HSV tip virusa su detektovani u serumu i tumorskom tkivu bolesnika sa karcinomom usne duplje (Dimery, 1993).

### 7.3.KLINIČKA SLIKA KARCINOMA JEZIKA I PODA USNE DUPLJE

Karcinom usne duplje nastaje na sluzokoži usne duplje, tipično kao pojedinačan tumor, posebno na predilekcionim mestima gde se sakuplja saliva, a to je pod usta i bočna strana jezika. Kliničkom slikom dominira lokalno oboljenje sa infiltracijom susednih struktura. Metastaze u regionalne limfne čvorove su česte, dok su sistemske metastaze retkost. Većina bolesnika koja umire od karcinoma usne duplje ima oboljenje ograničeno iznad klavikule, (McGregor, 1986).

**Morfologija.** Karcinom usne duplje uvek započinje kao lezija na sluzokoži, češće kao eritroplakija, koja obično prelazi u ulceraciju i infiltraciju, a ređe u egzofitični-vegetantni oblik (McGregor, 1986, Štajner, 1988, Mashberg, 1989, Ridge, 1996). Endofitične lezije ispoljavaju malu površnu leziju, a veći deo zahvaćenog tkiva je ispod površine sluzokože, šireći se duž mišića, nejasno ograničeno. Dalji razvoj kliničke slike i simptomatologije zavisi od lokalizacije. Približno 80% svih karcinoma nastaje na 20% površine sluzokože usne duplje, najčešće na jeziku, podu usne duplje i retromolarnom području (McGregor, 1986, Shah, 1996). Zapaljenjska reakcija je čest pratilac karcinoma usne duplje. Predilekciono mesto za nastajanje karcinoma usne duplje je bočna ivica jezika, pod usne duplje, bukalni predeo i retromolarni trigonum (McGregor, 1986, Štajner, 1988).

Uz primenu odgovarajućeg osvetljenja usna duplja se inspekcijom i palpacijom može detaljno pregledati.

**Simptomatologija.** Simptomatologija karcinoma usne duplje u početnoj fazi je oskudna da bi sa razvojem bolesti postajala sve izraženija, stoga bolesnici ne dolaze na pregled u ranom stadijumu (Karapandžić, 1975, McGregor, 1986, Wang, 1987, Štajner, 1988, Mashberg, 1989, Lazić i Šobić, 1997). Najčešći simptom je bol, potom otežano žvakanje i gutanje, pečenje i osećaj "stranog" tela-tumora (Štajner, 1988, Ridge, 1996). Uznapredovale tumore prati trizmus, jaki iradirajući bolovi prema uvu i krvavljenje (Wang, 1987). Simptome možemo podeliti na lokalne i opšte (gubitak apetita, gubitak TT, malaksalost) (Gavrić, 1995).

Visok procenat uznapredovalih karcinoma jezika objašnjava se kasno postavljenom dijagnozom, usled neznatnih subjektivnih tegoba u početnom stadijumu i nepridavanja značaju početnoj leziji. Najveći broj bolesnika (58%) se javio posle šest meseci (Karapandžić, 1975), odnosno oko 50% bolesnika se javlja do 3 meseca od pojave prvih simptoma (Mashberg, 1989).



Tabela III Lokalni simptomi karcinoma usne duplje

1. parestezije	8. izraštaj-osećaj stranog tela
2. bolovi	9. učestala krvavljenja
3. hronično zapaljenje-ulkus	10. klaćenje klinički zdravih zuba
4. ograničena pokretljivost jezika	11. kašalj
5. otežano otvaranje usta	12. foetor ex ore
6. otežano žvakanje	13. poremećaj čula ukusa
7. otežano gutanje	

### 7.3.1. LOKALIZACIJA

Osamdeset odsto svih karcinoma usne duplje nalazi se na 20% površine usne duplje, na podu usne duplje, ventralnoj strani i lateralnoj ivici jezika i retromolarnom području (Krajina, 1983, Mashberg, 1989, Llewelyn, 1994).

**Jezik.** Najčešća lokalizacija karcinoma u usnoj duplji, ne računajući usne, je jezik, 25-40% karcinoma usne duplje (Karapandžić, 1975, Regezi i Sciubba, 1989, Ariyan i Chicarili, 1991) ili do 60% (Lazić i Šobić, 1997). Oko 75% karcinoma nastaje u prednje dve trećine jezika (telo) (Krajina, 1983, Ridge, 1996). Lateralni rub je u oko 50% mesto razvoja tumora; ređe lokalizacije su ventralna i dorzalna strana. Karcinom jezika je bolest muškaraca u starijem životnom dobu (6 i 7-oj deceniji života) a zabeleženi su slučajevi i ispod 30 godina, bez jasnih faktora rizika. Kod muškaraca (M) je znatno češći nego kod žena (F) (M:F=7:1) (Regezi i Sciubba, 1989, Ridge, 1996), M:F=70%:30% (Lazić i Šobić, 1997), odnosno i 90% u muškaraca (McGregor, 1986).

U ranoj fazi tipično je za karcinom jezika da se razvija asimptomatski. Simptomi karcinoma jezika su najčešće bolovi koji zrače u uvo, otežana pokretljivost jezika, otežano žvakanje i gutanje (Karapandžić, 1975). Tumor započinje kao eritroplakija, erozija, površinsko zadebljanje sluzokože, dok se u kasnijoj fazi, razvija ulkus sa naznačenim nepravilnim rubovima i sa više ili manje izraženom infiltracijom. Tumor na bočnoj strani jezika je lako uočljiv nasuprot tumoru na ventralnoj strani koji često ne daje veliki defekt epitela i infiltriše mišićno telo jezika i fiksira ga za pod usne duplje. Karakteristika infiltrativnog karcinoma jezika je i submukozno širenje "fenomen ledenog brega". Inspekcijom se zapaža u protruziji skretanje jezika na stranu tumora (Million, 1985). Posebno je veliki značaj palpacije u dijagnostici, jer postojanje induracije je gotovo patognomonično za maligni tumor. Poslednjih godina se veliki prognostički značaj pridaje dubini tumorske lezije, "dublja" lezija je prognostički lošija. Cervikalne metastaze su najčešće kod karcinoma jezika u odnosu na druge regione usne duplje, tome doprinosi i mobilnost jezika i bogata limfna drenaža. Karcinomi ove lokalizacije metastaziraju rano i često u gornje jugularne i submandibularne limfne čvorove (McGregor,

1986, Regezi i Sciubba, 1989). Rouvière (1937) je opisao limfne sudove koji mimoilaze dve prethodno pomenute grupe i završavaju se u srednjem jugularnom regionu. U trenutku postavljanja dijagnoze regionalne metastaze su prisutne u 35-65%, od toga su 5% bilateralne (Karapandžić, 1975, Million, 1985, Dimery, 1993, Gavrić, 1995, Ariyan i Chicarilli, 1990, Ridge, 1996, Lazić i Šobić, 1997).

Verovatnoća za nastanak regionalnih metastaza zavisi od veličine primarnog tumora i kreće se na sledeći način: T1, 15%; T2, 30%; T3, 50%; i T4, 75%, (Million, 1985) sa prosečnom incidencom regionalnih metastaza u momentu prvog pregleda 35%, Lindberg (1972). U bolesnika sa kategorijom N0 u kojih nije sprovedena elektivna terapija vrata, u 25% se razvijaju metastaze i u 11% se razvija drugi primarni tumor (Ariyan i Chicarilli, 1990), odnosno u 30% klinički negativnih nalaza na vratu, imaju metastaze na patohistološkom pregledu (Dimery, 1993), odnosno od 25 do 54% (Million, 1985).

**Pod usne duplje.** Druga lokalizacija karcinoma usne duplje po učestalosti je pod usne duplje od 15 do 35% (Regezi i Sciubba, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1990). Takođe, najčešće se javlja u 5 i 6-oj deceniji i češće u muškaraca, dugotrajnih uživalaca alkohola i duvana. Oko 75% do 90% ovih karcinoma lokalizovano je u prednjem delu poda usne duplje (Million, 1985, Regezi i Sciubba, 1989), medijalno ili paramedijalno, u predelu papila izvodnih kanala submandibularnih pljuvačnih žlezda (Padovan, 1987), nasuprot tumorima u tzv. lateralnom delu poda usta (McGregor, 1986).

U početnoj fazi prisutna je eritroplakija, potom plitka erozija sluzokože, one se razvijaju asimptomatski, a zatim se razvija ulkus sa naglašenim nepravilnim rubovima. Često je ulkus praćen razvojem infiltracije poda usne duplje, koja se širi prema jeziku, ograničavajući njegovu mobilnost ili zahvata gingivu mandibule ili samu kost, što su manifestacije uznapredovale bolesti (Krajina, 1983, Million, 1985, McGregor, 1986). Milohioidni mišić i periost predstavljaju barijeru invaziji karcinomskih ćelija (Million, 1985). Tumor može zahvatiti izvodne kanale submandibularne pljuvačne žlezde, ili se širiti duž njih, što dovodi do staze i zapaljenske reakcije. Inspekcija usne duplje je nepotpuna ukoliko se ne pregleda detaljno i pod usne duplje, što se često dešava, jer se špatulom potiskuje telo jezika prema podu i prekriva se tumor. Palpacija (bimanuelna) takođe pruža značajnu informaciju o stepenu infiltracije i stepenu fiksacije za periost.

Karcinom ove lokalizacije spada u najmalignije tumore usne duplje. U 40 do 50% bolesnika u momentu postavljanja dijagnoze, prisutne su regionalne metastaze u submandibularnim i gornjim jugularnim limfnim čvorovima, često i bilateralno (Štajner, 1988, Gavrić, 1995, Ridge, 1996), odnosno u 30 do 59% (Million, 1985), u uznapredovalim tumorima (T3-4) i do 75% i od 4 do 20% su bilateralne (Million, 1985, Wang, 1987). Kod klinički negativnog nalaza na vratu, u 50% je utvrđeno prisustvo pozitivnih limfnih čvorova

nakon elektivne disekcije i u 20 do 25% regionalnih metastaza se razvija, ukoliko se ne primeni terapija regionalnih čvorova vrata (Million, 1985).

Tok maligne bolesti usne duplje zavisi od lokalnog širenja tumora i udaljenog širenja-metastaza.

### 7.3.2. PUTEVI ŠIRENJA KARCINOMA JEZIKA

**Lokalno širenje karcinoma usne duplje.** Lokalni rast tumora predstavlja prvu fazu njegovog širenja. Zapaženo je individualno ponašanje tumora zavisno od lokalizacije, histološke diferencijacije i imunog odgovora. U tom pogledu neki karcinomi šire se lokalno veoma dugo vremena a drugi metastaziraju u ranoj fazi bolesti. Neposredno širenje malignog tumora na okolno tkivo, povezano je sa, povećanom pokretljivošću maligne ćelije, posredovanjem proteolitičkih fermenta i gubitkom "kontaktne inhibicije" od strane malignih ćelija (Lazić i Šobić, 1997). Najčešće, tumor se širi koncentrično-centrifugalno, odstupanje nastaje kada okolno tkivo predstavlja barijeru (hrskavica, arterije, gusto vezivo, periost). Tumor se lakše širi paralelno s tokom muskulature i uz arteriole, kapilare i limfne sudove, koristeći puteve koji pružaju najmanji otpor. Tumorske ćelije su sposobne za invaziju i uništavanje mišićnih ćelija, pri tome lokalna inflamatorna reakcija predstavlja odbrambenu reakciju. Lokalna fibroblastna reakcija-reakcija strome na tumor je različitog intenziteta, u njenom odsustvu margine takvih tumora se teško određuju (McGregor, 1986). Sa infiltracijom tumora razvijaju se induracija (rani fenomen i osetljiviji pokazatelj infiltracije), smanjena pokretljivost. Makroskopski izgled tumora odražava, u izvesnoj meri, ponašanje tumora u lokalnom širenju, njegovu agresivnost. Karcinom vegetantnog izgleda obično je dobro diferentovan, sa niskim mitotskim indeksom, relativno jasno ograničen od okolnog tkiva, sa izraženom lokalnom zapaljenskom reakcijom, nasuprot infiltrativnom izgledu karcinoma.

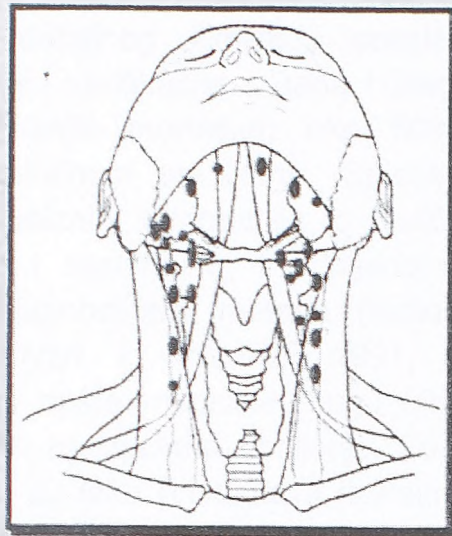
**Intersticijalno širenje** je inicijalni način širenja većine tumora i istovremeno preduslov za penetraciju u limfne i krvne sudove. Obično je intersticijalno širenje ograničeno na neposrednu okolinu tumora, i značaj ovakvog širenja u nastanku recidiva je kontraverzan.

**Perineuralno širenje**, specifičan oblik širenja, koje može biti prisutno i u 24% operativnih preparata nakon resekcije planocelularnog karcinoma glave i vrata, Carter (1979). Smatra se da senzorni nervi imaju veći značaj u ovom vidu širenja tumora (McGregor, 1986).

**Regionalno širenje.** Karcinom usne duplje primarno metastazira limfnim putem u regionalne limfne čvorove vrata. Proces širenja malignih ćelija se odvija pre svega embolijom (McGregor, 1986). Učestalost metastaza je u korelaciji sa veličinom i dubinom infiltracije primarnog tumora (Ridge, 1996), diferencijacijom tumora i razvijenošću mreže limfnih kapilara (Million, 1985). Regionalne metastaze karcinoma ove regije lokalizovane su najčešće



u submandibularnim (region I), i gornjim jugularnim čvorovima (region II), a u kasnoj fazi bolesti bivaju zahvaćeni i srednji, i donji jugularni, i supraklavikularni limfni čvorovi. Primarna lokalizacija sa koje nastaju najčešće regionalne metastaze je jezik, što se objašnjava bogatom mrežom limfnih kapilara i mišićnom aktivnošću. Tumori usne duplje veoma retko metastaziraju u zadnji trougao vrata i zahvaćeni čvorovi donje polovine jugularnog lanca su loš prognostički znak (McGregor, 1986).



● Primarna lokalizacija  
- usna duplja

● Limfni čvorovi  
prvog reda

Region I

Region II

Region III

Pri prvom pregledu regionalne metastaze se mogu utvrditi kod 30 do 65% bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje (Škokljević 1975, Million, 1985, Padovan, 1987, Gavrić, 1995, Ridge, 1996, Lazić i Šobić, 1997) i predstavljaju loš prognostički znak. U bolesnika sa karcinomom usne duplje bez regionalnih metastaza, izlečenje se može očekivati u 60%, kod unilateralnih metastaza na početku lečenja, izlečenje se očekuje u 30%, a kod bilateralnih metastaza u svega 1%. Opstrukcija limfnih kapilara, hirurškom ili radioterapijom i tumorom, skreće limfotok na suprotnu stranu, kroz anastomoze limfnih kapilara (Million, 1985, McGregor, 1986).

**Udaljeno širenje.** Udaljene metastaze karcinoma usne duplje sreću se veoma retko, kod 1% bolesnika pri prvom pregledu, u uznapredovaloj fazi bolesti. Incidenca udaljenih metastaza nakon hirurške i/ili radioterapije iznosi 7,5% i u 80% nastaju u toku dve godine, a u 52% u plućima (Million, 1985). Udaljene metastaze mogu nastati limfogeno ili hematogeno, razvijaju se nakon prolaska tumorskih ćelija kroz barijeru limfnih čvorova vrata, dospevaju u velike limfne sudove i u krvotok. Hematogene metastaze najčešće su rezultat terminalne faze bolesti u bolesnika sa nekontrolisanim primarnim tumorom i sekundarnim depozitima na vratu. Najčešće su u plućima 45%, i u skeletu 25% (McGregor, 1986, Gavrić, 1995). Crile (1906) navodi podatak da se samo u 1% bolesnika sa karcinomom glave i vrata na obdukciji

nalaze udaljene metastaze. Kasniji izveštaji koji uključuju i bolesnike prethodno lečene agresivnim metodama i radikalnom blok disekcijom, navode znatno višu učestalost hematogenih metastaza, i do 25%. Savremena terapija produžava život bolesnika i hematogene mikro metastaze imaju "dovoljno" vremena da se klinički manifestuju, Vikram (1984, (McGregor, 1986).

### 7.3.3. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA USNE DUPLJE

Tumori usne duplje dijagnostikuju se na osnovu pažljivo uzete anamneze, detaljnog kliničkog pregleda, CT, MR pregleda, biopsije i patohistološke verifikacije. Rana dijagnoza karcinoma ove regije može značajno smanjiti mortalitet; oko 50% ovih tumora dijagnostikuje se u odmaklom lokalnom stadijumu (Spiessel, 1982, Lazić i Šobić, 1997). Za dobijanje preciznih informacija o veličini, granicama, zahvaćenim okolnim strukturama, i regionalnoj i udaljenoj proširenosti, neophodna je primena pomoćnih dijagnostičkih metoda (radiološke tehnike, laboratorijske analize, biopsija) (Ariyan i Chicarilli, 1991, Gavrić, 1996). Klinički pregledi u ambulantama opšte medicine mogu biti od velike koristi, naročito ako lekar praktičar misli na maligno oboljenje. Tumori usne duplje zahvalni su za ranu detekciju, jer su lako pristupačni fizikalnom pregledu (inspekcija, palpacija).

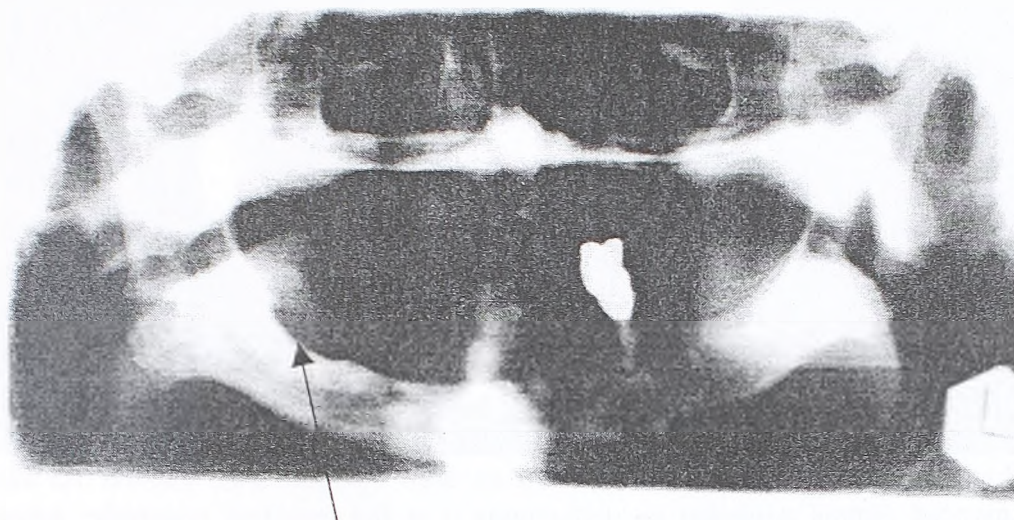
**Anamneza** je od velikog značaja za dijagnozu malignih tumora usne duplje. Relativno dug period u kome je pacijent bez simptoma dozvoljava da lezija postane velika pre otkrivanja i postavljanja dijagnoze. Postojanje predispozicije za nastajanje malignoma potvrđujemo na osnovu podataka iz porodične anamneze. U ličnoj anamnezi se obraća pažnja na navike (pušenje, alkohol, dužina upotrebe i količina), na faktore mikro sredine, ishranu i higijenu usne duplje. U sadašnjoj bolesti insistira se na podacima o početku i evoluciji bolesti, njihovoj hronologiji, subjektivnim tegobama (tabela III) i prethodnom lečenju. Bolesnici vrlo često daju netačne podatke i najčešće zapažaju funkcionalne poremećaje, bolove i velike deformacije.

**Klinički pregled**, pored usne duplje, uključuje i predeo vrata. Inspekcijom se stiče osnovni utisak o lokalizaciji, tipu tumora, otvaranju usta i pokretljivosti jezika. Palpacijom tumora stiče se utisak o lokalizaciji, ograničenosti, rasprostranjenosti i odnosima prema okolini (Wang, 1987). Indirektna hipofaringo i laringoskopija otkriva širenje lezije u hipofarinks i primenjuje se kod sumnji na propagaciju tumora u ovu regiju. Obavezan deo kliničkog pregleda je i palpacija limfnih čvorova vrata, s obzirom na izraženu sklonost karcinoma usne duplje da metastaziraju u regionalne limfne čvorove (Ariyan i Chicarilli, 1991). Limfonoduse promera od 1 do 2 cm veoma je teško okriti palpacijom, posebno ukoliko su ispod mSCM. Uvećan limfonodus ne znači uvek metastaski depozit, već može biti posledica zapaljenske



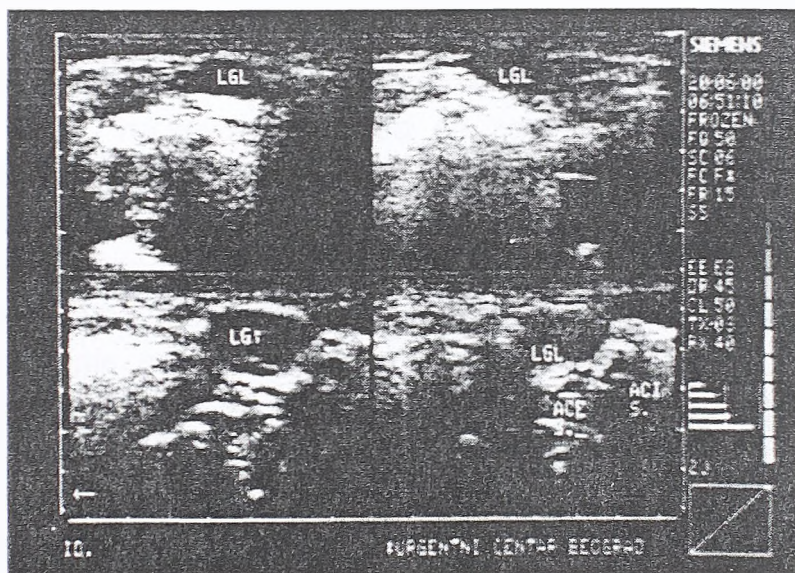
reakcije ili imunog odgovora limfnog tkiva (Ferlito, 1986). Klinički pregled je najbolje sredstvo za utvrđivanje lezija u usnoj duplji (Ridge, 1996).

**Rendgen dijagnostika** je dopunska dijagnostička metoda, kojom se u bolesnika sa karcinomom usne duplje dijagnostikuje invazija kosti usled širenja tumora iz mekih tkiva. Za maligne tumore karakterističan je osteolitički proces koji se prikazuje kao rasvetljenje, neravnih ivica. U dijagnostici invazije donje vilice malignim tumorom koristi se: ortopantomografija, pregledni i bočni snimci donje vilice (Wang, 1987, Shah, 1996). Ortopantomografija ne otkriva kortikalnu i minimalnu invaziju kosti, korisna je samo kod invazije mandibule većeg obima, stoga se prednost u proceni invazije daje kliničkom pregledu (Shaha, 1991). Neophodan je i snimak pluća (PA i profil) u preterapijskoj dijagnostici za detekciju metastaza u plućima.



Infiltracija tela donje vilice, usled širenja karcinoma jezika

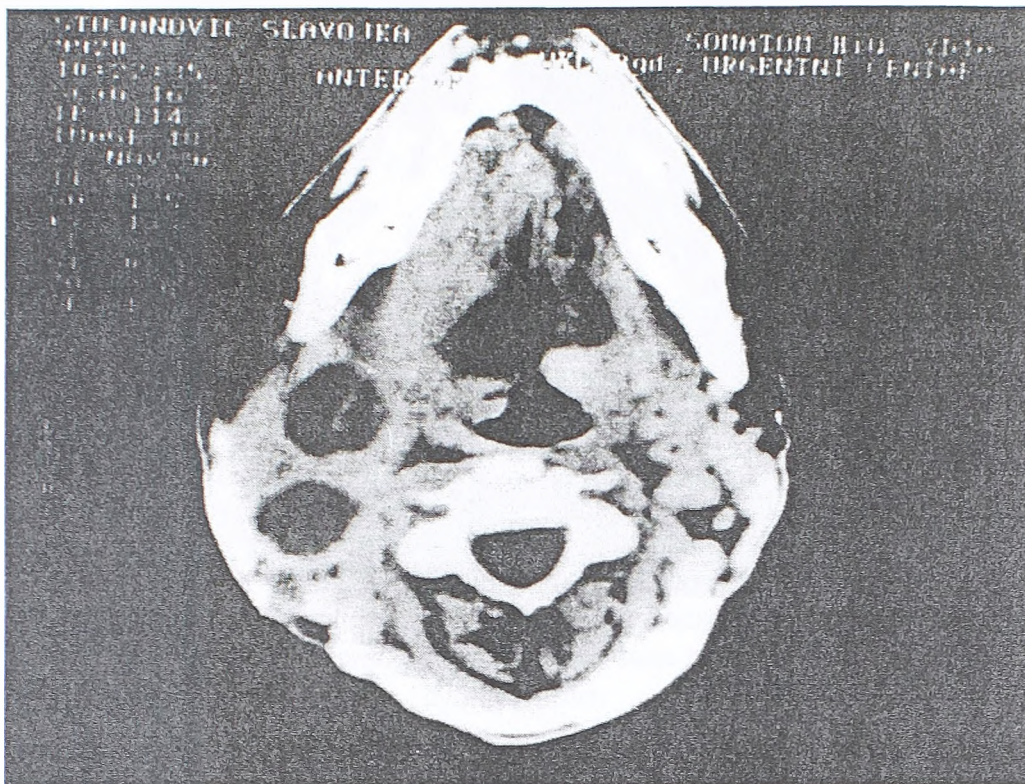
**Ultrazvuk** je našao široku primenu poslednjih godina u dijagnostici, sa ograničenim potencijalom u proceni tumora glave i vrata (Ridge, 1996). Ultrazvučna dijagnostika se zasniva na refleksiji; kada ultrazvuk naiđe na granicu dva medija različite akustične impendancije, u kojima je



brzina zvuka različita, on se na toj granici delom lomi, a delom odbija-reflektuje (Lazić i Šobić, 1997). Kod malignih tumora jezika i poda usne



duplje ehografski se mogu odrediti prisustvo, veličina i položaj tumora, prisustvo regionalnih metastaza na vratu. Takođe, veliki značaj ima i u postoperativnom praćenju, u detektovanju lokalnih recidiva i pojave regionalnih metastaza. Kod sumnje na diseminaciju maligne bolesti neophodno je obaviti ultrazvučni pregled abdomena.

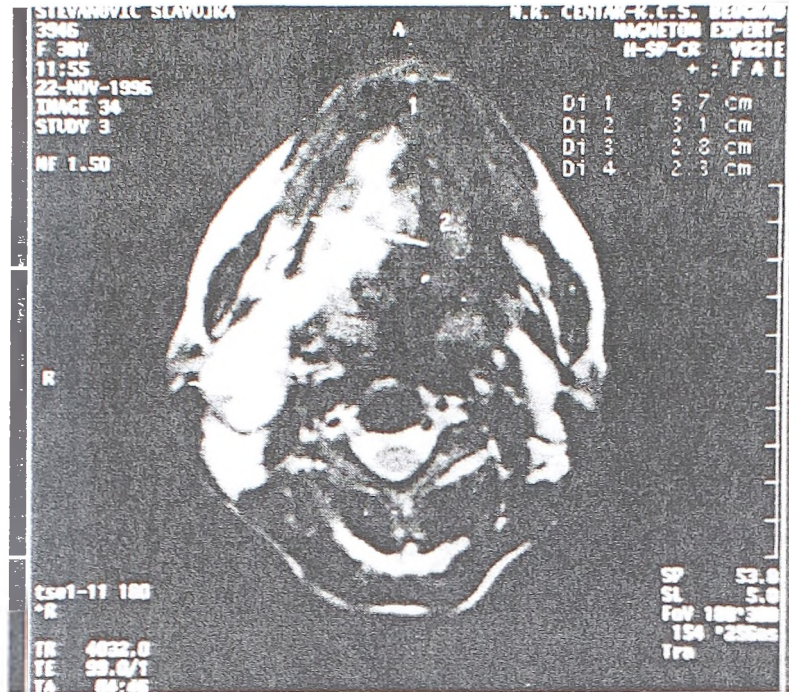


Aksijalni CT snimak usne duplje i vrata sa I.V. aplikacijom kontrasta. Desna polovina jezika infiltrisana tumorom koji je u kontinuitetu sa paketima limfnih čvorova.

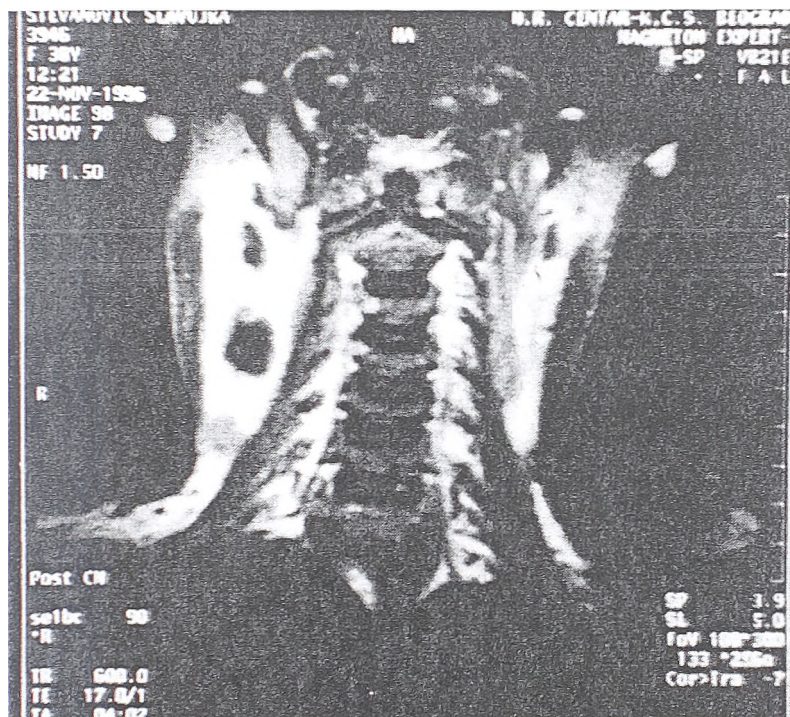
**Kompjuterizovana tomografija (CT)** je rendgenska metoda, gde X zrake apsorbuju detektori, posle prolaska kroz ispitivani deo tela; predstavlja najinformativniju metodu u dijagnostici tumora glave i vrata. Detektori mere razliku u gustini (densitet) tkiva i na toj karakteristici se zasniva primena CT dijagnostike. Intravenska aplikacija kontrasta može poboljšati detekciju tkivne gustine normalnih i patoloških struktura i povećati raspoznatljivost tumora, te ima prednost u odnosu na nativno CT snimanje (Lazić i Šobić, 1997). CT dijagnostikom sa kontrastom se direktno vizualizuju tumori mekih tkiva, tumorska infiltracija kosti i širenje tumora u limfne čvorove vrata, što je od izuzetne važnosti za preoperativnu procenu proširenosti tumora (Freuhwald, 1988, Ariyan i Chicarilli, 1991, Ridge, 1996). Na CT snimku maligni tumori usne duplje prikazuju se kao nepravilno konturirane mase sa infiltracijom i dislokacijom susednih struktura. Shingaki (1995), ističe značaj CT snimanja u preoperativnoj dijagnostici metastaza na vratu. Takođe, u detekciji udaljenih metastaza, CT je moćno dijagnostičko sredstvo. Nova generacija skenera, spiralni CT sa trodimenzionalnom rekonstrukcijom slike daje kompletan uvid



u lokalnu i regionalnu proširenost malignih tumora ove regije, odnos velikih krvnih sudova vrata prema sekundarnim depozitima (Silverman, 1995, Shah, 1996).



Aksijalni MR snimak usne duplje sa intravenskom aplikacijom paramagnetnog kontrasta; u desnoj polovini jezika nehomogena tumorska masa koja se ne odvajava od limfnih čvorova vrata.



Koronarni MR snimak vrata sa I.V. aplikacijom kontrasta; u gornjem i srednjem jugularnom regionu metastaze karcinoma usne duplje.

**Magnetna rezonanca (MR)** predstavlja neinvanzivnu tehniku, ne emituje jonizujuće nego radiofrekventno zračenje (fenomen rezonancije jedara atoma vodonika u magnetnom polju), stoga se ne smatra štetnom metodom. Prednosti MR u odnosu na CT su nekorišćenje jonizujućeg zračenja (od velikog značaja u slučaju potrebe za češćim ponavljanjem snimanja), mogućnost promene kontrasta slike različitih tkiva radi potenciranja prikaza najznačajnijih elemenata i dobijanje preseka u različitim projekcionim ravnima tokom istog pregleda bez promene položaja bolesnika (Lazić i Šobić, 1997). Takođe, smatra se superiornijom u diferenciranju mekotkivnih struktura, u određivanju granice tumora prema zdravom tkivu, i u prikazivanju krvnih sudova (Shah, 1996). Intravenska aplikacija paramagnetnih kontrasta (Gadolinium) u toku snimanja, poboljšava intenzitet signala pojedinih tumora (Ridge, 1996). Glavni nedostatak je dužina pregleda, primena kod bolesnika kod sa implantiranim feromagnetnim pomagalima (klipovi za aneurizme, pejsmejkeri) zbog mogućnosti poremećaja funkcije pejsmejкера, i artefakata (amalgamska punjenja zuba).

U proceni lokoregionalne proširenosti, uznapredovalih tumora značajne informacije se dobijaju CT i/ili MR pregledom, sa specifičnošću do 96,3% (Zupi, 1996). Pored prikazivanja broja, veličine limfonodusa i njihovog odnosa sa neurovaskularnom ložom vrata, određuje se densitet limfnih čvorova, kao važan prognostički faktor. CT pregledom sa kontrastom daju se podaci o prokrvljenosti primarnog tumora, prikazuju se avaskularne zone nekroze. Na osnovu CT ili MR pregleda može se proceniti operabilnost tumora i planirati obim hirurške resekcije.

CT i MR imaju i svoja ograničenja u dijagnostici lokoregionalne proširenosti karcinoma usne duplje: ne može se pouzdano utvrditi početna infiltracija mandibule, ni perineuralna invazija, kao ni manja submukozna ekstenzija tumora i ponekad se ne razlikuje tumor od edema ili mišića. Som (1991) iznosi da je dijagnostika otežana posle rekonstruktivnih operacija i zračenja, a još teža je dijagnostika mekih tkiva vrata, posle disekcije vrata i postoperativne radioterapije. Takođe, veoma teško je razlikovati početni regionalni recidiv od fibroze, induracije ili postoperativnih granuloma. Specifičnost CT i NMR pregleda u primarnoj dijagnostici je u intervalu od 85-95% pouzdanosti, a u postterapijskoj dijagnostici pouzdanost informacija je manja, u intervalu od 72-85%.

**Biopsija** je hirurški postupak uzimanja uzoraka tkiva radi histopatološkog pregleda, radi utvrđivanja prave prirode tumora i postavljanja definitivne dijagnoze. Kod malignih tumora usne duplje najčešće se koristi incizionna biopsija zbog obimnosti promene. Incizionom biopsijom se uzima uzorak tkiva, klinastog oblika, sa karakterističnog dela promene na granici prema zdravom tkivu (Ridge, 1996). Ukoliko promene sluznice nisu tipične, može se naneti toluidin plavo radi jasnije demarkacije izmenjene sluznice,



što je poznato već dugi niz godina (Shedd, 1967). Ova boja nije specifična za maligne ćelije, već boji oblast oštećene sluznice-ulceracije i doprinosi određivanju mesta biopsije (Ariyan i Chicarilli, 1991).

Potrebno je istaći značaj *biopsije ex tempore* u slučajevima kada postoji potreba za brzom intraoperativnom patohistološkom dijagnozom; posebno je značajna u određivanju obima evakuacije regionalnih limfnih čvorova. Klasična histopatologija obogaćena je primenom bioloških markera (imunohistohemija), elektronskom mikroskopijom i "flow" citometrijom.

**Imunodijagnostika** u dijagnostici, a posebno u praćenju i registrovanju povratka ili diseminacije bolesti i određivanja prognoze, ima svakim danom sve veći značaj. Tehnikom imunofluorescencije identifikuju se antigeni specifični za tumor u neoplastičnom tkivu. Druga važna dijagnostička metoda uključuje primenu monoklonskih antitela za otkrivanje karcioembrionskih proteina CEA, AFP, takođe, tumor specifična monoklonska antitela se koriste u terapiji za individualne tumorske antigene (Greenberg, 1991). U dijagnostici i praćenju tumora svoj značaj nisu izgubili ni testovi opšte imunološke reaktivnosti, koji određuju broj i funkciju T i B limfocita, monocita i makrofaga. Posebnu vrednost ima test limfocitne transformacije na mitogen (Dimitrijević & Krejović, 1995). Današnja istraživanja su usmerena na značaj primene tumorskih markera u bolesnika sa malignim tumorima. Najveći stepen korelacije sa tokom maligne bolesti pokazuje kombinovanje rezultata praćenja tumorskih markera i drugih opštih imunoloških parametara.

Kombinacija rezultata testova tumorskih markera CEA, SCCA i IAP je najznačajnija u praćenju planocelularnog karcinoma usne duplje, u registrovanju progresije oralnog karcinoma (razvoj recidiva i metastaza) (Yoshimura, 1988, Ropka, 1990, Fischbach, 1990, Kurokawa, 1992).

#### **7.3.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Prisustvo planocelularnog karcinoma usne duplje u tipičnoj kliničkoj formi hronične ulceracije bez tendencije zarastanja, najčešće ne izaziva velike dileme. Nedijagnostikovana ulcercija takođe se može smatrati potencijalno infektivnom dok se biopsijom ne dokaže suprotno. U diferencijalnoj dijagnozi treba razmatrati TBC, sifilis i mikotične infekcije; takođe, traumatska ulceracija može imitirati karcinomsku ulceraciju (Regezi i Sciubba, 1989).

### **7.4. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **7.4.1. PREKANCEROZE**

Prema SZO (WHO), prekanceroze su definisane kao "oštećenja tkiva na kojima se maligna transformacija češće događa nego na normalnom

tkivu". Na sadašnjem stanovištu prekancerozama se smatraju leukoplakija i eritroplakija, Silverman (1984).

*Leukoplakija* je definisana kao bela mrežasta promena koja nije povezana sa fizičkim ili hemijskim faktorima, osim sa duvanom. Histološki uglavnom se radi o hiperkeratozi, retko o displaziji. Nalazi se najčešće na bukalnoj sluznici, gingivi, jeziku i podu usne duplje. U proseku maligna transformacija se događa u 5-6%, (McGregor, 1986, Ridge, 1996) i do 10% (Million, 1985) jezik i pod usne duplje su lokalizacije visokog rizika. Prisustvo epitelne displazije na histopatološkom pregledu povećava stepen rizika od razvoja karcinoma. Etiološka relevantnost drugih sličnih oboljenja, kao što su Lichen planus i hronična infekcija *Candidom albicans*, nije od velikog značaja (McGregor, 1986).

*Eritroplakija* je crvena lezija analogna leukoplakiji, ali sa većim malignim potencijalom i malignom transformacijom do 20% (Conley, 1996), do 40% (Ridge, 1996) i do 50% Pindborg (1980). Češće je udružena sa epitelnom displazijom, *Ca in situ* i/ili planocelularnim karcinomom (McGregor, 1986, Mashberg, 1989,).

Nutritivni problem koji predisponira razvoj karcinoma usne duplje je deficit gvožđa udružen sa *Plummer-Vinson-ovim sindromom*. Ovaj sindrom se javlja kod žena srednje životne dobi i manifestuje se bolnim hiperemičnim jezikom, atrofijom sluznice i disfagijom.

*Dysplasia* označava promene u epitelu usne duplje koje rezultiraju u abnormalnostima procesa sazrevanja, a naročito onih koje se smatraju premalignim. Karakterišu se mikroskopskim promenama, mitozama i pleomorfizmom; progresija prema karcinomu varira od 15 do 30% (McGregor, 1986, Ridge, 1996).

*Carcinoma in situ* predstavlja poseban histološki entitet. Klinički tok protiče najčešće asimptomatski. Ponekad može da se manifestuje kao zadebljanje sluznice, praćeno crvenilom ili infiltracijom; ovaj entitet treba posmatrati dinamički, jer evolucija u invazivni karcinom je veoma izvesna (Panje, 1986).

#### **7.4.2. PLANOCELULARNI KARCINOM**

Od malignih tumora usne duplje najčešći je planocelularni karcinom prisutan u 90-95% slučajeva, koji se razvija iz epitela sluznice (Spiessel, 1982, Wang, 1987, Štajner, 1988, Llewelyn, 1994, Ridge, 1996). Drugi tipovi malignih tumora su: verukozni karcinom, tumori malih pljuvačnih žlezda, melanom, primarni tumori kosti i metastatski tumori (Million, 1985). S obzirom da su ovi tumori veoma retko zastupljeni, problem malignih tumora usne duplje je pre svega problem planocelularnog karcinoma.

Planocelularni karcinom nastaje iz pločasto-slojevitog epitela i pseudoslojevitog epitela koji je pretrpeo skvamoznu metaplaziju. Lezije

pločasto slojevitog epitela imaju različite stepene histoloških promena od oblika karcinoma in situ do invazivnog karcinoma (Shah,1996). Broders (1920) je izneo da u karcinomima postoje dve vrste ćelija, jedne sa prisustvom keratina koje je nazvao "diferencirane", a druge su nalik embrionalnim i njih je nazvao "nediferencirane". Na osnovu relativnog odnosa diferenciranih i nediferenciranih ćelija, karcinomi su klasifikovani na osnovu tri stepena diferenciranosti: dobro, umereno i slabo diferenciranu grupu. Broders (1920) je takođe, primetio da karcinomi istog histološkog tipa nemaju isti klinički tok; zapazio je da procenat nediferenciranih ćelija utiče na malignost karcinoma. Stepenn ćelijske diferenciranosti reflektuje agresivnost tumora. Planocelularni karcinom usne duplje najčešće je dobro ili umereno diferenciran, retko slabo diferenciran; histološki gradusi se određuju na osnovu prisustva keratina (McGregor, 1986, Ridge, 1996).

Dobro diferenciran planocelularni karcinom (gradus I) odlikuje se poligonalnim ili bodljastim ćelijama sa keratinizacijom. Prisutni su međućelijski mostovi i epitelne perle. Jedra su hiperhromatična i odnos sa citoplazmom je izmenjen. Epitelna stroma je prožeta plažama malignih ćelija, mitotske figure su retke.

Umereno diferenciran planocelularni karcinom (gradus II) karakteriše se opisom dobro diferenciranog karcinoma uz sledeće karakteristike: ne sreću se epitelne perle, mitoze su brojne i atipične, a jedra su pleomorfna.

Slabo diferenciran planocelularni karcinom (gradus III) prepoznaje se po nediferenciranim ćelijama, koje pokazuju jedarni pleomorfizam, hiperhromaziju i odsustvo međućelijskih mostova, a mitoze su brojne.

Diferenciranost utiče i na protokol lečenja, njen značaj u prognozi i dalje izaziva dileme. Na svim delovima tumora ne mora uvek postojati isti odnos diferenciranih prema slabo diferenciranim ćelijama (McGregor, 1986, Štajner, 1988). Keratinske perle i pojedinačna keratinizacija ćelija su veoma često prisutne, karakteristika su dobre diferencijacije ćelija. Invazija u susedne strukture u vidu malih "gnezda" je takođe tipična. Značajna razlika između tumora se zapaža u broju mitozu, nuklearnom pleomorfizmu i sadržaju keratina (Regezi i Sciubba, 1989). Najznačajnija histološka karakteristika primarnog tumora, koja utiče na izbor inicijalne terapije i ima i prognostički značaj, je dubina infiltracije (Mirseyed, 1988). Tanke i površne lezije imaju manju mogućnost za nastanak regionalnih metastaza, bolje reaguju na terapijske metode, i imaju bolju prognozu. Nasuprot tome, dublje lezije sa dubokom infiltracijom okolnog tkiva, imaju značajno veću učestalost regionalnih metastaza, što značajno utiče na prognozu. Precizno određivanje dubine infiltracije moguće je tek nakon ekscizije tumora. Klinički se dubina infiltracije određuje palpacijom, koja određuje i obim hirurške resekcije (Shah,1996).



Savremena patohistologija obogaćena je novim tehnikama dijagnostike; za epitelne tumore posebno su značajne imunohistohemijske metode zasnovane na primeni bioloških markera. Za epitelne tumore karakterističan je citokeratin. U slabo diferentovanih lezija keratin je odsutan i može se identifikovati imunohistohemijskim tehnikama (Regezi i Sciubba, 1989). Imunohistohemijskim metodama utvrđena je pozitivna korelacija i stopa preživljavanja između povećane ekspresije citokeratina 8 i 18, i vimentina, sa porastom histološkog gradusa odnosno anaplazijom, faktorom rasta, odsustvom hormonskih receptora (Schassfsma, 1993). Izražena zapaljenska reakcija se često nalazi oko tumora (limfociti, plazma ćelije, makrofagi). Vretenaste ili fuziformne tumorske ćelije se mogu javiti u planocelularnom karcinomu. Kada je gotovo ceo preparat tumora vretenastog ili anaplastičnog izgleda, sa odsustvom karakterističnih "gnezda" ćelija otežana je diferencijalna dijagnoza u odnosu na sarkom, te se primenjuju posebne imunohistohemijske metode u cilju postavljanja dijagnoze. Takođe, koristi se i metoda citometrije koja analizira i meri sastojke DNA tumorskih ćelija.

## 7.5. TNM KLASIFIKACIJA KARCINOMA USNE DUPLJE

Od sredine ovoga veka intenzivno se radilo na formiranju klasifikacije za maligne bolesti, u saglasnosti sa UICC (Međunarodno udruženje za borbu protiv raka) i AJCC (Američki komitet za rak) (Hermanek i Sobin, 1987). Godine 1953. predložen je TNM sistem; poslednja modifikacija izvršena je 1997. godine. TNM klasifikacija je danas opšte prihvaćena metoda označavanja proširenosti tumora s obzirom na primarni tumor (T), regionalne (N) i udaljene metastaze (M). Svrha klasifikacije je svrstavanje bolesnika u određene stadijume (S), specifične po lečenju i prognozi, i mogućnosti upoređivanja rezultata lečenja. Precizan klinički opis i patohistološka klasifikacija imaju za cilj da:

1. Pružaju pomoć kliničaru u planiranju terapije
2. Indikuju prognozu
3. Pomažu u proceni rezultata terapije
4. Olakšavaju razmenu informacija između terapijskih ustanova

Za klasifikaciju tumora neophodno je da su ispunjeni sledeći uslovi: 1. tumor mora biti histološki verifikovan (klasifikacija tumora usne duplje sprovodi se samo za karcinome), 2. klasifikacija se sprovodi pre lečenja i posle operacije se ne menja, 3. klasifikacija se sprovodi samo za bolesnike lečene prvi put.

## TNM klasifikacija karcinoma usne duplje (UICC, 1987)

---

<b>T</b>	<b>Primarni tumor</b>
TX	- tumor se ne može ustanoviti
T0	- nema znakova tumora
Tis	- carcinoma in situ
T1	- tumor veličine do 2cm
T2	- tumor veličine 2 - 4cm
T3	- tumor veći od 4cm
T4	- tumor infiltriše okolne strukture (kortikalni deo kosti, mišiće jezika, kožu)
<b>N</b>	<b>Regionalni limfni čvorovi</b>
NX	- regionalne metastaze se ne mogu ustanoviti
N0	- nema regionalnih metastaza
N1	- metastaze u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, čiji dijametar ne prelazi 3cm
N2	N2a –metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru veća od 3cm, a manja od 6cm u prečniku N2b –metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova, do 6cm u prečniku N2c –metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim čvorovima, od kojih ni jedna ne prelazi 6cm u prečniku
N3	- metastaza u limfnom čvoru prelazi 6cm u prečniku
<b>M</b>	<b>Udaljene metastaze</b>
MX	- udaljene metastaze se ne mogu ustanoviti
M0	- nema udaljenih metastaza
M1	- postoje udaljene metastaze

---

<b>S</b>	<b>Stadijumi bolesti</b>
0	- Tis
1	- T1 N0
2	- T2 N0
3	- T3 N0 ili T1-3 N1
4	- T4 i/ili N2-3 i/ili M1

---

## 7.6. LEČENJE

Maligni tumori usne duplje najčešće su lokalno invazivni i osnovni zadatak lečenja je uspostavljanje lokalne i regionalne kontrole. Činioci koji utiču na izbor primarnog lečenja su uslovljeni osobinama tumora - **tumorski faktori**, činiocima vezanim za bolesnika - **faktor bolesnika** i osobinama tima koji sprovodi lečenje - **terapijski faktori**. Ciljevi lečenja karcinoma usne duplje su: 1. Izlečenje od maligne bolesti, 2. Očuvanje ili uspostavljanje

oblika i funkcije, 3. Posledice lečenja svesti na minimum i 4. Prevencija nastanka drugog primarnog tumora (Shah, 1996).

U ostvarenja prethodno pomenutih ciljeva raspoložive terapijske mogućnosti uključuju: 1. Hirurgiju, 2. Radioterapiju, 3. Hemioterapiju, 4. Kombinovane modalitete lečenja 5. Primarnu i sekundarnu prevenciju (promena životnih navika i hemoprevencija) (Shah, 1996).

*Tumorski faktori.* 1. Lokalizacija tumora, 2. Veličina (T stadijum), 3. Položaj u anterio-posteriornom smeru, 4. Blizina ili invazija sa kostima donje i gornje vilice, 5. Stanje limfnih čvorova vrata, 6. Prethodno lečenje, 7. Histološke osobine (tip, gradus i dubina invazije). Veličina primarnog tumora u najvećoj meri utiče na odluku o izboru inicijalnog oblika lečenja.

*Faktor bolesnika.* Nekoliko faktora povezanih sa osobinama bolesnika mogu uticati na izbor primarnog lečenja: 1. Životna dob, 2. Opšte medicinsko stanje, 3. Psihičko stanje, 4. Profesija bolesnika, 5. Prihvatanje i saglasnost sa lečenjem, 6. Životne navike (duvan/alkohol).

*Terapijski faktori.* Lečenje karcinoma usne duplje zahteva multidisciplinarni pristup i specifične tehničke mogućnosti. Uključuje hirurški tim, radio i hemio terapeute, ekipu za rehabilitaciju, stomatologa i protetičara (Ridge, 1996, Shah, 1996).

Tumori nastaju na različitim lokalizacijama u usnoj duplji i razvijaju posebnu kliničku sliku, tok i prognozu i terapijski plan se mora prilagoditi svakom bolesniku posebno (Wang, 1987).

**Izbor inicijalne terapije.** Karcinom jezika i poda usne duplje može da se leči hirurški, radioterapijom ili kombinovano. Hemioterapija se primenjuje kod nediferentovanih i slabo diferentovanih formi; objektivan odgovor koji se postiže retko traje duže od nekoliko meseci, stoga je kurativni efekat još uvek kontraverzan. Pored klasične hirurške terapije, prekanceroze i karcinom in situ mogu se lečiti fotodinamskim laserom (Shah, 1996). Laserska ekscizija i/ili krioterapija mogu se koristiti samo u lečenju površnih karcinomskih lezija i koriste se najčešće u lečenju leukoplakija i manjih recidiva nakon hirurške i radioterapije (Wang, 1987). Takođe, površne lezije, bez invazije kosti vilica i evidentnih metastaza su sa veoma dobrim rezultatima lečene CO<sub>2</sub> laserom (Guerry, 1986, Eckel, 1995).

Imajući u vidu puteve regionalnog širenja karcinoma usne duplje glavni hirurški princip sastoji se u uklanjanju tumora u kontinuitetu sa limfnim tokovima i čvorovima (Hemprich, 1990). Stadijumi I i II karcinoma usne duplje se mogu lečiti hirurški ili radioterapijom; kurativnom lečenju dostupni su primarni tumor i regionalne metastaze, a izbor metode lečenja zavisi od veličine, lokalizacije, dubine infiltracije tumora, histološkog tipa, opšteg stanja bolesnika, prirode i mogućnosti ustanove, i znanja terapeuta (Spiessel, 1982, Regezi i Sciubba, 1989, Shah, 1996). Mali tumori usne duplje bez regionalnih metastaza (T1N0) mogu se u visokom procentu (70-90%) izlečiti



hirurški ili radioterapijom, a u manjem broju (50-80%) se istim terapijskim metodama mogu izlečiti bolesnici sa tumorima T2N0 (Regezi i Sciubba, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1990, Virag, 1991, Gavrić, 1995, Shah, 1996). Uznapredovali tumori (stadijum III i IV) leče se kombinovano, primarno hirurški i postoperativnom radioterapijom (Wang, 1987). Petogodišnje preživljavanje je od 10% do 60% (Ridge, 1996, Shah, 1996). Resecira se primarni tumor u bloku sa limfnim čvorovima i često sa resekcijom dela donje vilice (monoblok ili commando operacija) (Wang, 1987, Leemans, 1991). Odstranjenje palpabilnih limfnih čvorova na vratu obuhvata radikalnu blok disekciju (kurativna disekcija). Takođe, limfni čvorovi se mogu odstraniti ako nema palpabilnih čvorova na vratu, ali se smatra da mogu biti zahvaćeni tumorom (elektivna disekcija) (Byers, 1988). Prisustvo regionalnih metastaza značajno smanjuje stepen preživljavanja (Ridge, 1996). Radioterapija nije dovoljno efikasna u kurativnom lečenju regionalnih metastaza (Rink, 1985). Današnji koncept savremenog hirurškog lečenja, podrazumeva hirurško odstranjenje tumora i rekonstrukciju u jednom aktu. Nazotrahealna intubacija je poželjna za operativno lečenje karcinoma usne duplje, u slučaju velikih tumora sa propagacijom u susedne regije, a potrebe za mandibulotomijom zahtevaju preliminarnu traheotomiju. U postoperativnom periodu ishrana se obavlja najčešće preko nazogastrične sonde u prosečnom trajanju od nedelju dana uz intenzivnu higijenu usne duplje (Ariyan i Chicarilli, 1990, Shah, 1996).

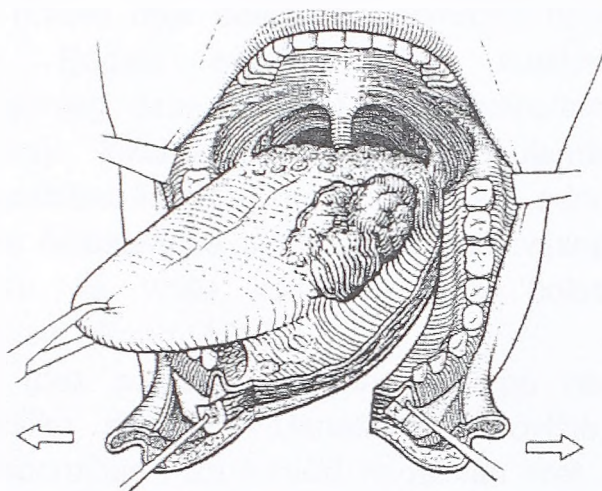
**Preoperativna dijagnostika.** Neophodno je utvrditi lokoregionalnu proširenost tumora pre operativnog zahvata. Kompletan klinički pregled, laboratorijska i radiološka procena su obavezni sa patohistološkom verifikacijom tumora. Posebno je značajno utvrditi invaziju mandibule malignim tumorom, koja se odigrava preko alveola. Ukoliko je tumor u neposrednoj blizini mandibule, ili je adherentan, ili prekriva donju vilicu, posebna pažnja se poklanja utvrđivanju stepena invazije, bimanuelnom palpacijom, radiografijama (ortopantomografija) i CT pregledom sa kontrastom. Periost predstavlja značajnu barijeru širenju tumora (Shah, 1996). Hirurški plan podrazumeva kompletnu resekciju tumora, sa hirurškim ivicama slobodnim od malignih ćelija. Nakon obimnih resekcija, rekonstrukcija je veoma složena, obzirom da hirurgija ovog predela utiče na estetski izgled, funkciju govora, žvakanja i gutanja. Obzirom na složenost terapijskog postupka odluka i sprovođenje lečenja je u rukama iskusnog hirurga (Ridge, 1996). Preoperativno je veoma važno utvrditi precizan dentalni status. Gangrenozni i kariozni zubi se ili vade ili konzervativno saniraju. Zubi u neposrednoj blizini tumora ili u tumoru se ekstrakuju u toku hirurškog lečenja (Shah, 1996).

**Hirurški pristup.** Izbor hirurškog pristupa zavisi od sledećih faktora: veličine i lokalizacije tumora kao dubine infiltracije i odnosa sa donjom i

gornjom vilicom (McGregor, 1986, Ridge, 1996). Hirurški pristup može biti intraoralni, ekstraoralni i kombinovani Shah, (1996) navodi sledeće osnovne pristupe: 1. intraoralni, 2. mandibulotomija, 3. pristup pomoću obraznih režnjeva-donjeg i gornjeg, i 4. "visor" režanj. U planiranju pristupa treba imati u vidu i radikalnu blok disekciju koja se primenjuje kod palpabilnih cervikalnih limfnih čvorova, odnosno kod N0 supraomohiodne disekcije vrata; obostrano palpabilni limfni čvorovi zahtevaju obostranu disekciju vrata.

Intraoralnim pristupom moguće je hirurški ukloniti samo tumore kategorije T1-2. U pojedinim slučajevima kada je donja vilica bezuba i tumor lokalizovan u prednje dve trećine jezika i poda usne duplje, ovaj pristup dovoljan je i za eksciziju većih tumora T3.

Ukoliko ovaj pristup ne omogućava dobru preglednost, pristupa se tumorima jezika i poda usne duplje ekstraoralno. Primenjuje se rez kroz sve slojeve donje usne u medijalnoj liniji (lip splitting) ili kao produžetak reza prilikom disekcije vrata-donji obrazni režanj (McGregor, 1986, Shah, 1996).



Osteotomija mandibule

"Visor" režanj se veoma retko primenjuje, obično u slučajevima sa manjim tumorima prednjeg dela poda usne duplje. Nedostatak ovog pristupa je žrtvovanje oba mentalna nerva, sa trajnim posledicama -potpuna neosetljivost brade i donje usne (Shah, 1996).

Uznapredovali tumori T3-4, posebno ako su lokalizovani na zadnjoj polovini usne duplje, zahtevaju privremenu mandibulotomiju, radi dobre preglednosti i radi postizanja onkološke radikalnosti. Mandibulotomija se može učiniti u medijalnoj liniji, između centralnih sekutića (Dubner, 1991), ili paramedijalno, (optimalniji pristup), u predelu prvih pretkutnjaka-između mentalnog otvora i pripoja prednjeg trbuha digastričnog mišića. Fiksacija



koštanih fragmenta se izvodi mini pločicama (titanium) ili žičanom osteosintezom (McGregor, 1986, Shah, 1996).

**Karcinom jezika-lečenje.** Lečenje u ranom stadijumu I i II podrazumeva hirurško lečenje (parcijalnu glosektomiju) ili radioterapiju (transkutana, implantacija radioaktivnih izvora), sa približno istim rezultatima. Hirurško lečenje zahteva radikalnu eksciziju sa minimalnim odstojanjem od tumora od 1 do 2cm (Million, 1985, Wang, 1987, Štajner, 1988, Ariyan i Chicarilli, 1990, Dimery, 1993). Hirurške ivice moraju biti proverene *intraoperationem*, i prema nalazu se određuje hirurški zahvat (Ridge, 1996). Mali tumori bez znakova duboke infiltracije pogodni su i za radioterapiju (60-70Gy u 6-7 nedelja). Uznapredovali tumori sa infiltracijom leče se kombinovano (hirurška resekcija i radioterapija) (Million, 1985, Wang, 1987, Dimery, 1993). Resekcija uključuje parcijalnu glosektomiju, sa resekcijom dela poda usne duplje i mandibulotomijom (segmentnom ili marginalnom) u kontinuitetu sa disekcijom vrata, ili totalnu glosektomiju (Brusati, 1986). Marginalna mandibulotomija čuva kontinuitet i može se izvesti u najvećem broju slučajeva (Mueller, 1990). Indikacija za segmentnu mandibulotomiju je velika invazija donje vilice karcinomom jezika ili poda usne duplje (Shah, 1996). Najveće šanse za kontrolu maligne bolesti daje adekvatna primarna hirurška terapija (Ariyan i Chicarilli, 1990). Bogata mreža limfnih kapilara omogućava rano metastaziranje prednjeg dela jezika u submandibularne i srednje jugularne čvorove, a distalnije lokalizacije u gornje jugularne čvorove. Oko 35% bolesnika ima palpabilne limfne čvorove (T1 i T2) odnosno 70 do 80% (T3 i T4) i do 15% ima bilateralne u momentu postavljanja dijagnoze. U klinički negativnom nalazu na vratu kod oko 30% bolesnika kasnije nastaju regionalne metastaze (Wang, 1987).

Stadijum I (bez palpabilnih metastaza) po ranijim shvatanjima nije zahtevao profilaktičku disekciju. Današnje stanovište je da se elektivna disekcija vrata preporučuje i za klinički negativan vrat (N0) (Mohit-Tabatabai, 1986, Cunningham, 1986, Byers, 1988). Palpabilni limfni čvorovi zahtevaju radikalnu blok disekciju, kao i tumori stadijuma III i IV bez palpabilnih metastaza (Ariyan&Chicarilli, 1990).

*Rezultati.* Kontrola bolesti je u tesnoj vezi sa kategorijom tumora (T) i prisustvom metastaza. Prisustvo regionalnih metastaza umanjuje preživljavanje za 50%, a celokupno preživljavanje za karcinom jezika iznosi od 50 do 60% (Ridge, 1996, Shah, 1996). Hirurško lečenje i radioterapija daju slične rezultate kontrole osnovne bolesti za Stadijum I (oko 85%) i Stadijum II (60-80%). Stadijum III/IV (10-35%) zahtevaju kombinovano lečenje-hirurgijom i radioterapijom. Naknadna hirurgija lokalnih recidiva moguća je samo u 10-15% (Ridge, 1996, Shah, 1996).



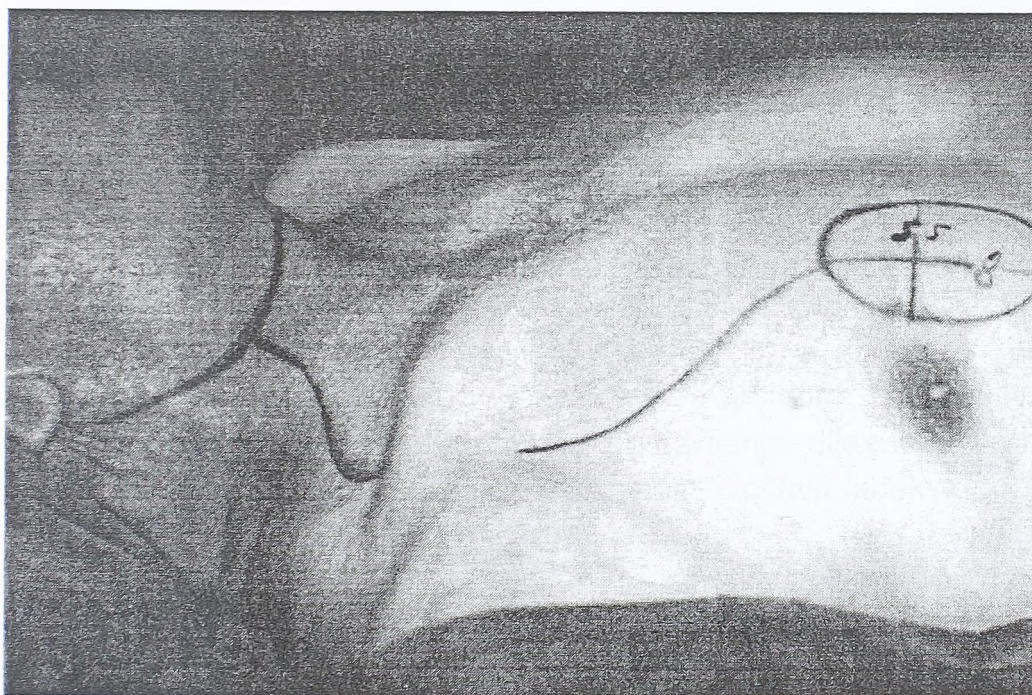
Tabela IV Petogodišnje preživljavanje karcinoma usne duplje (%)

Lokalizacija	Stadijum			
	I	II	III	IV
jezik-prednje 2/3	35-85	25-75	10-50	0-25
pod usne duplje	60-75	40-65	20-40	0-15

Ariyan i Chicarilli, 1990

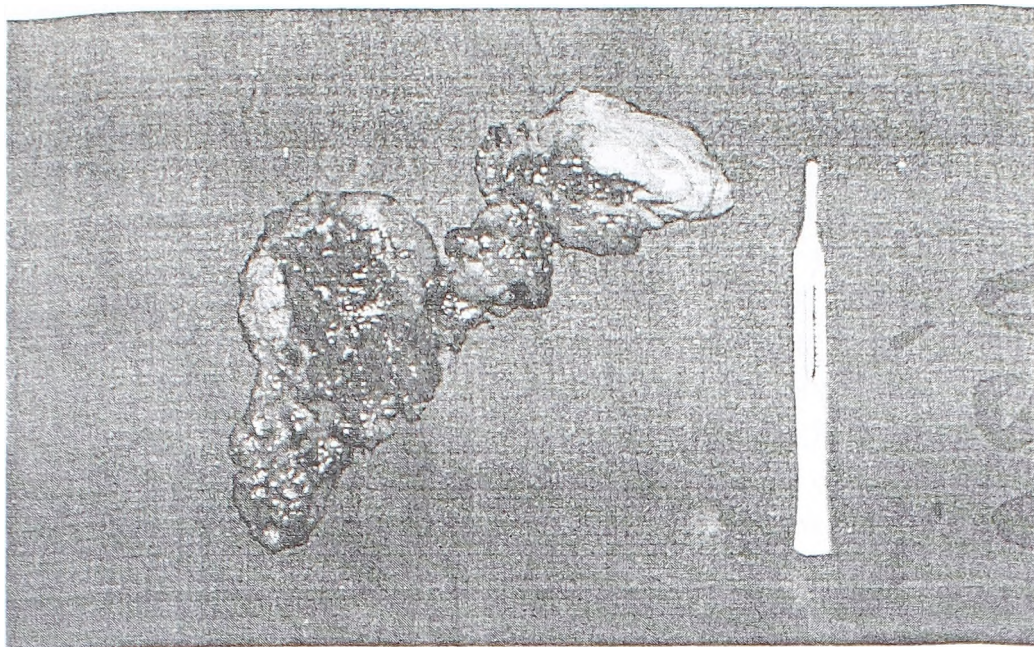


Karcinom poda usta i jezika

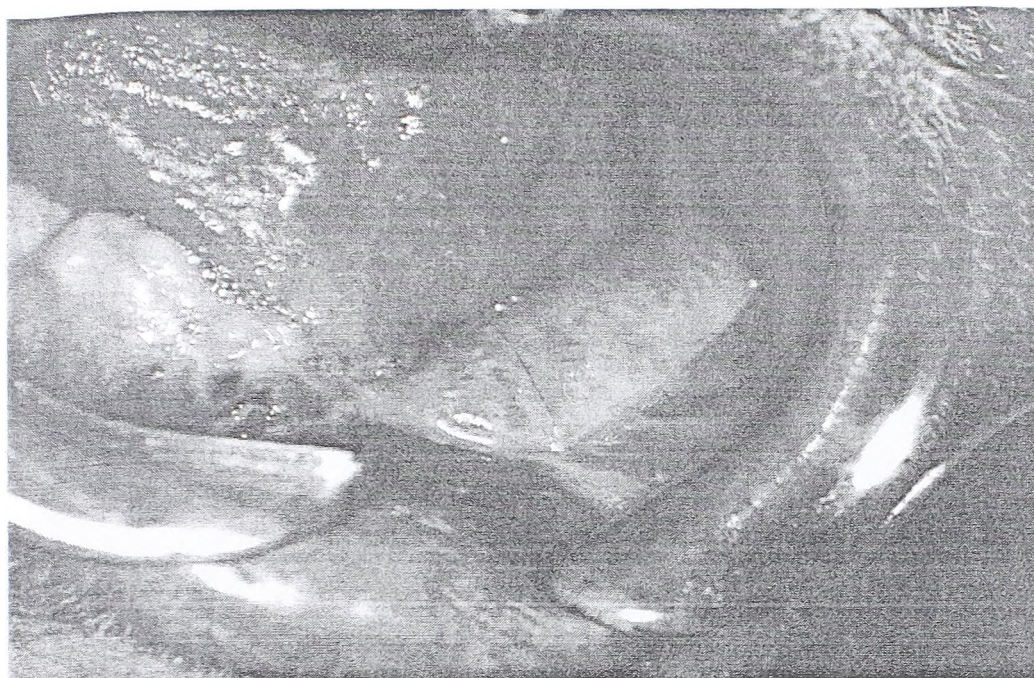


Operativni plan





Preparat tumora i disektat vrata



Lokalni nalaz godinu dana nakon operacije, primarne rekonstrukcije i postoperativne radioterapije

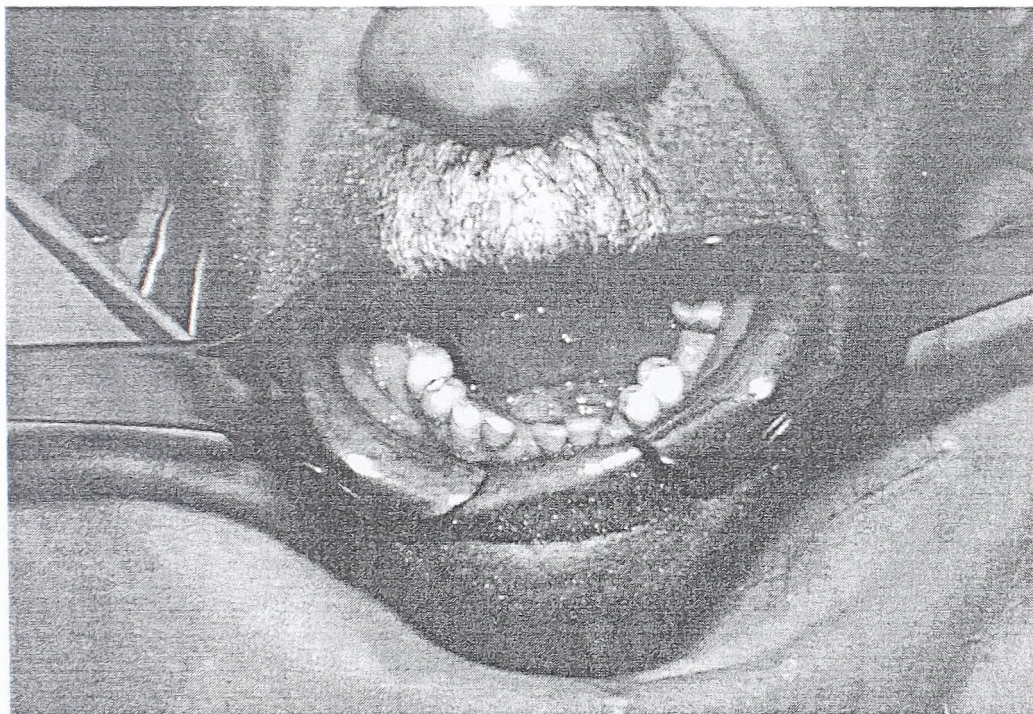
**Karcinom poda usne duplje-lečenje.** Karcinom ove lokalizacije je često u uznapredovaloj fazi u momentu postavljanja dijagnoze i predstavlja veliki izazov za hirurga, da postigne radikalnost i očuva adekvatnu funkciju i izgled bolesnika (Guillamondegui, 1980).

U ranj fazi (T1-2) bez znakova duboke infiltracije, hirurgija ili radioterapija (60-70Gy u 6-7 nedelja) daju slične rezultate (Airoldi, 1985, Million, 1985, Dimery, 1993). Tumori koji zahvataju donju vilicu zahtevaju primarno hirurško lečenje. Karcinom prodire u donju vilicu kroz alveole. Ukoliko je tumor neposredno uz mandibulu i naleže na nju može se primeniti



marginalna mandibulotomija sa očuvanjem kontinuiteta, nasuprot tome infiltracija mandibule zahteva segmentnu resekciju mandibule (McGregor, 1986, Ridge, 1996). Bolest u odmaklom stadijumu zahteva kombinovano lečenje, hirurgiju i radioterapiju (Million, 1985). Kompletna hirurška resekcija zahteva "en bloc" segmentnu resekciju mandibule uključujući parcijalnu glosektomiju i radikalnu disekciju vrata, u kontinuitetu (Million, 1985, Rink, 1985). Segmentna resekcija ima za posledicu kozmetički i funkcionalni defekt, (McGregor, 1986) i zahteva posebne metode rekonstrukcije za premošćavanje defekta; metalne ploče, (Alonso, 1994), miokutane i mikrovaskularne režnjeve sa koštanom komponentom (Soutar, 1983, Kudo, 1985, Duncan, 1985, Dufresne, 1987, Conley i Patow, 1989, Wolf, 1996, Shah, 1996). Klinički palpabilni limfni čvorovi su prisutni u 30% sa većim procentom bilateralnih metastaza u odnosu na jezik (Wang, 1987, Dimery, 1993). Lezije u blizini ili u predelu srednje linije, uključuju pored radikalne disekcije i kontralateralnu selektivnu (supraomohoidnu) disekciju. U slučaju klinički pozitivnih bilateralnih metastaza neophodna je obostrana disekcija vrata (Shah, 1996).

*Rezultati.* Ukupno preživljavanje za sve stadijume karcinoma poda usne duplje je oko 40%, znaci loše prognoze su infiltracija jezika i mandibule i širenje tumora van granica usne duplje. Petogodišnje preživljavanje za Stadijum I - 85%, Stadijum II - 75% i Stadijum III/IV - 10-60% (Ridge, 1996, Shah, 1996).

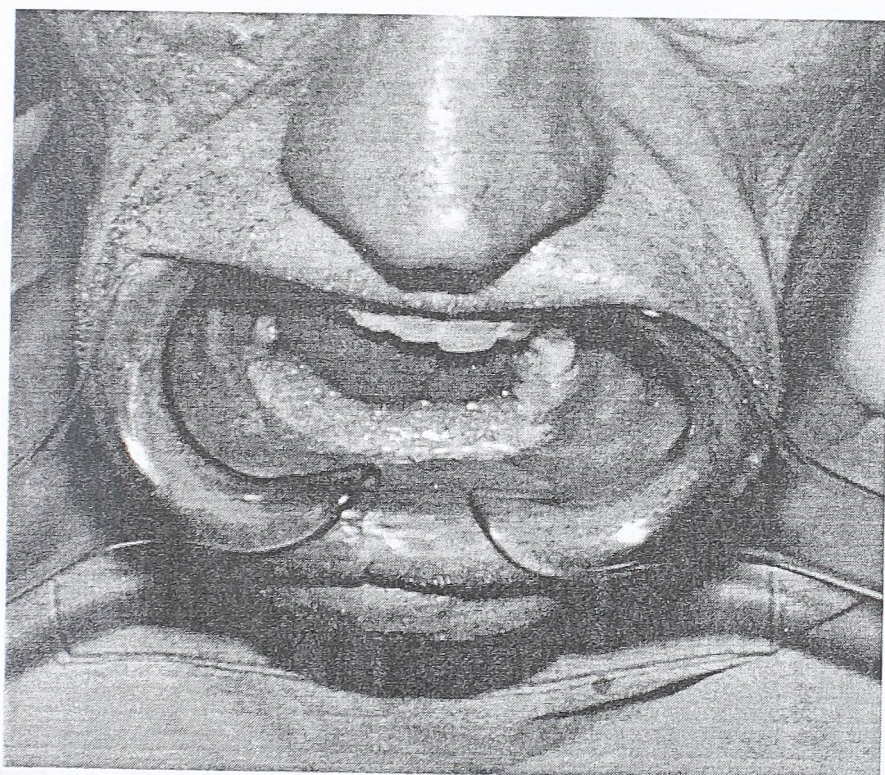


Karcinom poda usne duplje sa infiltracijom ventralne strane jezika





Operativni plan



Lokalni nalaz godinu dana posle operacije i primarne rekonstrukcije



**Terapija regionalnih metastaza.** Maligni tumori jezika i poda usne duplje veoma rano i često metastaziraju u regionalne limfne čvorove vrata, nivoi I, II i III (McGregor, 1986, Wang, 1987, Ridge, 1996, Shah, 1996). Najvažniji faktor koji određuje prognozu je stadijum bolesti, i u tom pogledu diseminacija u regionalne limfne čvorove redukuje preživljavanje na polovinu. U SAD oko 40% bolesnika ima zahvaćene regionalne limfne čvorove u momentu postavljanja dijagnoze, a u Aziji i Južnoj Americi taj procenat je znatno viši (Shah, 1996).

Pored veličine primarnog tumora, karakteristike regionalnih limfnih čvorova koje utiču na tok bolesti su: prisustvo-odsustvo klinički palpabilnih cervikalnih čvorova, veličina limfnog čvora, broj zahvaćenih čvorova, i njihova lokacija. Pojedine histopatološke osobine primarnog tumora takođe povećavaju rizik od regionalnih metastaza (stepen keratinizacije, mitoze, stepen i vid invazije) (Okamoto, 1988). Infiltrativni tip češće metastazira od egzofitičnog, takođe i slabo diferencirani karcinom ima veći potencijal metastaziranja od dobro diferenciranog. Dubina tumorske infiltracije takođe je tesno povezana sa nastajanjem regionalnih metastaza (Shah, 1996). Zahvaćenost limfnih čvorova regiona IV i V ukazuje na loš ishod bolesti (McGregor, 1986). Zbog te činjenice terapija regionalnih metastaza je sastavni deo lečenja karcinoma usne duplje. Mikrometastaze i manji metastatski depoziti se leče radioterapijom, dok je hirurgija najmoćnije oružje u terapiji palpabilnih čvorova (Shah, 1996); to je i aktuelno stanovište gotovo svih autora. Radikalna disekcija vrata ili radioterapija mogu kontrolisati metastatske depozite (N1) ukoliko nema ekstrakapsularnog širenja tumorskih ćelija. Ukoliko je primarni tumor lečen radioterapijom i pri N0, istovremeno se obezbeđuje i profilaksa pojave regionalnih depozita. Kategorija N2 ili veća zahteva primenu kombinovanog lečenja - radikalna disekcija i radioterapija, što povećava izgleda za kontrolu regionalnih metastaza (Ridge, 1996). Još davne 1973. godine, Hanna smatra da intraoralna ekscizija bez disekcije vrata nema mesto u lečenju, jer su i male lezije T1 i T2 su udružene sa ipsilateralnim okultnim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima od 15 do 38% (Mohit-Tabatabai, 1986, Byers, 1988).

*Disekcija vrata.* Raznovrsni hirurški pristupi limfnim čvorovima vrata su standardizovani poslednjih godina i danas podrazumevaju: 1. Radikalnu disekciju vrata, 2. Modifikovanu radikalnu disekciju, 3. Selektivnu disekciju 4. Proširenu radikalnu disekciju (Robbins, 1991, Ridge, 1996, Shah, 1996).

*Radikalna disekcija* (klasična) vrata je najčešće primenjivana disekcija u lečenju regionalnih metastaza karcinoma u predelu glave i vrata (Krejović, 1986). Osnove radikalne disekcije vrata kod karcinoma glave i vrata postavili su davne 1900. godine Mackenzie i 1906. godine Crile, a modifikovane su od strane Hayes Martin-a 1951. godine. Svoju operaciju Crile ja zasnovao na iskustvu stečenom u radu sa velikim brojem bolesnika obolelih od



karcinoma glave i vrata, koji su najčešće umirali zbog primarnog tumora ili regionalnih metastaza na vratu. Svega 1% bolesnika umiralo je zbog udaljenih metastaza. Klasična radikalna disekcija vrata po autoru (Crile) uključuje kompletno uklanjanje limfnog tkiva iz vrata (regioni od I do V). Takođe, uklanja se i sternokleidomastoidni mišić, omohioidni mišić, unutrašnja jugularna vena i akcesorni živac, kao i submandibularna pljuvačna žlezda u bloku sa vezivnim i masnim tkivom i limfaticima vrata između platizme i prevertebralne fascije. Granice disekcije su: kranijalno- donja ivica mandibule i donji pol parotidne žlezde, kaudalno- klavikula, napred- srednja linija vrata i nazad- prednja ivica trapezijusa (Ariyan i Chicarilli, 1990).

Incizija za radikalnu disekciju vrata ima više "varijanti". U našem Institutu koristili smo najčešće nešto modifikovanu "Y" inciziju po Schobenger-u (1959). Formiraju se kožno mišićni reznjevi i disekcija započinje od prednje ivice trapezijusa, uklanjanjem celokupnog sadržaja lateralnog trougla do sternokleidomastoidnog mišića, koji se preseca na sternoklavikularnom pripoju i nakon presecanja i ligiranja v. jugularis internaе, disekcija se nastavlja u kaudo-kranijalnom smeru, do podvezivanja vene jugularis internaе, maksimalno kranijalno. U kontinuitetu se uklanja i sadržaj submandibularne lože i primarni tumor usne duplje "monoblok". Disekcija u kontinuitetu postala je neophodan uslov adekvatnog hirurškog lečenja karcinoma ove lokalizacije, što pokazuju i analize ukupnog preživljavanja, nasuprot blok disekciji bez kontinuiteta sa primarnom lezijom (Leemans, 1991).

*Modifikovana radikalna disekcija vrata* je primenjena da bi se izbegao morbiditet klasične operacije; najvažnije strukture koje se čuvaju su n.akcesorius i v.jugularis interna.

*Selektivna disekcija vrata.* Uključuje limfne čvorove prve linije odbrane, koji su visoko rizični za prisustvo metastatskih depozita. Ova operacija-supraomohioidna disekcija se primenjuje kod kliničke kategorije N0 (profilaktička disekcija) u odsustvu klinički palpabilnih depozita. Uklanjaju se limfno tkivo regiona I, II i III. Profilaktička disekcija se primenjuje kod velikog broja terapeuta da bi se eliminisale subkliničke ili okultne metastaze, i bolesnici u kojih je sprovedena elektivna disekcija vrata imaju višu stopu preživljavanja (Mohit-Tabatabai, 1986, Cunningham, 1986, Byers, 1988). Ako se u limfnim čvorovima utvrdi prisustvo malignih ćelija, vrat zahteva dodatno lečenje. Precizna patohistološka analiza limfnih čvorova nakon radikalne disekcije, pruža važne informacije o prognozi bolesti (Kalnins, 1977). Druga dva vida selektivnih disekcija, lateralna i posterolateralna nisu od značaja u terapiji metastaza karcinoma usne duplje (McGregor, 1986, Ridge, 1996, Shah, 1996).

**Rekonstrukcije.** Značajnu ulogu u hirurškom lečenju ima što ranije uspostavljanje funkcije usne šupljine što se najčešće ostvaruje primenom

hirurških rekonstruktivnih metoda. Cilj rekonstrukcije je uspostavljanje funkcija i estetski izgled. Funkcionalna rekonstrukcija podrazumeva: uspostavljanje potpune funkcije usne duplje, jasan govor, pokretljivost jezika, žvakanje, transport zalogaja, sprečavanje nazalne regurgitacije i aspiracije. Estetski izgled, najviše zavisi od integriteta donje vilice, bradnog ispupčenja, mekotkivnih kontura i pokretljivosti donje vilice (McGregor, 1986, Conley i Patow, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1990, Shah, 1996).

Metode koje se koriste za rekonstrukciju defekata, nastalih posle hirurške ekscizije karcinoma usne duplje čine dugi niz godina, predmet mnogih diskusija. Faktori koji određuju izbor metode rekonstrukcije su osobine defekata: lokalizacija, veličina, struktura tkiva, i stepen vaskularizacije, takođe i disekcija vrata koja se gotovo redovno primenjuje u cilju lokoregionalne kontrole maligne bolesti. Rekonstruktivne metode imaju za cilj postizanje što bolje anatomske i fiziološke restitucije u jednom aktu, (McGregor, 1986, Conley i Patow, 1989).

U pojedinim slučajevima posle ekscizije manjih malignih tumora, defekt je moguće zbrinuti direktnom suturom ili metodom zarastanja *per secundam*. Nasuprot tome, kod većih postoperativnih defekata, gde se u kontinuitetu sa disektatom vrata uklanjanju i svi mišići poda usta sa delom jezika i delom donje vilice, neophodna je primarna rekonstrukcija, regionalnim režnjevima, udaljenim režnjevima ili slobodnim mikrovaskularnim režnjevima, da bi se nadoknadio gubitak mekih tkiva (mišića) i sačuvala mobilnost preostalog dela jezika (McGregor, 1986, Ariyan i Chicarilli, 1990). Resekcija alveolarnog grebena sa marginalnom mandibulotomijom, najčešće ne zahteva rekonstrukciju koštanog defekta. Nasuprot tome, segmentna mandibulotomija zahteva rekonstrukciju koštanog defekta: metalnom pločom, nevaskularizovanim koštanim transplantatom ili mikrovaskularnim slobodnim transplantatom (Ariyan i Chicarilli, 1990, Shah, 1996).

U rekonstrukciji defekata jezika i poda usne duplje, posle ekscizije tumora, koriste se sledeće metode: 1. *Direktna sutura*, na ovaj način rekonstruišu se manji defekti, posle ekscizije tumora T1-2. Kada se ukloni i deo donje vilice, i u bezubih vilica moguće je i veće defekte (T3) rekonstruisati direktnom suturom (McGregor, 1986, Ariyan i Chicarilli, 1990). Prednosti ovakvog načina rekonstrukcije su u tome što ne zahteva puno vremena, trauma za pacijenta je minimalna i defekt se nadoknađuje praktično istim tkivom koje je i uklonjeno. Glavni nedostatak, pogotovo kod većih defekata, je nedostatak mišićne mase, kao i smanjena pokretljivost jezika; 2. *Slobodni kožni transplantat* po Thiersh-u (Edgerton i Desprey, 1957), koristi se za rekonstrukcije manjih defekata (T1-2). Prednosti slobodnog kožnog transplantata su u tome što se dobija epitelizovana površina u usnoj duplji što omogućava uspostavljanje per oralne ishrane kao i dobre pokretljivosti jezika; 3. *Lokalni režnjevi*: jezični, obrazni (Bradley i



Stell, 1983), najčešće se koriste za rekonstrukciju defekta poda usne duplje (T2). Prednost im je u tome što se rekonstrukcija vrši relativno jednostavno veoma sličnim tkivom, glavni nedostatak je ograničena pokretljivost jezika; 4. *Kožni reznjevi*: čeoni, McGregor (1963), nazolabijalni, Elliott (1965), deltopektoralni Bakamijan (1965), vratni (McGregor, 1986) koriste se uspešno i za rekonstrukciju većih defekata (T2,T3,T4). Nedostaci kožnih reznjeva su dvofazna rekonstrukcija, različitost tkiva, pojava dlaka u ustima (nazolabijalni), ograničena pokretljivost jezika, smanjena osetljivost i defekt davajuće regije (deltopektoralni, čeoni); 5. *Mišićni reznjevi*: platizma, Futrell (1978), nazolabijalni, temporalis, McGregor (1963), pektoralis major, Ariyan (1979), Baek (1979), sternokleidomastoidni, Owens (1955), Ariyan (1977), trapezijus, Baek (1979), Demergasso i Piazza (1979), Beroti (1980), latisimus dorzi, Quillen, (1978) (muskulo-kutani, muskulo-mukozni, muskulofascijalni, osteo-muskullarni, ostemuskulokutani). Glavna prednost svih mišićnih reznjeva je u njihovom volumenu, tako da je moguće nadoknaditi svaki defekt posle hirurške ekscizije uznapredovalih tumora (T3 i T4) jezika i poda usne duplje. Najveću afirmaciju stekao je muskulo-kutani pektoralis major režanj. Prednosti su mu pored voluminozne mišićne mase, cirkulacija bez velikih odstupanja, što čini hiruršku tehniku relativno jednostavnom i režanj veoma vitalnim i mogućnost da mišićnom peteljkom obezbeđuje zaštitu a. karotis. Glavni nedostaci su pojava dlaka u ustima kod muškaraca kod kožno-mišićnog reznja, veća težina reznja i kao posledica toga ograničena pokretljivost reznja i neosetljivost reznja (Shah, 1996). 6. *Galealni režanj*, Brent (1985), Elliot (1990) galeo-kutani, osteogalealni, osteo-galeo-kutani - najčešće se koriste za rekonstrukciju bočnog i zadnjeg dela jezika i poda usne duplje (T2,T3); dobro epitelizuju u ustima, a nedostaci su im u relativno maloj masi i mogućnosti pojave venske staze i kao njene posledice nekroze. 7. *Slobodni - mikrovaskularni reznjevi*, označili su novo doba u rekonstruktivnoj hirurgiji i pružili mogućnost rekonstrukcije praktično svakog defekta u predelu jezika i poda usne duplje (Conley i Patow, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1990, Shah, 1996). Primenuju se: radijalni, Soutar (1983), jejunalni, Seidenberg i sar., (1959), dorzalis pedis, McCraw i Furlow (1975), Leeb, (1977) latisimus dorsi, Maxwell (1978), skapularni, Barwick, Goodkind i Serafin (1982), preponski, Daniel i Taylor (1973), fibularni, Taylor (1975). Nedostaci njihove primene uključuju relativno dugo vreme trajanja operativnog zahvata (dva hirurška tima), složen postoperativni tretman, potrebu za modifikovanom disekcijom vrata da bi se obezbedili recipijenti krvni sudovi i ograničenost lošim stanjem krvnih sudova (McGregor, 1986, Conley i Patow, 1989, Shah, 1996).

**Kurativna radioterapija.** Karcinomi usne duplje i jezika spadaju u grupu ograničeno osetljivih tumora, razlika između letalne tumorske doze i tolerancije normalnih tkiva je minimalna, ali je moguća sterilizacija

neoplastičnog tkiva manjeg volumena. Jezik ima veću radiotoleranciju od poda usne duplje (Wang, 1987). U radioterapiji karcinoma jezika i poda usne duplje koriste se različite metode: 1. intersticijalna brahiterapija (implantacijom radioaktivnih igala), 2. bliskofokusna rendgenterapija, 3. radioterapija brzim elektronima (primenom intraoralnog tubusa) i 4. transkutana supervoltažna terapija (fotonska ili korpuskularna) (Million, 1985, Wang, 1987, Lazić i Šobić, 1997).

Savremena radioterapija uz primenu supervoltažnih mašina i 3-D kompjuterskog planiranja, uz maksimalno precizno pozicioniranje bolesnika, postiže svoj optimum.

U lečenju karcinoma usne duplje, koristi se supervoltažna radioterapija, primenom: teleizotopskih uređaja, (izvor zračenja je radioaktivni Co60 koji emituje gama zračenje energije 1,33MeV), i električnih uređaja za akceleraciju elektrona (energija od 1 do 45MeV), koji bombardovanjem mete od teškog metala volframa proizvodi snopove x-zračenja. Najpoznatiji aparat ove vrste, koji se danas primenjuje u kliničkoj praksi je Linearni akcelerator. Ovaj aparat, osim x-zračenja velikih energija, može emitovati i elektrone, što se koristi u lečenju regionalnih metastatskih depozita (Wang, 1987, Lazić i Šobić, 1997).

Radioterapija u kurativnom smislu podrazumava tretman u trajanju od 6 do 7 nedelja, sa tumorskom dozom od 60-70Gy. Danas se najčešće primenjuje transkutana terapija gama ili x-zracima velikih energija. Zračenje se aplikuje iz dva suprotna polja, najčešće primenom konvencionalne tehnike (TD, 60-70Gy, frakcionisano, 2Gy po seansi) pet dana u nedelji. Zračni volumen obuhvata primarni tumor i regionalne limfne čvorove (lokoregionalna radioterapija, od jagodične kosti do klavikule). Transkutana terapija je efikasna u sterilizaciji mikrometastaza u regionalnim limfnim čvorovima, ali je retko efikasna u kompletnoj sterilizaciji primarnog tumora, naročito kod lezija u odmaklom stadijumu.

Efekti radioterapije mogu biti odsustvo regresije tumora ili kompletna ili parcijalna regresija tumora. Da li je regresija inkompletna veoma je teško proceniti, i klinički i patohistološkim pregledom neposredno posle sprovedene radioterapije. Radioterapijom se tumor fizički ne uklanja i okolna sluzokoža i submukoza koja je okruživala tumor može biti ishodište recidiva. Termin radionekroze treba prihvatiti veoma obazrivo, kao i odlaganje biopsije kod nezarastajućih ulceracija posle radioterapije (McGregor, 1986). Karcinomi usne duplje u ranoj fazi T1-2 veoma dobro se leče primenom intersticijalne brahiterapije (1,33MeV, radioaktivni kobalt Co-60), u procentu od 80 do 90%, ali prisutan je problem pojave naknadnih regionalnih metastaza. Stoga se, u ovoj fazi maligne bolesti još bolji rezultati postižu primenom kombinovane intersticijalne i transkutane radioterapije sa procentom efikasnosti do 75% u lokoregionalnoj kontroli (Wang, 1987, Ridge, 1996, Lazić i Šobić, 1997).



Sekundarni depoziti na vratu leče se najčešće brzim elektronima, ukoliko su inoperabilni ili postoji neka druga kontraindikacija za hirurški zahvat.

Prednost ovog vida lečenja je u odsustvu gubitka tkiva, koje prati hirurško lečenje. Komplikacije su: suva usta, fibroza, trizmus, nekroza kosti i mekih tkiva, bol i atrofija što inače ne prati hirurško lečenje (Larson, 1983). Kod početnih stadijuma primarnog tumora bez regionalnih metastaza postiže se izlečenje u 60% slučajeva, a za sve stadijume preživljavanje je 20-50% (Lazić i Šobić, 1997). Petogodišnje preživljavanje i za karcinom jezika i poda usne duplje je za T1 oko 80%, T2 oko 50%, a uznapredovali tumori imaju lošiju prognozu preživljavanja do 25%, bez obzira na modalitet lečenja (Million, 1985, Wang, 1987). Uznapredovali tumori zahtevaju kombinovani pristup hirurgija + radioterapija takođe, u odmakloj fazi bolesti ordinira se i palijativna radioterapija (30-45Gy), sa ciljem da se poboljša kvalitet života sa ili bez produženja života. Bolesnici lečeni primenom samo radioterapije su sa znatno lošijom prognozom (McGregor, 1986).

**Kombinovano lečenje-hirurgija + radioterapija.** Kombinovani tretman se primenjuje već desetinama godina u lečenju uznapredovalih tumora usne duplje (stadijum III i IV) i da bi se smanjila učestalost lokoregionalnog recidiva. Hirurško lečenje se nastavlja radioterapijom (60-70Gy u toku 6-7 nedelja) (Hamberger, 1976, Ridge, 1996). Prednost postoperativne radioterapije je u aplikovanju tumorske doze na "poznatu" lokalizaciju rezidualnog tumora ili pozitivne hirurške ivice. Optimalno vreme za otpočinjanje zračenja je 4 do 6 nedelja posle operacije (Million, 1985, Wang, 1987). Terapija se usmerava na predeo primarnog tumora i limfnih čvorova vrata, obostrano, sa 40Gy i dodatnim zračenjem (boost) od 20Gy samo na predeo primarnog ležišta tumora. Terapijska doza obezbeđuje se fotonima ili kombinacijom fotonskog i elektronskog zračenja, ili samo elektronima. U slučaju metastatski izmenjenih limfnih čvorova, ukupna doza iznosi 60Gy, i na ležište primarnog tumora, i na predeo vrata sa korekcijom polja radi poštete kičmene moždine, frakcionisano, dnevnom dozom od 1,8-2,0Gy po frakciji (Lazić i Šobić, 1997).

**Postoperativna - preoperativna radioterapija.** Postoperativna radioterapija (60-70Gy u toku 6-7 nedelja) redukuje pojavu lokoregionalnih recidiva od 50 na 15%, za tumore sa indikacijama koje predisponiraju recidive, u slučajevima pozitivnih hirurških ivica, ekstrakapsularne propagacije i većeg broja zahvaćenih limfnih čvorova (Ridge, 1996). Prednosti postoperativne radioterapije su u preciznom određivanju zračnog volumena na osnovu hirurški utvrđene lokoregionalne proširenosti tumora, i činjenici da ona sterilije mikroskopske ostatke tumora i mikrometastaze u regionalnim limfnim čvorovima i lakše je proceniti efekte lečenja nego posle primene radikalne radioterapije.

Preoperativna radioterapija se primenjuje u bolesnika sa uznapredovalim tumorima (45-50Gy tokom 4-5 nedelja). Učestalost lokoregionalnih recidiva i komplikacija je manja nakon postoperativne radioterapije. Preoperativna radioterapija je indikovana za tumore na granici hirurške resektabilnosti, i kod fiksiranih metastaza na vratu (Lazić i Šobić, 1997). Radioterapijom se narušava reakcija organizma-imunološka depresija, smanjuje se prokrvljenost tkiva, putevi širenja tumora se menjaju i teže je proceniti tačnu intraoperativnu proširenost tumora (McGregor, 1986).

**Hemioterapija.** Reagovanje karcinoma usne duplje na hemioterapiju, najčešće se manifestuje kao regresija tumora i eventualno uklanjanje udaljenih mikrometastaza. Hemioterapija se obično ordinira u nekoliko faza lečenja:

*Indukciona hemioterapija (neoadjuvantna).* Primenjivanje hemioterapije u inicijalnom lečenju povezano je sa visokim stepenom odgovora. Režimi bazirani na cisplatin-i (platinol) daju odgovor i do 70%. Indukciona hemioterapija nije kurativna; visok stepen odgovora na indukcionu terapiju nije imao za posledicu poboljšanje stope preživljavanja (Schuller, 1983, Olasz, 1988, Ridge, 1996). U kojem obimu se mogu redukovati hirugija i radioterapija nakon neoadjuvantne terapije, još uvek je u fazi istraživanja.

*Konkomitantna hemioterapija i radioterapija.* Predstavljaju pristup koji se intenzivno istražuje. Prve studije su pokazale poboljšanje rezultata preživljavanja (cisplatina i/ili 5-FU i radioterapija). Optimalni plan i režim ovog pristupa je još uvek nedovoljno poznat (Al Saraf, 1994, Vokes, 1997).

*Adjuvantna hemioterapija.* Primenjuje se nakon inicijalne hirurgije ili radioterapije, sa ciljem da se eliminišu mikroskopski ostaci i udaljene metastaze. Rezultati pokazuju da ovaj vid hemioterapije ne vodi poboljšanju preživljavanja.

*Hemioterapija za recidive i metastaze.* Primenjuje se u lečenju recidiva koji se ne mogu uspešno lečiti naknadnom hirurgijom ili radioterapijom, a u bolesnika sa udaljenim metastazama predstavlja vid palijativne terapije.

Kombinacija nekoliko agenasa u hemioterapiji pokazuje poboljšanje u odgovoru, ali bez povećanog preživljavanja. Najčešće upotrebljavani citostatici u terapiji karcinoma glave i vrata su: cisplatin, 5FU, metotreksat, bleomicin, carboplatin, ifosfamid i paclitaksel (Schuller, 1983, Ridge, 1996, Babović, 1997).

**Hemoprevencija.** Cilj hemoprevencije je umanjivanje učestalosti drugog primarnog tumora, indukovanje regresije prekanceroza, kada se primenjuju retinoidi, derivati vitamina A (13-cis retinoična kiselina, retinyl palmitate i N-acetylcystein) da bi zaustavili ili usporili proces karcinogeneze. Rezultati ovih istraživanja nisu još uvek sumirani (Pazdur, 1993, Ridge, 1996).

**Biološka terapija.** Klinička upotreba interferona (IFNs), interleukina -2 (IL-2), adoptivne celularne imunoterapije, rezervisana je pre svega za



leukemije, limfome, multipli mijelom, mezenhimne tumore i maligni melanom (Dimery, 1993). Najveći značaj u terapiji solidnih tumora imaju monoklonska antitela: omogućuju direktnu imunološku destrukciju, konjugaciju antitela sa toksinima i radioizotopima i ciljanje specifičnih tumorskih ćelija (Dimery, 1993).

**Rehabilitacija.** U postoperativnom periodu rehabilitacija bolesnika sa karcinomom usne duplje je veoma važna. Ova rehabilitacija uključuje fizikalnu terapiju, rehabilitaciju govora, žvakanja i gutanja, nutritivnu podršku i socijalno-profesionalnu rehabilitaciju. Kompletna anatomsko i fiziološka rehabilitacija nakon uklanjanja karcinoma usne duplje zahteva i izradu odgovarajuće donjovilične proteze ili ugradnju implantata (Spiessel, 1982, Hemprich, 1988, Finlay, 1992, Schliephake, 1995, Ridge, 1996, Shah, 1996).

**Pregled terapijskih postupaka.** U sumiranju terapijskih metoda izdvajamo bolesnike u ranom stadijumu bolesti I i II, sa lokalizovanom bolešću bez klinički prisutnih limfnih čvorova. Bolesnici ove grupe leče se jednim modalitetom, hirurški ili radioterapijom. Hirurgija u ranoj fazi bolesti ima prednosti u preciznom određivanju proširenosti tumora, minimalnom morbiditetu i sekvelama, kratkom vremenskom periodu. Profilaktička disekcija otkriva mikroskopske metastaze i prevodi bolesnika u stadijum III, što zahteva postoperativnu radioterapiju.

Radioterapija je realna alternativa za bolesnike u ranom stadijumu. Prednosti su u izbegavanju anatomskih defekata i istovremeno uključivanje limfnih čvorova vrata zbog mikrometastaza, a glavna mana je dug period lečenja od 6-7 nedelja, gubitak čula ukusa, funkcije pljuvačnih žlezda i propadanje zuba. Neuspeh radioterapije u ovoj fazi bolesti se može često rešiti naknadnom hirurgijom. Smatra se da se 60 do 80% bolesnika u ranoj fazi bolesti može izlečiti primenom jednog modaliteta lečenja. Povratak bolesti nastaje najčešće u toku prve dve godine nakon lečenja i retko nastaje nakon tog perioda.

Druga grupa bolesnika, stadijum III i IV, sa lokoregionalno uznapređovalom bolešću leči se hirurški i postoperativno radioterapijom. Uprkos bimodalnoj terapiji samo mali broj pacijenata sa uznapređovalim tumorima se može izlečiti, od 10 do 30%, najveći broj neuspeha se ispoljava u pojavi lokalnog i regionalnog recidiva. U znatno manjem broju se neuspeh ispoljava u pojavi udaljenih metastaza (i do 20%), ili pojavi drugog tumora (Al Saraf, 1994, Vokes, 1997).

Treću grupu bolesnika sačinjavaju oni sa relapsom bolesti, lokalnim i/ili regionalnim, ili sa prisustvom udaljenih metastaza prilikom inicijalnog pregleda. U ovoj grupi mali broj slučajeva se može naknadno lečiti hirurgijom i/ili radioterapijom, stoga, kao i za pojavu udaljenih metastaza, jedina opcija je palijativna hemioterapija, ili kao kod primarno inoperabilnih bolesnika,

radioterapija sa simultanom primenom 5-fluorouracila (Al Saraf, 1994, Vokes, 1997)

Terapijski koncept Instituta za onkologiju i radiologiju, u Beogradu publikovan 1996. godine, u prvi plan stavlja hirurško lečenje, a radioterapiju kao primarnu u slučajevima kada postoje kontraindikacije za operativni zahvat, nepristajanje bolesnika na hirurško lečenje, inoperabilan tumor i loše opšte stanje. Primena postoperativne radioterapije je u okviru prethodno pominjanih modaliteta lečenja.

## 7.7. PROGNOZA

Većina bolesnika koja umire od karcinoma jezika i poda usta, umire od uticaja lokoregionalnih oboljenja, retko od udaljenih metastaza. Lokalni uticaji se ispoljavaju na respiratornom i gastrointestinalnom traktu, a smrt rezultira iz zapaljenja pluća ili pothranjenosti. Iskrvavljenje se takođe može desiti, ali je to mnogo ređi uzrok (McGregor, 1986). U cilju određivanja prognoze zasnovane na bazičnim istraživanjima, kliničkim osobinama tumora, terapijskim faktorima, odgovarajućoj klasifikaciji i praćenju, rađene su mnoge studije (Platz, 1985).

U bolesnika sa karcinomom usne duplje prognoza zavisi pre svega od histološkog tipa (gradus) i kliničke proširenosti (stadijum) (Regezi i Sciubba, 1989, Al Saraf, 1994, Ridge, 1996, Lazić i Šobić, 1997), lokalizacije (Shah, 1996) i od izbora metode lečenja. Najvažniji element prognoze je klinički stadijum. Takođe, u manjoj meri na klinički tok mogu uticati i starosna dob, pol, opšte stanje, imuni sistem i psihološki status. Brown i sar. (1989) smatraju da i dubina tumorske invazije, perineuralna invazija i intralimfatički tumorski embolusi imaju uticaja na preživljavanje, i da ih treba uzimati u obzir.

1. Veličina tumora je u obrnutoj proporciji s mortalitetom od tumora;
2. Bolje diferentovani tumori (većina karcinoma usne duplje) imaju bolju prognozu nego slabo diferentovani (Regezi i Sciubba, 1989);
3. Prisustvo regionalnih metastaza je veoma važan element prognoze. Bolesnik koji nema metastaze u regionalnim limfnim čvorovima ima dvostruko veće izgleda za izlečenje nego bolesnik sa istim tumorom koji ima klinički i patohistološki verifikovane metastaze (Krajina, 1983, Ridge, 1996, Shah, 1996).

Na lošiju prognozu ukazuje i širenje invazije sa poda usne duplje i jezika na mandibulu i eksteriorizacija van granica usne duplje, kao i veliki broj zahvaćenih limfnih čvorova, velike metastaze sa histopatološki potvrđenim probojem kapsule limfnog čvora, kontralateralne metastaze i metastaze nisko na vratu. Fiksirani limfni čvorovi ukazuju na izuzetno lošu prognozu (McGregor, 1986, Ridge, 1996).



Stopa izlečenja izražava se procentom bolesnika koji nemaju znakove tumora pet godina nakon početka lečenja. Ukupno petogodišnje preživljavanje za planocelularni karcinom usne duplje se kreće od 10 do 50% sa metastazama (stadijum III i IV), a za one bez metastaza od 50% do 80% (stadijum I i II) (Regezi i Sciubba, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1991, Minić, 1996, Shah, 1996, Lazić i Šobić, 1997). Petogodišnje preživljavanje samo za jezik iznosi oko 50%, odnosno za pod usne duplje oko 40% (Guillamondegui, 1980, Ridge, 1996), za obe lokalizacije od 30 do 60% (Ariyan&Chiarilli, 1990), po Watherhouse-u (1974) za karcinom jezika 22%, odnosno za pod usne duplje 17%, po Štajner-u (1988), petogodišnje preživljavanje iznosi 29% za sve stadijume, što on objašnjava sklonošću ka ranom metastaziranju, diferencijacijom II (G2) i kasnim javljanjem na pregled. U pogledu praćenja bolesnika radi otkrivanja recidiva i metastaza, za većinu bolesnika dovoljan je dvogodišnji period, (Million, 1985, Virag, 1991, Vokes, 1997), odnosno jednogodišnji, kako tvrdi McGregor (1986) i Ehlinger (1993). U tom periodu javlja se gotovo 80% recidiva (Krajina, 1983, Million, 1985, Wang, 1987, Ridge, 1996), nakon tog perioda veća je verovatnoća za razvoj sekundarnog, novog malignog tumora u gornjim aerodigestivnim putevima (Lazić i Šobić, 1997). Uprkos tome praćenje bolesnika lečenih zbog karcinoma usne duplje se ne prekida, već se i nakon pet godina sprovodi jedamput godišnje.

Primenom agresivne primarne terapije (postoperativna radioterapija) postignuto je značajno poboljšanje rezultata preživljavanja, nasuprot primeni jednog modaliteta lečenja. I pored ovakvog pristupa, lokoregionalni povraćaj bolesti je u preko 70% uzrok neuspeha primarnog lečenja. Kombinovano lečenje je izmenilo i uzrok neuspeha kod približno jedne trećine bolesnika u kojih se razvijaju udaljene metastaze (pluća, skelet) (Ridge, 1996, Shah, 1996).

Najveći broj bolesnika sa karcinomom usne duplje, pre dijagnoze su bili pušači i uživaoci alkoholnih pića; mnogi su tu naviku zadržali i nakon lečenja (Jovanović, 1993). Faktor koji značajno utiče na prognozu je povećani rizik od razvoja drugog primarnog karcinoma, koji se razvija približno kod 10 do 40% bolesnika sa karcinomom usne duplje, najčešće u toku prve dve godine postterapijskog praćenja, ali i nakon tog perioda (Krajina, 1983, Regezi i Sciubba, 1989, Jovanović, 1993, Ridge, 1996, Vokes, 1997). Drugi tumor u polovini slučajeva je smešten u gornjim aerodigestivnim putevima (Jovanović, 1993, Shah, 1996). S obzirom na pomenute okolnosti potreban je stalni nadzor i kontrola lekara, kako bi se novi primarni tumor otkrio u ranoj fazi.

U poslednjih 40 godina postignuto je značajno poboljšanje u pogledu preživljavanja usled razvoja hirurških tehnika, zahvaljujući primeni kombinovanog lečenja (postoperativna radioterapija u uznapredovalim stadijumima bolesti) i uvođenju elektivne disekcije vrata u odsustvu palpabilnih limfnih čvorova, (Shah, 1996).

## 8. CILJ

Ova studija usmerena je na istraživanje epidemioloških, patohistoloških i kliničkih karakteristika, kao i na modalitete lečenja karcinoma usne duplje. Ove činjenice u našoj zemlji su nedovoljno istraživane i nedovoljno poznate. U studiju je uključena retrospektivna i prospektivna analiza bolesnika lečenih od planocelularnog karcinoma jezika i poda usne duplje.

Problem malignih tumora usne duplje je veoma složen i aktuelan, bez obzira na napredak svih modaliteta specifične onkološke terapije. Planocelularni karcinom čini preko 90% malignih tumora ove regije, i tesno je povezan sa etiološkim faktorima, duvanom i alkoholom. Maligni tumori usne duplje po svojim specifičnim biološkim, kliničkim i patomorfološkim karakteristikama veoma često izmiču poznatim pravilima i tokovima, a terapijski modaliteti ne daju uvek iste i zadovoljavajuće rezultate. Usna duplja je veoma lako dostupna kliničkom pregledu, ali pojava odmakle bolesti pri inicijalnom pregledu u preko polovine bolesnika, znatno smanjuje krajnje pozitivni efekat lečenja. Lokalizacija tumora, lokalna i regionalna proširenost često zahtevaju opsežne i mutilantne hirurške intervencije, koje dovode do značajnih gubitaka tkiva (mekih tkiva usne duplje, kosti vilica) i pri tome nameću primarnu rekonstrukciju, da bi se uspostavila funkcija (žvakanje, gutanje i govor) i kozmetski efekat.

Prognoza prema tome zavisi pre svega od kliničkog stadijuma bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, stoga je rano otkrivanje tumora od najvećeg značaja za povoljan rezultat. U središtu naše pažnje je i utvrđivanje lokalne i regionalne proširenosti tumora i njihov odnos sa simptomatologijom, patohistološkim osobinama, izborom metode lečenja, recidivom bolesti i ukupnim preživljavanjem obolelih.

S obzirom da se tumori ove lokalizacije nisu do sada sistematski obrađivali i pratili na teritoriji Srbije, ukazala se potreba za studijom o karcinomu usne duplje.

Savremeno, uspešno lečenje karcinoma usne duplje podrazumeva intenzivnu prevenciju u smislu konzumacije duvana i alkohola, a u terapijskom smislu, kontrolu primarnog tumora i regionalnih limfnih čvorova uz očuvanje funkcija usne duplje. Takođe, intenzivno postterapijsko praćenje bolesnika u vremenskim intervalima od 1 i 2 meseca u toku dve godine nakon terapije, nastavlja se i praćenjem u dužim vremenskim intervalima od pet i više godina. Lokalno i lokoregionalno uznapredovali karcinomi usne duplje najefikasnije se leče primenom kombinovanog lečenja, hirurgije i radioterapije. Vrednosti svakog modaliteta lečenja ponaosob, dovoljne su samo za kontrolu tumora u ranoj fazi. Prednosti koje kombinovani tretman donosi bolesniku su: povećanje lokalne i regionalne kontrole bolesti i prevencija udaljenih metastaza. Neuspeh u lečenju, pojava lokalnih recidiva i



regionalnih metastaza, u 90% slučajeva nastaju u prve dve godine nakon specifične onkološke terapije.

Imajući sve ovo u vidu, u istraživanju smo postavili cilj da utvrdimo epidemiološke, patohistološke i kliničke podatke, kao i da procenimo modalitete hirurškog, radiološkog i kombinovanog lečenja i njihovo povezivanje sa patohistološkim i kliničkim karakteristikama tumora u cilju unapređenja terapijskih rezultata.

Ciljevi istraživanja:

I. Istražiti epidemiološke faktore, utvrditi razloge uznapredovalog stadijuma, karcinoma jezika i poda usne duplje u momentu postavljanja dijagnoze, utvrditi kako lokalna proširenost utiče na pojavu i razvoj simptoma. Istražiti epidemiološke karakteristike u centralnoj Srbiji.

II. Analiza rezultata lečenja u zavisnosti od vrste terapije, ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u zavisnosti od:

1. T kategorije; 2. N kategorije; 3. lokalizacije tumora; 4. PH gradusa;

III. Analiza lokoregionalne kontrole bolesti u odnosu na primenjenu terapiju:

1. kombinovano lečenje (hirurgija + radioterapija); 2. hirurško lečenje; 3. radioterapija; 4. analiza učestalosti recidiva i metastaza u odnosu na lokalizaciju, lokalnu proširenost i terapiju.

IV. Analiza značaja prognostičkih faktora u planiranju optimalne terapije karcinoma jezika i poda usne duplje:

1. primarna lokalizacija malignoma; 2. lokoregionalna proširenost karcinoma (operativni nalaz proveren HP pregledom) i korelacija sa preoperativno utvrđenom lokoregionalnom proširenošću; 3. PH gradus.

V. Proučiti indikacije za rekonstruktivne operacije karcinoma usne duplje.

Doprinos ove studije u lečenju karcinoma usne duplje bio bi u preciznom sagledavanju epidemioloških podataka, kliničkog i biološkog ponašanja karcinoma ove lokalizacije u cilju poboljšanja efikasnosti terapije.

## 9. MATERIJAL I METODE

### 9.1. MATERIJAL

U studiji smo analizirali 101 bolesnika sa planocelularnim karcinomom jezika i poda usne duplje, koji su lečeni u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije i Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu u periodu od 1991. do 1995. godine.

U ovih bolesnika, tokom dijagnostičkog postupka, sprovedena su sledeća klinička ispitivanja: anamneza, klinički pregled, radiografija pluća, patohistološka verifikacija tumora i standardno ispitivanje krvi i urina. U slučajevima sumnje na širenje tumora na donju vilicu, rađena je ortopantomografija i/ili radiografija donje vilice u tri pravca. Kod otežane procene lokoregionalne proširenosti tumora primenjivane su kompjuterizovana tomografija (CT) sa kontrastom i/ili magnetna rezonanca (MR) usne duplje i vrata. Klasifikacija karcinoma određena je po TNM sistemu (UICC, 1987) a gradus planocelularnog karcinoma određen je po preporukama WHO.

U Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju hirurški je lečeno 74 bolesnika. Postoperativno u 50 bolesnika je sprovedena i radioterapija (50-65Gy) u Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu. Takođe, praćena je i grupa od 27 bolesnika lečenih samo radioterapijom (60-70Gy) u Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu. Program istraživanja zasniva se na retrospektivnoj i delom prospektivnoj analizi bolesnika sa planocelularnim karcinomom jezika i poda usne duplje, koji su razvrstani u tri terapijske grupe.

Tabela VI. Grupe formirane u toku istraživanja

Grupa	Terapija	Ukupno bolesnika 101
I	Hirurgija + Radioterapija	50
II	Hirurgija	24
III	Radioterapija	26

Pod dijagnozom malignih tumora usne duplje u posmatranom periodu je lečeno 122 bolesnika, u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju. Od ove grupe, 104(85%) činili su bolesnici sa lokalizacijom tumora na jeziku i podu usne duplje. Preostalih 18 bili su drugih lokalizacija u usnoj duplji. Od 104 bolesnika u studiju je uključeno 74 bolesnika. Na osnovu odluke konzilijuma sprovedeno je hirurško lečenje u 74 bolesnika i postoperativna radioterapija u 50 bolesnika. U preostalih 30 bolesnika koji nisu uključeni u studiju (14 izgubljeno iz evidencije i kod 16 nekompletna dokumentacija), učinjena je klinička obrada i patohistološka verifikacija tumora i konzilijarno je odlučeno da se sprovede specifična onkološka terapija u 20 bolesnika (kod 12 kombinovano lečenje, a kod 8 radioterapija), kod 8 bolesnika palijativna radio i hemioterapija, i u dva slučaja simptomatska terapija. Treću grupu, od 27 bolesnika u ovom istraživanju čine bolesnici primarno-kurativno lečeni radioterapijom. U periodu od 1991. do 1995. godine u Institutu za onkologiju i radiologiju radioterapijom je lečeno 367 bolesnika sa karcinomom usne duplje, pre svega postoperativno a samo 41 bolesnik sa karcinomom jezika i poda usne duplje primarno je lečen radioterapijom. U 27 bolesnika su kompletirani signifikantni podaci.



Ljubaznošću Instituta za onkologiju i radiologiju u Beogradu dobili smo kompletan uvid u medicinsku dokumentaciju svih bolesnika lečenih radioterapijom zbog karcinoma jezika i poda usne duplje.

Bolesnici prve i druge grupe redovno su kontrolisani na onkološkom konzilijumu Instituta za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, treća grupa bolesnika (zračeni), kontrolisana je na konzilijumu za maksilofacijalnu regiju Instituta za onkologiju i radiologiju. Bolesnici uključeni u studiju posedovali su validnu medicinsku dokumentaciju iz koje se pratilo opšte stanje bolesnika i osnovna bolest. Za bolesnike koji se nisu javili na kontrolni pregled i nakon pismenog poziva, ljubaznošću matičarske službe Beograda i republičkog MUPa utvrđeno je da li su živi ili umrli (datum).

U određenom periodu pratili smo učešće karcinoma usne duplje na teritoriji Republike Srbije u morbiditetu, na osnovu podataka Instituta za zaštitu zdravlja republike Srbije i Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja i u mortalitetu na osnovu podataka Republičkog zavoda za statistiku.

U periodu od 1991. do 1995. godine u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, posmatrali smo učestalost karcinoma usne duplje, a posebno jezika i poda usne duplje, kao najčešćih lokalizacija, u korelaciji sa epidemiološkim i etiološkim parametrima, histopatološkim i kliničkim karakteristikama. U retrospektivnoj studiji, koristili smo se postojećom, medicinskom dokumentacijom i tadašnje patohistološke nalaze revidirali u cilju utvrđivanja histološkog i nuklearnog gradusa.

Biopsijski materijal, uzet probatornom ekscizijom ili intraoperacijski, pregledali su J. Krajačević i I. Boričić.

Hirurška terapija bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje sprovedena je u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS u Beogradu.

Radioterapiju na Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu, sprovodili su Z. Petrović i S. Vučićević. Postoperativna radioterapija se ne može sprovoditi standardno, već zahteva individualno planiranje, shodno lokoregionalnoj proširenosti karcinoma. Proširenost karcinoma je operativno utvrđena i patohistološkim pregledom proverena. Poznajući lokalizaciju, proširenost tumora i puteve širenja karcinoma usne duplje, planirao se zračni volumen (od jagodične regije i vrha mastoida do ključne kosti). Lokalizacija zračnih polja je proveravana radioskopski i radiografski. Radioterapija se optimalno sprovodi u intervalu od 4-6 nedelja posle operacije.

U bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje, koji su tretirani radioterapijom (postoperativno ili kurativno) primenjena je tehnika dva suprotna polja. U prvom aktu sprovedeno je lokoregionalno zračenje (velikim poljem) do tolerantne doze za kičmenu moždinu, posle toga redukovan je zračno polje na regiju od interesa. Primenjeni su telekobalt gama zraci (1,33Mev) postoperativno je aplikovana ukupna doza (TD) od 50-65Gy i

kurativno od 60-70Gy. Broj frakcija je iznosio od 25 do 35, sa dozom po frakciji od 2Gy, sa jednom frakcijom dnevno, u trajanju od 5 do 7 nedelja.

Kriterijum za izbor bolesnika za ovo istraživanje bio je pozitivan patohistološki nalaz u smislu planocelularnog karcinoma jezika i poda usne duplje, u kojih je određena i sprovedena specifična onkološka terapija, hirurgija i/ili radioterapija. Važni parametri su i prisustvo validne medicinske dokumentacije i mogućnost dovoljnog postterapijskog praćenja.

U cilju sagledavanja podataka, i da bi se došlo do relevantnih zaključaka, sastavili smo upitnik, u koji smo unosili podatke za atributivna i numerička obeležja, od značaja za osnovnu bolest izabranih bolesnika:

- starosna struktura i pol bolesnika;
- raspodela prema mestu življenja i zanimanju;
- porodična anamneza: maligna oboljenja;
- lična anamneza: hronična oboljenja, drugi malignom;
- učestalost u konzumiranju alkoholnih pića i pušenja cigareta u bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje;
- izgubljeno vreme do postavljanja dijagnoze;
- zastupljenost prvog simptoma i ukupna zastupljenost svih simptoma;
- lokalizacija tumora (UIIC, 1987);
- zastupljenost različitih morfoloških oblika tumora;
- raspodela obolelih prema lokalnoj i regionalnoj proširenosti karcinoma jezika i poda usne duplje na osnovu TNM sistema (UIIC, 1987);
- zastupljenost histološkog i nuklearnog gradusa;
- distribucija istostranih i kontralateralnih metastaza, prema zahvaćenim grupama limfnih čvorova (regioni) i stepenu fiksacije;
- distribucija bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema stadijumu maligne bolesti;
- vrsta i učestalost primarnog lečenja karcinoma jezika i poda usne duplje;
- izbor metoda lečenja karcinoma jezika i poda usne duplje;
- izbor hirurške metode lečenja;
- disekcija vrata;
- ishod operativnog lečenja;
- intraoperativna proširenost tumora (pTNM);
- rekonstruktivne metode;
- komplikacije hirurškog lečenja;
- postoperativna radioterapija, indikacije;
- kurativna radioterapija, indikacije;
- komplikacije radioterapije;
- izgubljeno vreme od operacije do radioterapije;
- kontrola, stanje na poslednjoj kontroli;
- konačan ishod, preživljavanje;
- relaps bolesti u odnosu na lokoregionalnu proširenost, izbor primarne metode lečenja i na vreme nastanka;



## 9.2. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podatke o planocelularnom karcinomu jezika i poda usne duplje određene upitnikom, pripremili smo za kompjutersku obradu, statistički obradili, a potom prikazali u odgovarajućim tabelama, u numeričkom, grafičkom ili kombinovanom obliku. Statističku obradu materijala radio je statističar Stomatološkog fakulteta Prof. D. Dimitrijević.

Da bi se došlo do relevantnih zaključaka u odnosu na postavljene hipoteze dobijeni su podaci za:

- ATRIBUTIVNA obeležja koja su tabelirana u dvodimenzionalne tabele sa apsolutnim i relativnim frekvencijama
- NUMERIČKA obeležja koja su prikazana u tabelama koje sadrže relevantne statističke parametre neophodne za statistička zaključivanja o posmatranoj pojavi

Posmatrana obeležja su prikazana i grafički:

- STRUKTURNIM KRUGOM
- HISTOGRAMOM FREKVENCIJA
- LINIJSKIM GRAFIKONOM
- KOMBINACIJOM DVA GRAFIKONA

U analizi prikupljenih podataka korišćeni su sledeći:

### 1. STATISTIČKI PARAMETRI

- 1.1. STOPA MORBIDITETA- broj obolelih na 100 000 stanovnika
- 1.2. STOPA MORTALITETA - broj umrlih na 1000 stanovnika
- 1.3. ARITMETIČKA SREDINA- prosečna vrednost
- 1.4. STANDARDNA DEVIJACIJA - apsolutna mera varijacije pojedinačnih vrednosti od prosečne vrednosti
- 1.5. KOEFICIJENT VARIJACIJE - relativna mera varijacije pojedinačnih vrednosti od prosečne vrednosti
- 1.6. STANDARDNA GREŠKA OCENJENOG PROSEKA - mera varijacije iz uzorka, primenjena na osnovni skup
- 1.7. INTERVAL POUZDANOSTI ZA VEROVATNOĆU  $P = 0.95$ - interval u kome treba očekivati da će se nalaziti vrednost iz osnovnog skupa sa verovatnoćom od 95%
- 1.8. STUDENT-ov  $t$  - TEST - ispitivanje da li su razlike u prosečnim vrednostima između dve posmatrane grupe statistički značajne
  - 1.8.1. TEST ZNAČAJNOSTI razlika u prosečnim vrednostima kod velikih nezavisnih uzoraka

- 1.8.2. TEST ZNAČAJNOSTI razlika u prosečnim vrednostima kod malih nezavisnih uzoraka
- 1.8.3. F - TEST - proverava da li se obe standardne greške međusobno značajno ne razlikuju
- 1.9. STUDENT-ov t - TEST - ispitivanje da li su razlike u procentualnoj zastupljenosti pojedinih kontingenata između dve posmatrane grupe statistički značajne i t - Test za zaključivanje o značajnosti stepena zavisnosti
- 1.10. MANTEL-HAENSZEL  $\chi^2$  - test za tabele kontingencije 2x2
- 1.11.  $\chi^2$  - test - YETS-ova korekcija za tabele r(red) x k(kolona) za r: 3,4,... K: 3,4,...
- 1.12. OBLIK ZAVISNOSTI - LINIJE TREND - kod većine obeležja i pojava, čije promene u vremenu statistički iskazujemo vremenskim serijama, pokazuje se, u dužem ili kraćem vremenskom periodu, izvesna tendencija i određena pravilnost u pogledu zakonitosti razvoja. Prema tome pod trendom u statističkom smislu reči podrazumevamo onu liniju razvoja koja najbolje od svih linija iste klase prilagođava dati niz empirijskih-originalnih vrednosti vremenske serije. To su najčešće linije:
  - 1.12.1. linearni trend
  - 1.12.2. eksponencijalni trend
  - 1.12.3. logaritamski trend
  - 1.12.4. parabolični trend
  - 1.12.5. stepeni trend
- 1.13. REZIDUALNA GREŠKA - je apsolutna mera varijabilnosti obeležja od linije trenda. Uspešnost prilagođavanja trenda meri se pomoću rezidualne greške koja služi za određivanje rezidualnog pojasa trenda.
- 1.14. MULTIPLA REGRESIONA ANALIZA
  - 1.14.1. regresiona hiperravan
  - 1.14.2. regresiona greška
  - 1.14.3. linearni koeficijent korelacije
  - 1.14.4. parcijalni koeficijent korelacije
  - 1.14.5. multipli koeficijent korelacije

## 2. PROGRAMI ZA PC

- 2.1. Harvard graphics 3.0
- 2.2. EPI - info, ver 5.0 (program WHO)
- 2.3. EXCEL 5
- 2.4. WORD FOR WINDOWS - 6.0



## 10. REZULTATI

U skladu sa primenjenom metodologijom u našoj studiji, analizirali smo rezultate lečenja karcinoma jezika i poda usne duplje u tri grupe bolesnika sveke posebno, a zatim u komparativnoj analizi utvrdili razlike između grupa u pojedinim obeležjima, definisanim u ciljevima istraživanja.

Bolesnici odabrani za ovu studiju posedovali su klinički, histološki i laboratorijski slične osobine i činili su relativno homogenu populaciju. Odabrani su bolesnici sa planocelularnim karcinomom jezika i poda usne duplje, ukupno 101.

U periodu od 1991. do 1995. godine u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, dijagnostikovano je 122 bolesnika sa malignim tumorima usne duplje. Pri tome u 104 (85%) bolesnika malignom je bio lokalizovan na jeziku i podu usta. Od 104 bolesnika u studiju je uključeno 74 bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta, za koje se mogao utvrditi celokupan tok bolesti, (dijagnostika, lečenje i postterapijsko praćenje), preostalih 30 je izgubljeno iz evidencije ili su imali nekompletnu dokumentaciju. U Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, 74 bolesnika je lečeno hirurški. Postoperativno, u 50 bolesnika (I grupa) sprovedena je i radioterapija (50-65Gy) u Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu; preostalih 24 bolesnika (II grupa) lečeni su samo hirurški. Takođe, praćena je i grupa od 27 bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta (III grupa) lečenih samo radioterapijom (60-70Gy) u Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu.

Bolesnici su pripadali životnoj dobi od 27 do 82 godina, a najveći broj bolesnika je bio u šestoj i sedmoj deceniji. U studiju su uključeni samo bolesnici sa patohistološkim nalazom planocelularnog karcinoma. S obzirom na kliničku dijagnozu veći broj ispitanika je imao izolovan tumor jezika (uključeni su i bolesnici sa širenjem na okolne subregione usne duplje), u odnosu na drugu lokalizaciju uključenu u studiju-pod usne duplje (uključeni su i tumori poda sa širenjem na ventralnu stranu jezika). Opisane osobine ispitanih bolesnika su, inače najčešće karakteristike obolelih od karcinoma jezika i poda usne duplje.

Na osnovu lokalizacije karcinoma i stadijuma bolesti, sprovedeno je odgovarajuće hirurško lečenje. U 50 bolesnika je sprovedena postoperativna radioterapija, prema indikacijama: pozitivan nalaz ivičnih biopsija, lokalizacije i lokoregionalne proširenosti, ruptore kaspule limfnog čvora, okultne metastaze ili slabo diferenciran tumor. Radioterapija posle hirurškog lečenja je sprovedena upotrebom fracionisanog zračenja TD od 50-60Gy (broj od frakcija 25 do 35) sa dozom od 2Gy po frakciji, jednom frakcijom dnevno, u trajanju 5 do 7 nedelja. Postoperativna radioterapija sprovedena je u ovih bolesnika, jer se brojnim istraživanjima utvrdilo da bolesnici sa uznapredovalim karcinomom jezika i poda usta pripadaju grupi sa visokim

rizikom za nastajanje lokoregionalnih recidiva i udaljenih metastaza, a da radioterapija smanjuje taj rizik. Posebnu grupu činilo je 27 bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta koji su primarno-kurativno lečeni radioterapijom (60-70Gy), zbog nepristajanja na hirurško lečenje, nepodobnosti ili kontraindikacija za hirurško lečenje.

U ovu studiju nisu uključeni bolesnici sa drugim lokalizacijama karcinoma u usnoj duplji i patohistološkim nalazom koji nije planocelularni karcinom, bolesnici sa diseminovanom malignom bolešću kao i oni koji nisu u potpunosti sproveli planirani protokol lečenja, takođe, i bolesnici hirurški lečeni u drugim ustanovama i kontrolisani u našem Institutu.

## 10.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA USNE DUPLJE U CENTRALNOJ SRBIJI

Učešće malignih neoplazmi u ukupnom morbiditetu je u neprekidnom porastu. Zabeleženi pad, učestalosti, krajem osamdesetih i početkom devedesetih, pokazuje tendenciju ponovnog rasta sredinom devedesetih, visoko iznad vrednosti prethodnog perioda (Grafikon 1). Broj ukupno lečenih od malignih neoplazmi je najveći upravo na kraju posmatranog perioda. U analizu je uključen period od 1988. do 1995. godine, osnovni podaci dobijeni su od IZZRS, RZZS i SZZUZ i potom statistički obrađeni.

Posebno posmatrane lokalizacije jezika i poda usta, kao najčešće lokalizacije u usnoj duplji, pokazuju tendenciju blagog pada od kraja osmadesetih do kraja posmatranog perioda sredine devedesetih godina, i sa tendencijom održavanja na ostvarenom nivou (Grafikon 2).

U odnosu na druge lokalizacije usne duplje, karcinom jezika beleži porast u sklopu opšte slike malignih neoplazmi (Grafikon 3).

Nasuprot, karcinomu jezika, za koji beležimo trend rasta, za karcinom poda usne duplje beležimo trend pada na kraju posmatranog perioda 1995. godine (Grafikon 4).

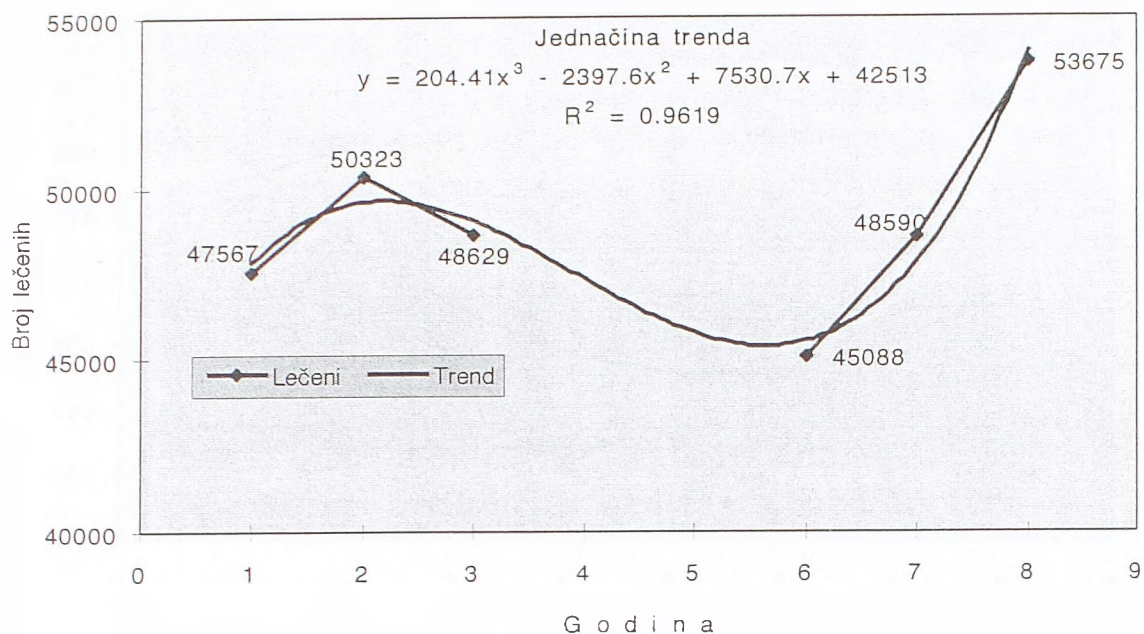
Grafikon 5 prikazuje petogodišnji prosek karcinoma usne duplje po svakoj lokalizaciji posebno. Maligni tumori usana su najčešća lokalizacija, sa 224/565 (40%) malignih tumora u usnoj duplji; druga po učestalosti je lokalizacija na jeziku sa 210/565 (37%), a zatim pod usne duplje sa 57/565 (10%).

Maligni tumori usne duplje bez usana čine 60% tumora ove lokalizacije. Najčešći su tumori jezika (61,5%), na drugom, mestu su tumori poda usne duplje (17%) i na trećem, tumori bukalnog predela, retromolarnog predela i tzv. neoznačenih lokalizacija usne duplje i oni čine 16,%. Maligni tumori na gingivi gornje i donje vilice, čine svega 5% i predstavljaju najređu lokalizaciju.

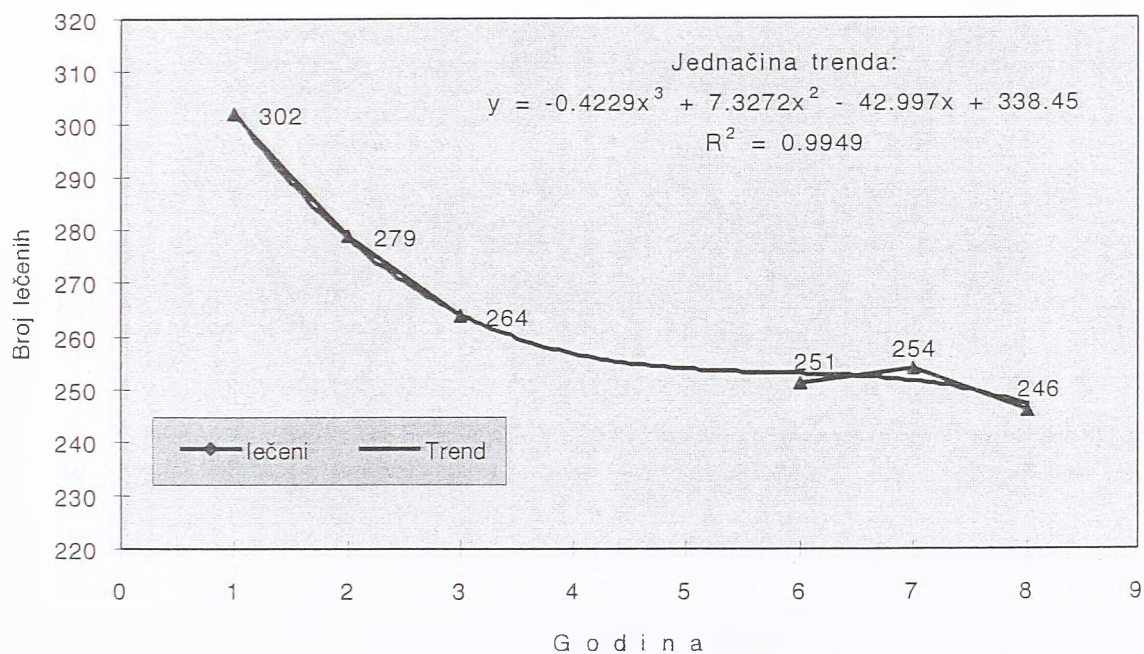
U ukupnom morbiditetu i mortalitetu malignih neoplazmi, maligni tumori usne duplje su zastupljeni sa 1,1% u posmatranom periodu (1988-1995).



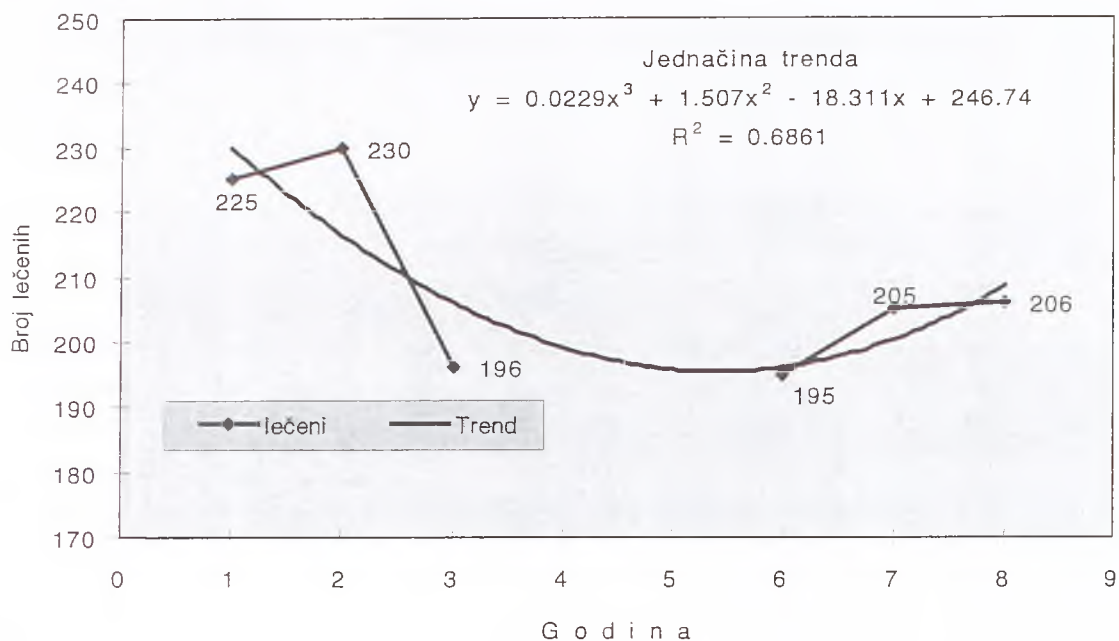
Grafikon 1 LEČENI OD MALIGNIH NEOPLAZMI  
(šifra IX MKB: 140-208 ) U CENTRALNOM DELU SRBIJE  
(1988 god.=1; 1989.=2; . . . 1995.=8)



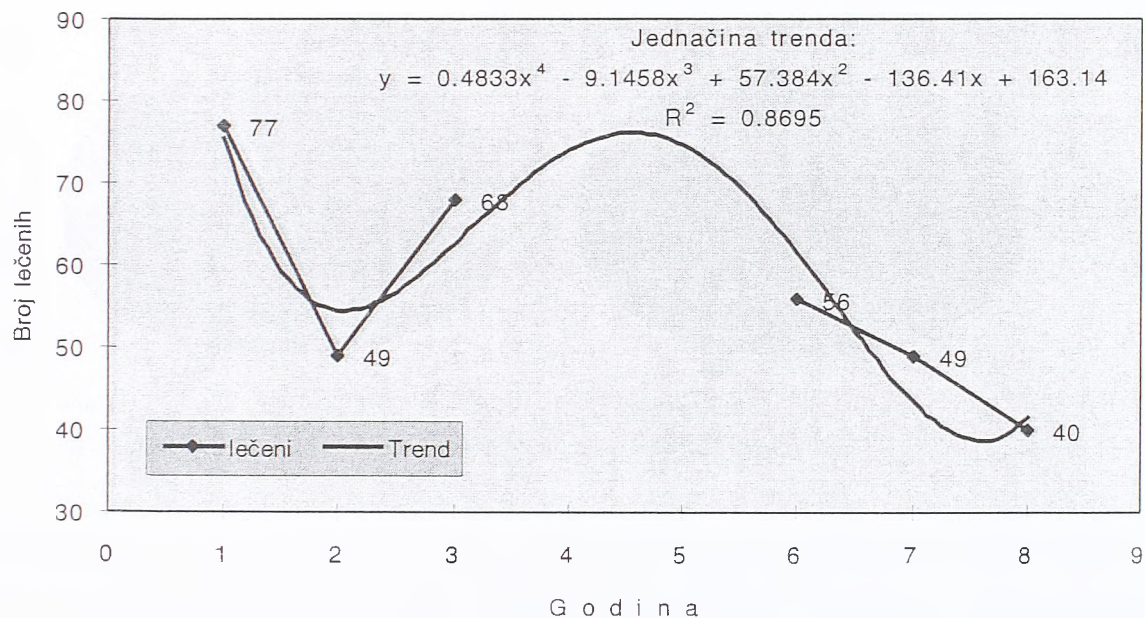
Grafikon 2 LEČENI OD MALIGNNE NEOPLAZME JEZIKA  
I PODA USNE DUPLJE  
(šifra IX MKB: 141+144) U CENTRALNOM DELU SRBIJE  
(1988 god.=1; 1989.=2; . . . 1995.=8)



Grafikon 3 LEČENI OD MALIGNNE NEOPLAZME JEZIKA  
(šifra IX MKB: 141) U CENTRALNOM DELU SRBIJE  
(1988 god.=1; 1989.=2; . . . 1995.=8)

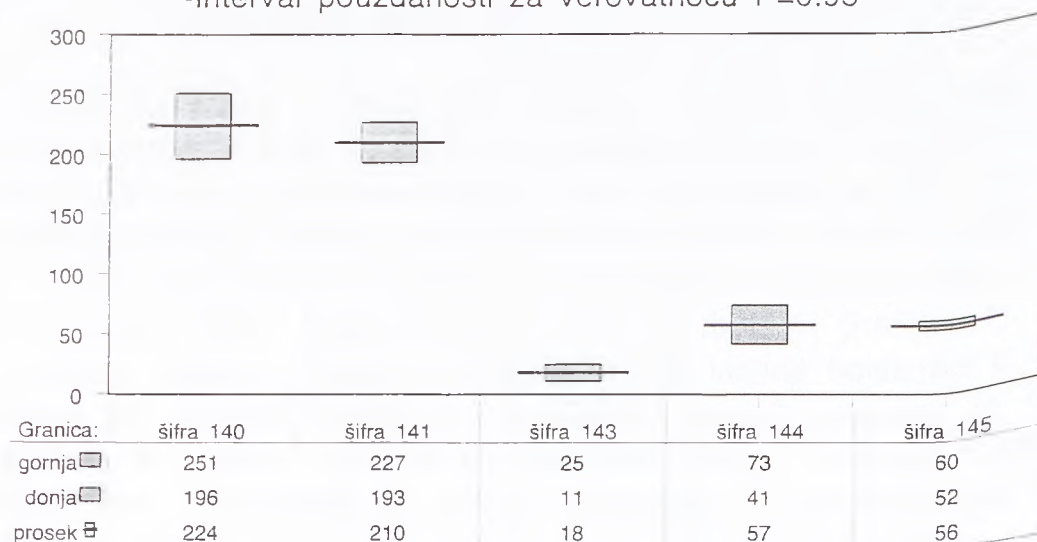


Grafikon 4 LEČENI OD MALIGNNE NEOPLAZME  
PODA USNE DUPLJE  
(šifra IX MKB: 144) U CENTRALNOM DELU SRBIJE  
(1988 god.=1; 1989.=2; . . . 1995.=8)





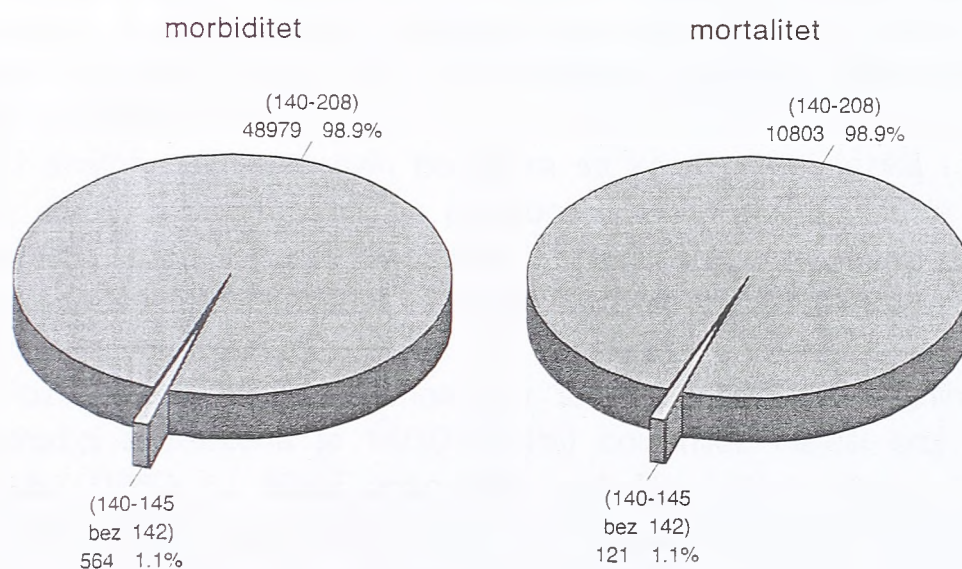
Grafikon 5 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
 poda usne duplje prema petogodišnjim prosecima  
 -Interval pouzdanosti za verovatnoću P=0.95-



Šifre IX MKB za maligne neoplazme:

usne-140; jezik-141; desni-143; pod usne duplje-144; drugi neoznačeni delovi usta-145.

Grafikon 6 Učešće obolelih i umrlih od maligne neoplazme  
 usne duplje (140-145 bez 142) u ukupnom broju obolelih-morbiditet  
 i umrlih-mortalitet od malignih neoplazmi (140-208)



## 10.2. KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA KARCINOMOM JEZIKA I PODA USNE DUPLJE

Karcinom jezika i poda usne duplje je bolest muškog pola starije životne dobi. Većina bolesnika bili su muškarci, činili su 85% svih bolesnika uključenih u studiju, a odnos muškog i ženskog pola bio je 5,7:1 (sex-ratio). Ovaj odnos muškog i ženskog pola se ispoljio u svim grupama i najizraženiji je bio u prvoj grupi bolesnika lečenih kombinovano. Bolesnika samo ženskog pola je bilo 3/50 (6%) i odnos polova je 15:1. (Tabela 1; Grafikon 1).

Analiza starosne strukture pokazuje da je većina bolesnika u životnoj dobi kada su maligna oboljenja i najčešća. Najveći procenat je u grupi između 50 i 70 godina, i to 70/101 bolesnika (70%). Najmlađi bolesnik je imao 27 godina, a najstariji 82 godine. Mogućnost pojave karcinoma jezika i poda usta postoji i kod relativno mladih ljudi, u trećoj-1/101 (1%) i u četvrtoj deceniji-9/101 (9%) bolesnika. U najstarijoj grupi bolesnika, preko 70 godina bilo je najviše bolesnika u trećoj grupi 6/27 (22%). Prosečna starost svih ispitivanih bolesnika je 57,4 godine, a "najstarija" je treća grupa sa 61,9 godina; dakle postoji statistički značajna razlika između I i III grupe i II i III grupe. (Tabela 2; 2,1; i Grafikon 2).

Životna dob sama po sebi nije uticala na odluku o hirurškom lečenju. Važniji od starosti su parametri opšteg stanja, kardiorespiratorna funkcija, lokoregionalna proširenost tumora, psiho-socijalni status i odnos obolelog prema bolesti i lečenju.

Prema mestu življenja 58/101 (58%) ispitanika pripadalo je seoskom stanovništvu, a 43/101 (42%) gradskom stanovništvu. Ovaj odnos izmenjen je samo u drugoj grupi, gde je učestalost gradskog stanovništva veća (Tabela 3; Grafikon 3).

U analizi zanimanja svih bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u našoj studiji, najzastupljeniji su penzioneri 39/101 (39%), što je s obzirom na prosečnu starost naših bolesnika i očekivano, drugi po učestalosti su zemljoradnici sa 29/101 (29%), a potom radnici sa 22/101(22%) (Tabela 4; Grafikon 4).

Pozitivna porodična anamneza u smislu prisustva malignih bolesti u užoj porodici zabeležena je 14/101 (14%) bolesnika, najviši broj je u prvoj grupi 9/50 (18%). U ličnoj anamnezi, najčešća bolest bila je hipertenzija 6/101 (23%), inače najzastupljenija u prvoj grupi. Hronična oboljenja su bila prisutna u 26/101 bolesnika (Tabela 5 i 6; Grafikon 5).



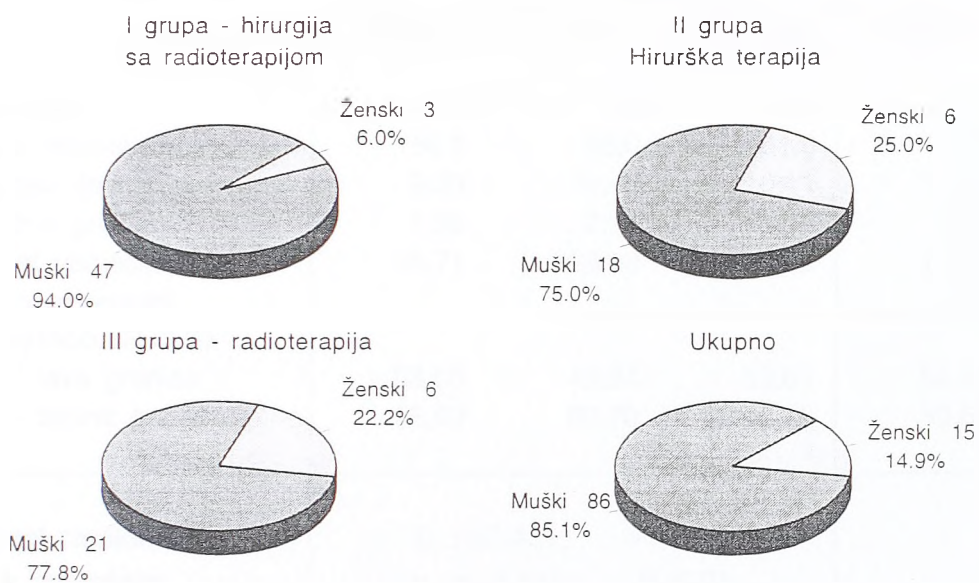
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i polu

Tabela 1

Pol	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Muški	47	94,0	18	75,0	21	77,8	86	85,2
Ženski	3	6,0	6	25,0	6	22,2	15	14,8
Ukupno	50	100,0	24	100	27	100	101	100

Postoji statistički značajna razlika u polnoj strukturi između I i III grupe ( $P < 0.05$ ).

Grafikon 7 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i polu



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i životnoj dobi

Tabela 2

Životna dob:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
20 - 29	0	0,0	1	4,2	0	0,0	1	1,0
30 - 39	3	6,0	5	20,8	1	3,7	9	8,9
40 - 49	9	18,0	1	4,2	1	3,7	11	10,9
50 - 59	18	36,0	5	20,8	9	33,3	32	31,7
60 - 69	19	38,0	10	41,7	10	37,0	39	38,6
70 i više godina	1	2,0	2	8,3	6	22,3	9	8,9
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i životnoj dobi

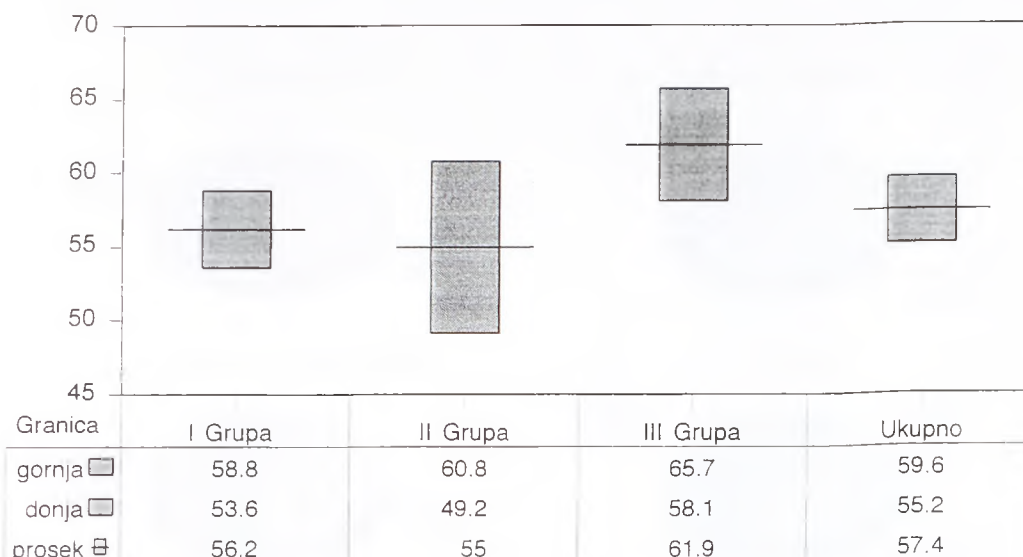
Tabela 2.1

Statistički parametri	Bolesnici:			
	I Grupa	II Grupa	III Grupa	Ukupno
Broj bolesnika	50	24	27	101
Prosečna starost	56,2	55,0	61,9	57,4
Standardna devijacija	9,39	14,40	10,11	11,20
Standardna greška	1,33	2,94	1,98	1,12
Koeficijent varijacije	16,71	26,18	16,33	19,51
Interval pouzdanosti za verovatnoću P=0.95				
- leva granica	53,60	49,24	58,01	55,20
- desna granica	58,80	60,76	65,79	59,60
Značajnost razlika, između grupa, u prosečnim vrednostima (t - test)	t <sub>I, II</sub> =0.431; P>0.05 t <sub>I, III</sub> =2.446; P<0.01 t <sub>II, III</sub> =1.973; P<0.05			

Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između: I i III grupe (P<0.01) i II i III grupe (P<0.05).



Grafikon 8 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema načinu lečenja i životnoj dobi (u godinama)  
-Interval pouzdanosti za verovatnoću P=0.95-



Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između I i III grupe ( $P < 0.01$ )  
kao i bolesnika II i III grupe ( $P < 0.05$ ).

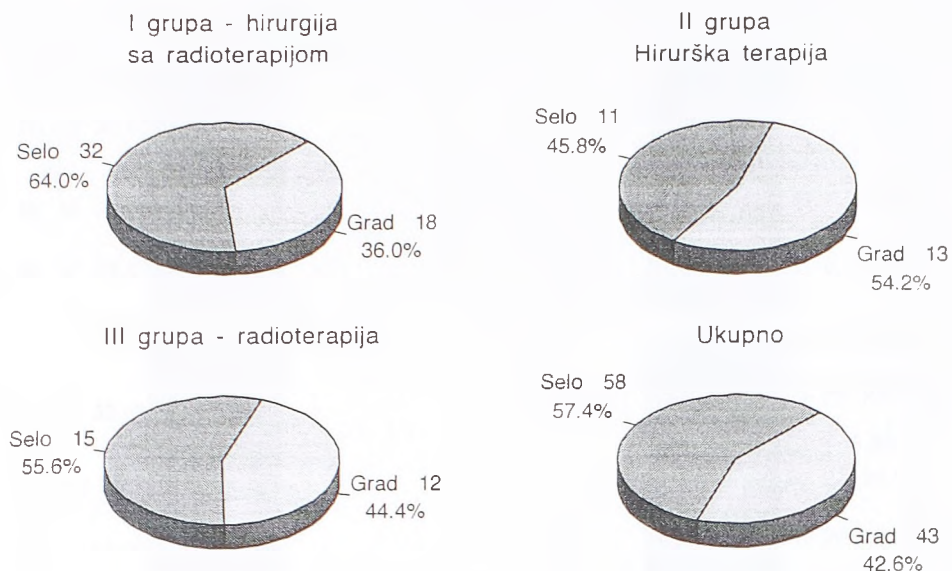
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema  
načinu lečenja i mestu življenja

Tabela 3

Mesto življenja:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Selo	32	64,0	11	45,8	15	55,6	58	57,4
Grad	18	36,0	13	54,2	12	44,4	43	42,6
Ukupno	50	100,0	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa bolesnika u pogledu njihovog mesta življenja.

Grafikon 9 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i mestu življenja



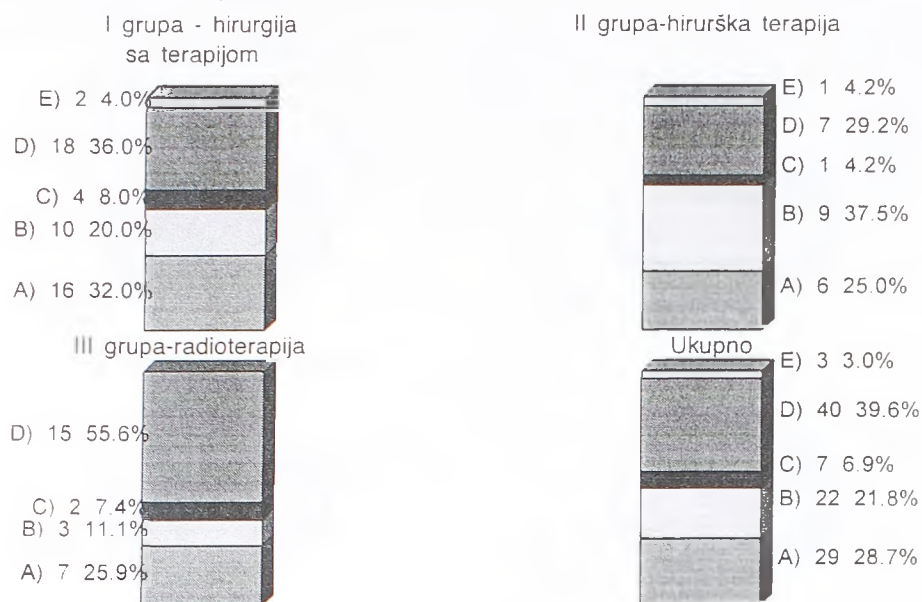
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i zanimanju  
Tabela 4

Zanimanje:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Zemljoradnik	16	32,0	6	25,0	7	25,9	29	28,7
Radnik	10	20,0	9	37,5	3	11,1	22	21,8
Službenik	4	8,0	1	4,2	2	7,4	7	6,9
Penzioner	18	36,0	7	29,2	15	55,6	40	39,6
Nepoznato	2	4,0	1	4,2	0	0,0	3	3,0
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu zanimanja.



Grafikon 10 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i zanimanju



A)-Zemljoradnik, B)-Radnik, C)-Službenik, D)-Penzioner, E)-Nepoznato

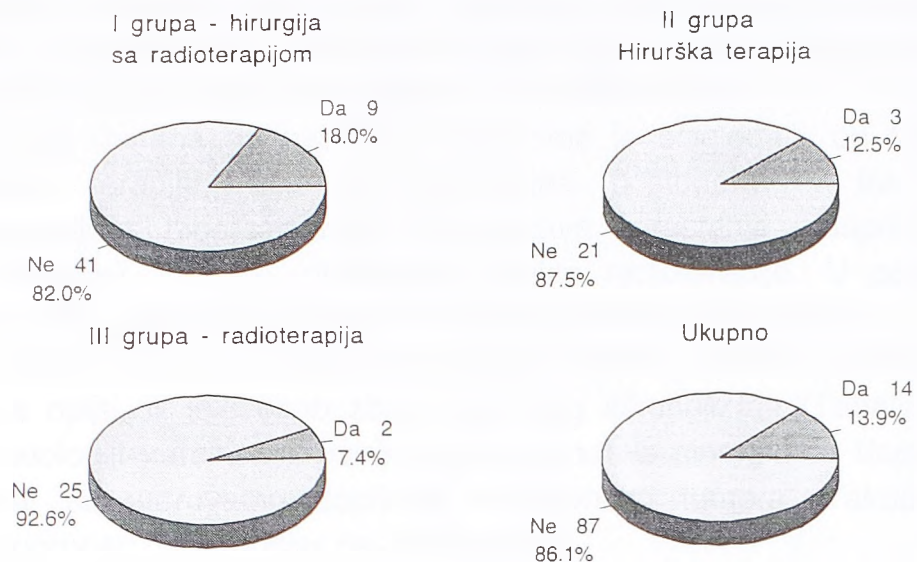
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i porodičnoj anamnezi - maligna oboljenja

Tabela 5

Porodična anamneza- maligna oboljenja	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Da	9	18,0	3	12,5	2	7,4	14	13,9
Ne	41	82,0	21	87,5	25	92,63	87	86,1
Ukupno	50	100,0	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu porodične anamneze-maligna oboljenja.

Grafikon 11 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i porodičnoj anamnezi



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema  
načinu lečenja i ličnoj anamnezi

Tabela 6

Lična anamneza:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
TBC	1	6,7	3	37,5	0	0,0	4	15,4
Hipertenzija	5	33,3	1	12,5	0	0,0	6	23,1
Ciroza jetre	2	13,3	0	0,0	1	33,3	3	11,5
Koronarna bolest	1	6,7	2	25,0	1	33,3	4	15,4
Dijabetes	2	13,3	1	12,5	1	33,3	4	15,4
Drugi malignom	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	3,8
TBC + hipertenzija	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	3,8
Hipertenzija i dijabetes	2	13,3	0	0,0	0	0,0	2	7,7
Hipertenzija+ciroza jetre	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	3,8
Hipert.+koronarna bolest	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	3,8
Hipert.+drugi malignom	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	3,8
Ciroza jetre i dijabetes	0	0,0	1	12,5	0	0,0	1	3,8
Ukupno	15	100	8	100	3	100	26	100



Načestći faktor rizika koji se povezuje sa karcinomom jezika i poda usta je uživanje duvana. Samo 11/101 (10,9%) bolesnika u našoj studiji su nepušači, što potvrđuje činjenicu da je duvan izuzetno tesno povezan sa etiologijom karcinoma ove regije. Učestalost konzumacije duvana je u svim grupama približno ista. Strastveni pušači (preko 20 cigareta dnevno) su zastupljeni sa 27/101(26,7%) (Tabela 7, Grafikon 12).

Uticao duvana na nastanak karcinoma je očigledan, on takođe utiče i na efekte terapije, tako što prolongira postoperativni tok (kašalj sa ekspektoracijom, hipersalivacija, što otežava zarastanje i uspostavljanje per oralne ishrane). Takođe, umanjuje i efekte radioterapije. U postterapijskom periodu preko polovine bolesnika nastavlja da konzumira duvan.

Većina bolesnika konzumira alkohol 84/101 (83,2%), a 34/101 (33,7%) češće se opija, ili je lečeno zbog hroničnog alkoholizma (Tabela 7, Grafikon 12). U etiologiji karcinoma usne duplje poznat je sinergizam dejstva alkohola i duvana, što verovatno doprinosi agresivnosti tumora. Takođe, smanjuje opštu otpornost i toleranciju na radioterapiju.

Prekanceroze su evidentirane samo u 2/101 (2%) bolesnika (Tabela 7, Grafikon 12).

Izuzetno loša higijena usne duplje (paradentozna, kariozna i gangrenozna zubi, konkrementi) prisutni su u trećine bolesnika, 34/101 (33,7%). Potreba sanacije usne duplje u preterapijskom periodu je jedan od važnih faktora za izbegavanje postterapijskih komplikacija (Tabela 7, Grafikon 12). Potrebno je naglasiti da zube u neposrednoj okolini tumora treba ekstrahovati u toku operacije.

Prvi simptom je bol, u svim grupama, u 40/101 (40,6%) bolesnika. (Tabela 8, Grafikon 13).

Najčešći simptomi pored bola su osećaj stranog tela, otežano žvakanje i otežano gutanje (Tabela 9, Grafikon 14), koji predstavljaju simptome uznapredovalog tumora. Takođe, pojava tumora na vratu kao "kasni" simptom prisutna je u 13,9% bolesnika. Usna duplja predstavlja regiju u kojoj se kasno razvijaju simptomi i pri tome ne postoje karakteristični simptomi koji bi ukazali na tumor.

Najzastupljeniji opšti simptom je gubitak apetita, kod 61/101 bolesnika (60,4%), a trećina bolesnika je bez opštih simptoma, 31/101 (30%) (Tabela 10, Grafikon 15).

Kod skoro polovine bolesnika, 48/101 (47,5%) dijagnoza je utvrđena u intervalu od 3 do 6 meseci, a izgubljeno vreme kod blizu četvrtine bolesnika odnosno kod 24/101 (23,8%), je od 6 do 9 meseci (Tabela 11, Grafikon 16). Izgubljeno vreme (kasno javljanje lekaru, kasno postavljanje dijagnoze) utiče na konačan ishod lečenja i ukazuje na invazivnost tumora ove regije.

Često nije lako odrediti primarno ishodište tumora. Utvrđivanje lokalizacije sprovodili smo na osnovu kliničkog pregleda (inspekcija,

palpacija), dopunskih dijagnostičkih metoda (DSK, Rtg-ortopantomografija, ultrazvuk, CT, MR) i operativnim nalazom (Tabela 18, Grafikon 20). Najčešće smo primenjivali ortopantomografiju, u 27/101 (26,7%).

U našoj studiji češći je tumor jezika, 73/101 (72,3%) koji se često širi na druge subregione usne duplje 41/73 (56%). Karcinom jezika je najčešće lokalizovan na jednoj strani, da bi tek u odmakloj fazi bolesti prešao medijalnu liniju. U naših bolesnika zabeležili smo u 3/73 (4,1%), prelazak tumora na kontralateralnu stranu, i samo u jednog bolesnika tumor na dorzumu jezika. Kliničkim pregledom je veoma teško utvrditi "prelazak" tumora na kontralateralnu stranu; taj problem često nije moguće razrešiti ni primenom CT i MR. Pod usne duplje i ventralnu strana jezika smo posmatrali kao jednu lokalizaciju 28/101(27,7%), s obzirom na anatomsku bliskost i kliničko ponašanje (Tabela 12, Grafikon 17). Nasuprot jeziku, karcinom poda usne duplje najčešće je lokalizovan u srednjoj liniji-obostrano ili prelazi srednju liniju u 17/28(60,7%) bolesnika.

U 97/101(96%) bolesnika u pitanju je bio primarni tumor, a drugi tumor samo u 4/101 (4%) (Tabela 13).

Ulcerozni oblik tumora je najčešći 65/101(64,4%), a zatim infiltrativni kod 55/101 (54,5%), i ta dva oblika su najčešće udružena (Tabela 14, Grafikon 18). Klinički pozitivni limfonodusi prilikom inicijalnog pregleda bili su prisutni u 68/101(67,3%) bolesnika, zastupljeniji su u prvoj i trećoj u odnosu na drugu grupu ( $\chi^2=4.16$ ;  $p<0,05$ ) (Tabela 15, Grafikon 19).

Submandibularni (47,4%) i gornji jugularni region (46,1%) bili su najčešća lokalizacija uvećanog limfnog čvora (Grafikon 19.2), obostrano palpabilni limfni čvorovi bili su prisutni u 10/68 (14,7%) bolesnika (Tabela 17, Grafikon 19.1). Najveći broj limfonodusa bio je pokretan, 39/69 (56,5%) (Tabela 16).

**Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i faktorima rizika**

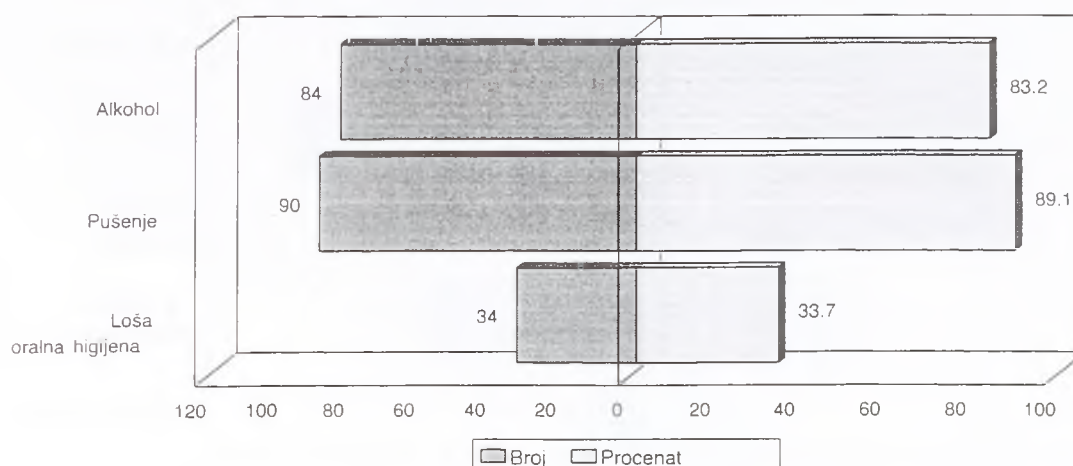
**Tabela 7**

Faktori rizika:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Prekanceroze(u usnoj duplji)	1	2,0	1	4,2	0	0,0	2	2,0
Alkohol	44	88,0	19	79,2	21	77,8	84	83,2
- umereno pije	29	58,0	9	37,5	12	44,4	50	49,5
- češće se opija i hronič.alkoh.	15	30,0	10	41,7	9	33,3	34	33,7
Pušenje	47	94,0	20	83,3	23	85,2	90	89,1
- do 20 cigareta	37	74,0	13	54,2	13	48,1	63	62,4
- preko 20 cigareta	10	20,0	7	29,2	10	37,0	27	26,7
Loša oralna higijena	22	44,0	8	33,3	4	14,8	34	33,7

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu zastupljenosti faktora rizika.



Grafikon 12 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema faktorima rizika



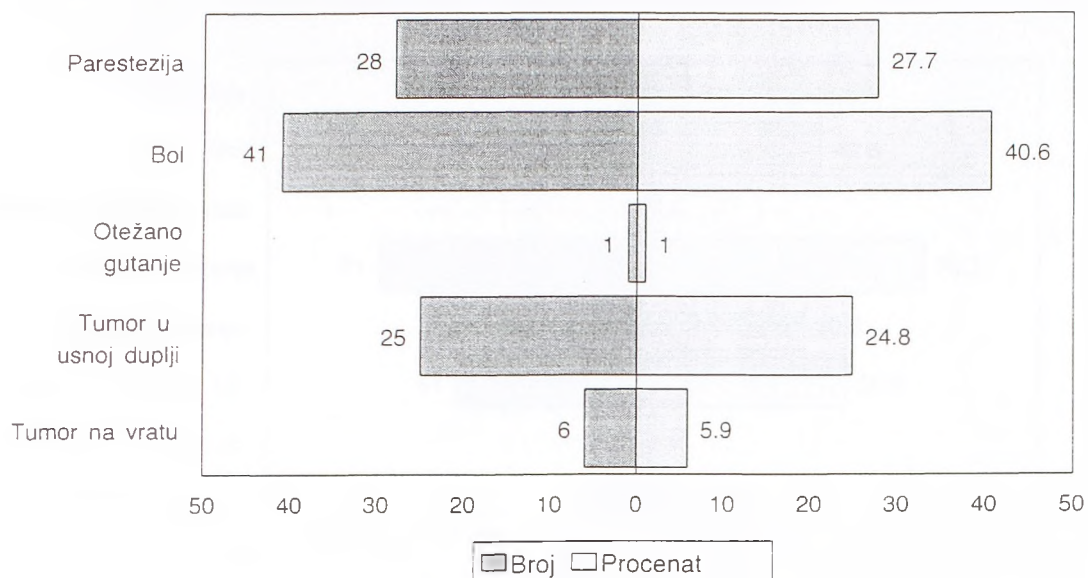
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i prvim simptomima

Tabela 8

Prvi simptom:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Parestezije (u usnoj duplji)	9	18,0	12	50,0	7	25,9	28	27,7
Bol (u usnoj duplji)	17	34,0	12	50,0	12	44,4	41	40,6
Otežano otvaranje usta	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Otežano žvakanje	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Otežano gutanje	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Tumor u usnoj duplji	19	38,0	0	0,0	6	22,2	25	24,8
Kašalj	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tumor na vratu	4	8,0	0	0,0	2	7,4	6	5,9
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Postoji statistički značajna razlika između I i II grupe samo kada je u pitanju simptom parestezija u usnoj duplji ( $\chi^2 = 6.67$ ;  $P < 0.01$ ).

Grafikon 13 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema prvim simptomima



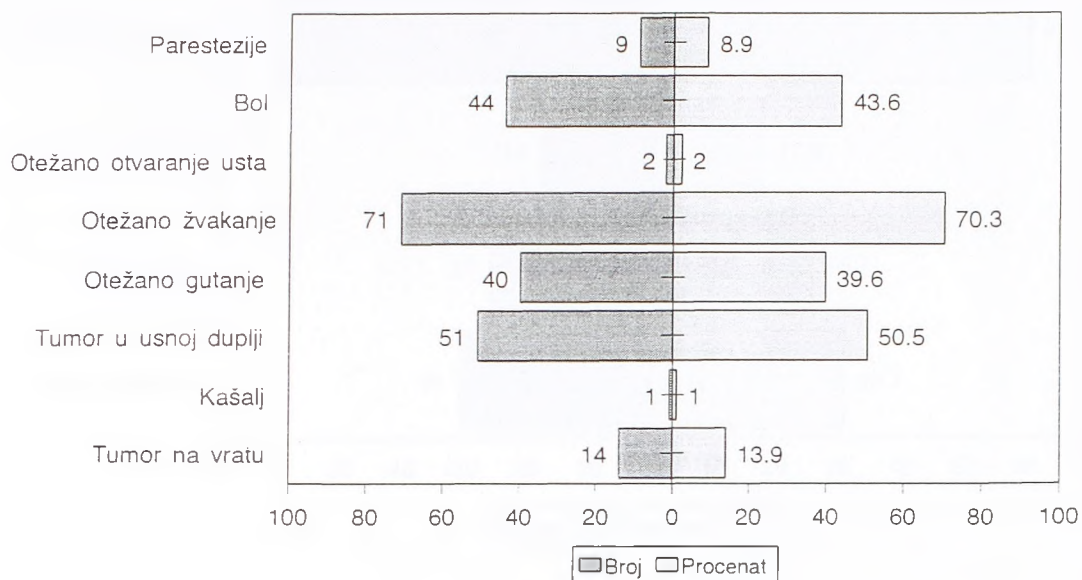
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema  
načinu lečenja i lokalnim simptomima

Tabela 9

Lokalni simptomi:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Parestezije (u usnoj duplji)	9	18,0	0	0,0	0	0,0	9	8.9
Bol (u usnoj duplji)	24	48,0	6	25,0	14	51.8	44	43.6
Otežano otvaranje usta	0	0,0	2	8,3	0	0.0	2	2.0
Otežano žvakanje	36	72,0	14	58,3	21	77.8	71	70.3
Otežano gutanje	21	42,0	7	29,2	12	44.4	40	39.6
Tumor u usnoj duplji- osećaj stranog tela	21	42,0	20	83,3	10	37.0	51	50.5
Kašalj	0	0,0	1	4,2	0	0.0	1	1.0
Tumor na vratu	11	22,0	1	4,2	2	7.4	14	13.9



Grafikon 14 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema lokalnim simptomima



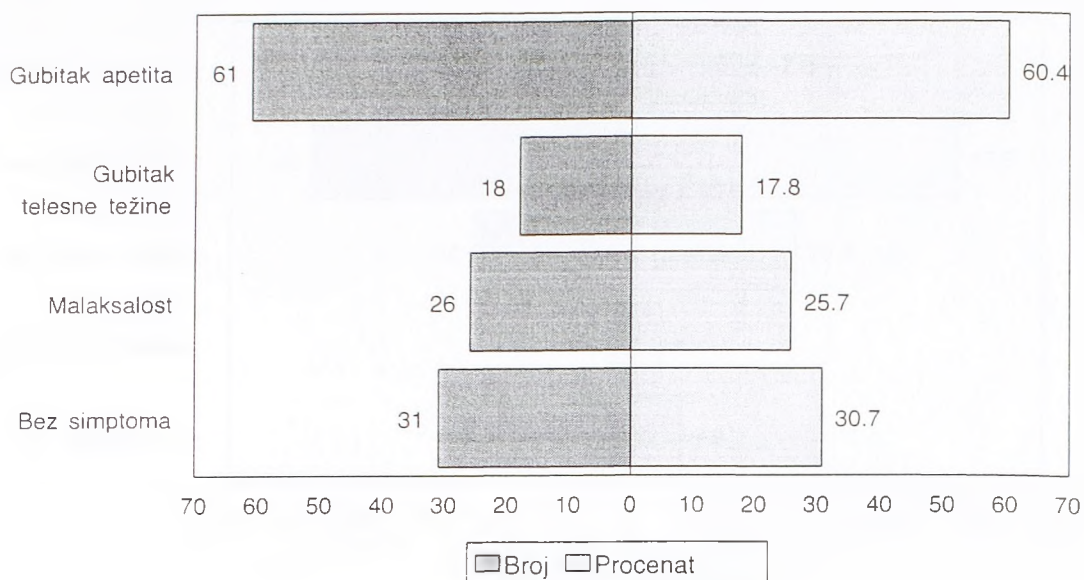
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i opštim simptomima

Tabela 10

Opšti simptomi:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Gubitak apetita	34	68,0	12	50,0	15	55,6	61	60,4
Gubitak telesne težine	11	22,0	1	4,2	6	22,2	18	17,8
Malaksalost	10	20,0	3	12,5	13	48,1	26	25,7
Bez simptoma	14	28,0	11	45,8	6	22,2	31	30,7

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu opštih simptoma..

Grafikon 15 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema opštim simptomima



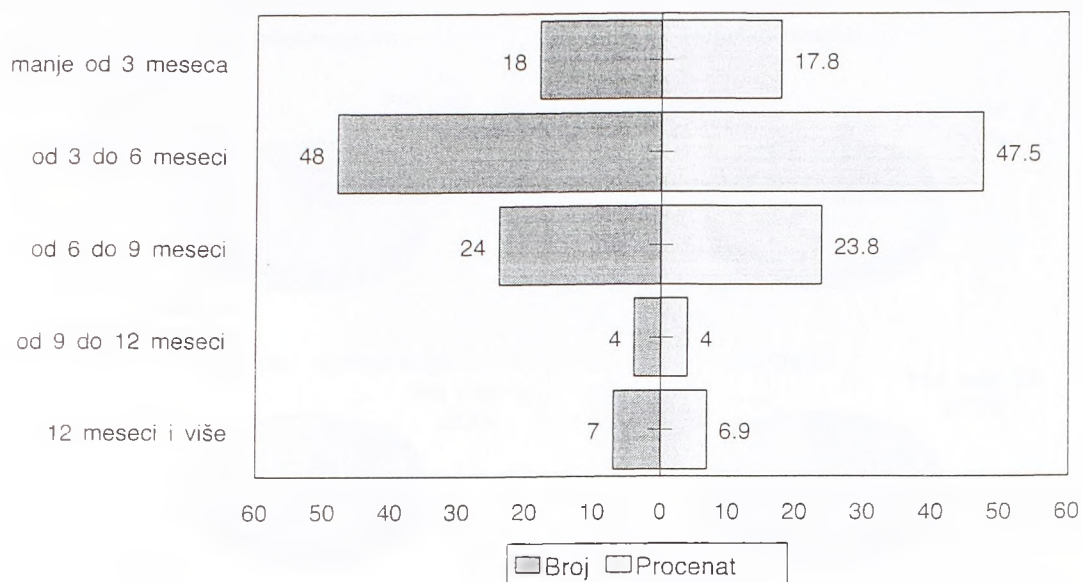
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i izgubljenom vremenu, od pojave prvih simptoma do postavljanja PH dijagnoze

Tabela 11

Izgubljeno vreme:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Manje od 3 meseca	12	24,0	6	25,0	0	0,0	18	17,8
3 - 6 meseci	23	46,0	11	45,8	14	51,9	48	47,5
6 - 9 meseci	11	22,0	4	16,7	9	33,3	24	23,8
9 - 12 meseci	1	2,0	1	4,2	2	7,4	4	4,0
12 meseci i više	3	6,0	2	8,3	2	7,4	7	6,9
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu izgubljenog vremena od pojave prvih simptoma do postavljanja PH dijagnoze.

Grafikon 16 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema izgubljenom vremenu



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i  
lokalizaciji tumora

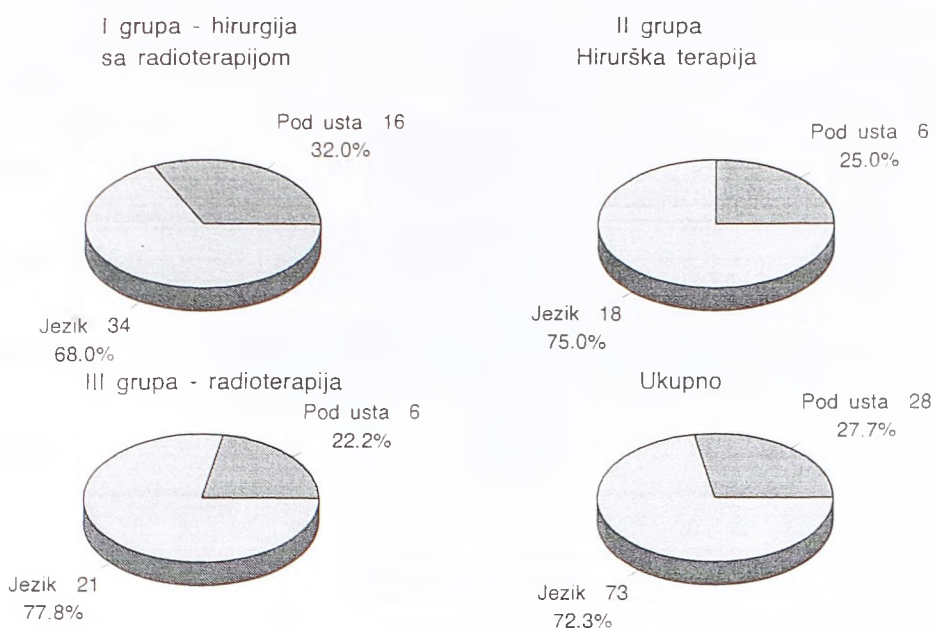
Tabela 12

Lokalizacija tumora	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Pod usta	16	32.0	6	25.0	6	22.2	28	27.7
Jezik	34	68.0	18	75.0	21	77.8	73	72.3
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu lokalizacije tumora.



Grafikon 17 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i lokalizaciji tumora



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i tipu tumora

Tabela 13

Tumor:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Primaran	48	96,0	22	91,7	27	100,0	97	96,0
Drugi tumor (duplex)	2	4,0	2	8,3	0	0,0	4	4,0
Recidiv	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

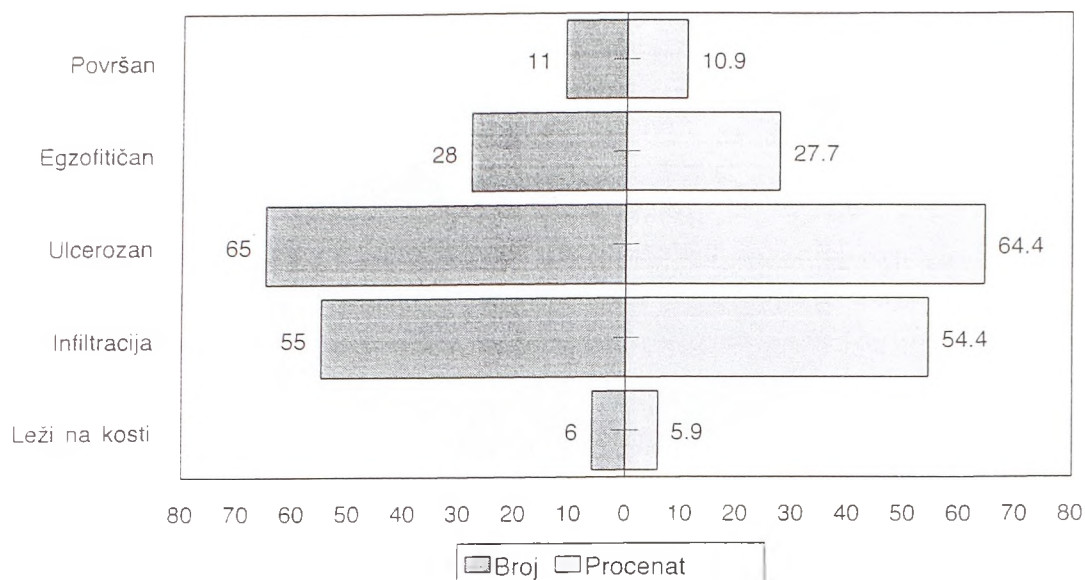
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i makroskopskom nalazu

Tabela 14

Makroskopski nalaz:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Površan	2	4,0	0	0,0	9	33,3	11	10,9
Egzofitičan	15	30,0	8	33,3	5	18,5	28	27,7
Ulcerozan	31	62,0	15	62,5	19	70,4	65	64,4
Infiltrativan	29	58,0	12	50,0	14	51,9	55	54,5
Leži na kosti	2	4,0	4	16,7	0	0,0	6	5,9
<b>Ukupno</b>	<b>17</b>	<b>34</b>	<b>8</b>	<b>33</b>	<b>14</b>	<b>52</b>	<b>39</b>	<b>39</b>

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu makroskopskog nalaza (egzofitičan, ulcerozan, infiltrativan)

Grafikon 18 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema makroskopskom nalazu



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i regionalnim limfonodusima

Tabela 15

Regionalni Limfonodusi:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Klinički (N0)	14	28.0	12	50,0	7	25.9	33	32.7
Klinički (N+)	36	72.0	12	50,0	20	74,1	68	67.3
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

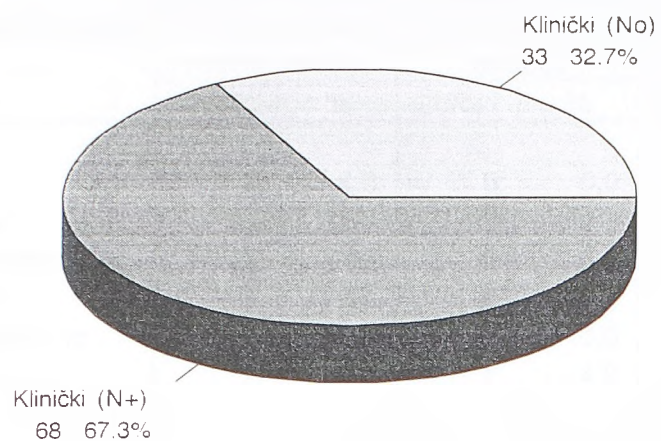
Postoji statistički značajna razlika između I i II grupe u pogledu prisustva regionalnih limfonodusa ( $\chi^2 = 4.16$ ;  $P < 0.05$ ).

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i stepenu fiksacije limfonodusa

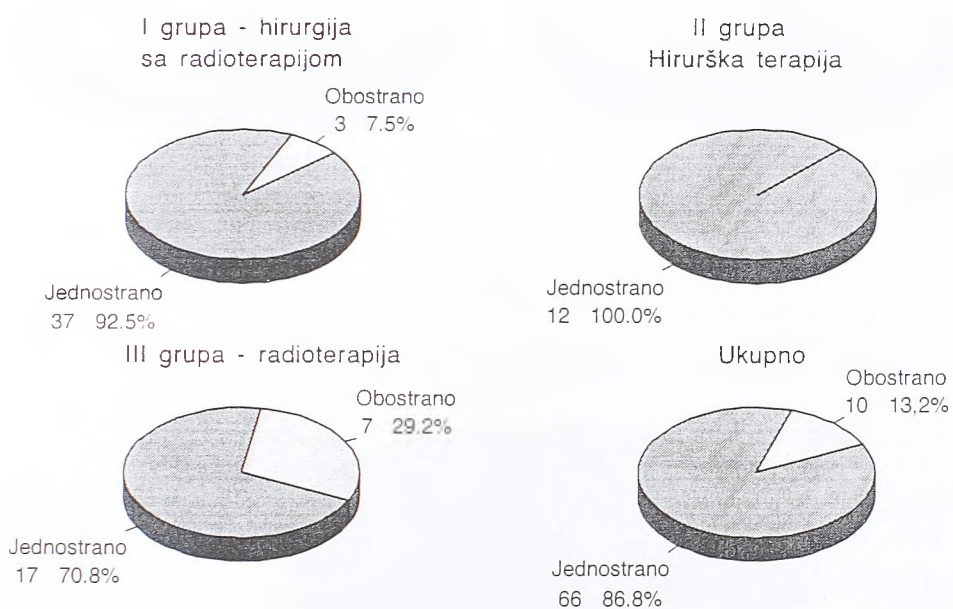
Tabela 16

Stepen fiksacije:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Pokretni	20	54,1	9	75,0	10	50,0	39	56,5
Ograničeno pokretni	16	43,2	2	16,7	6	30,0	24	34,8
Fiksirani	1	2,7	1	8,3	4	20,0	6	8,7
Ukupno	37	100	12	100	20	100	69	100

Grafikon 19 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema regionalnim Limfonodusima



Grafikon 19.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i klinički pozitivnim  
grupama limfonodusa: jednostrano/obostrano



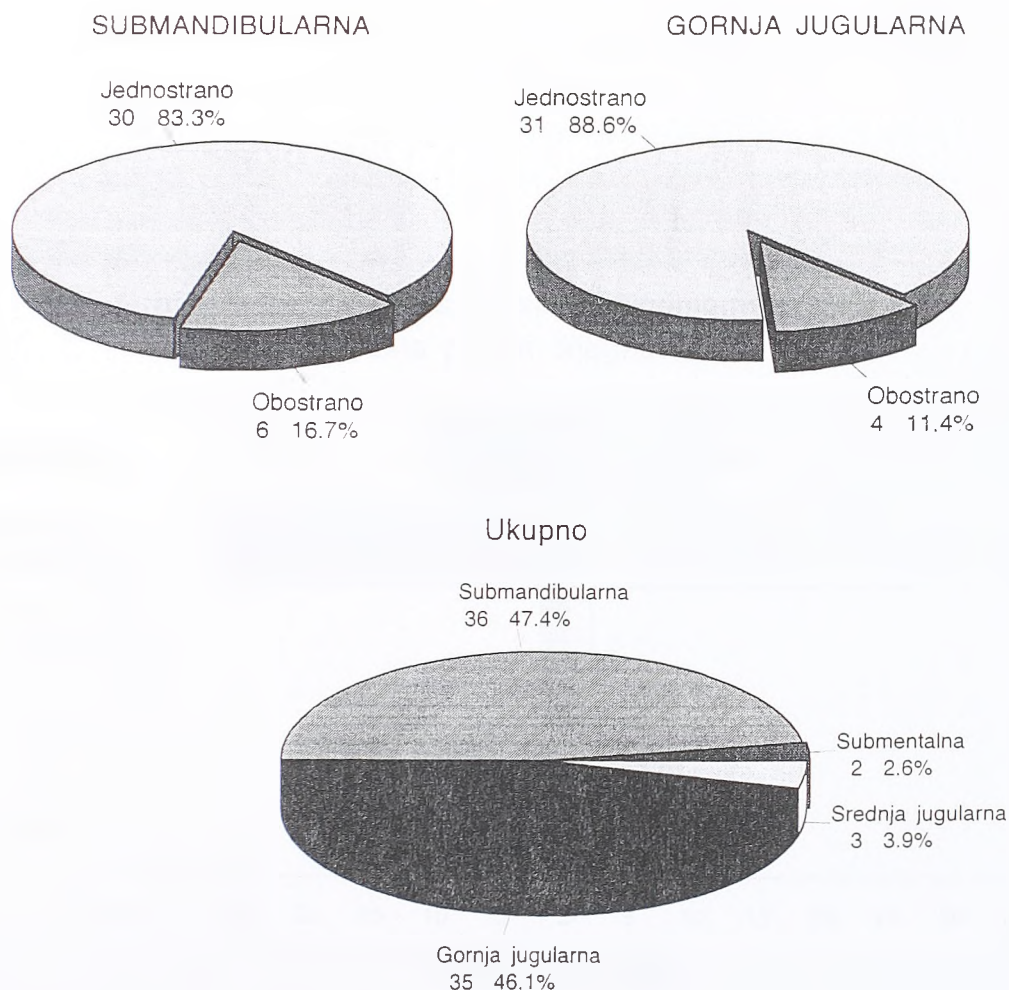


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i zahvaćenim grupama limfnih čvorova

Tabela 17

Zahvaćene grupe l.čvorova	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Submentalna	2	4.0	0	0,0	0	0,0	2	2.0
Submandibularna	16	32.0	5	20.8	9	33.3	30	29.7
Submandib. obostrano	3	6.0	0	0.0	3	11.1	6	5.9
Gornja jugularna	18	36	6	25.0	7	25.9	31	30.7
Gornja jugul. obostrano	0	0.0	0	0.0	4	14.8	4	4.0
Srednja jugularna	1	2.0	1	4.2	1	3.7	3	3.0

Grafikon 19.2 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema najčešće zahvaćenim grupama limfnih čvorova

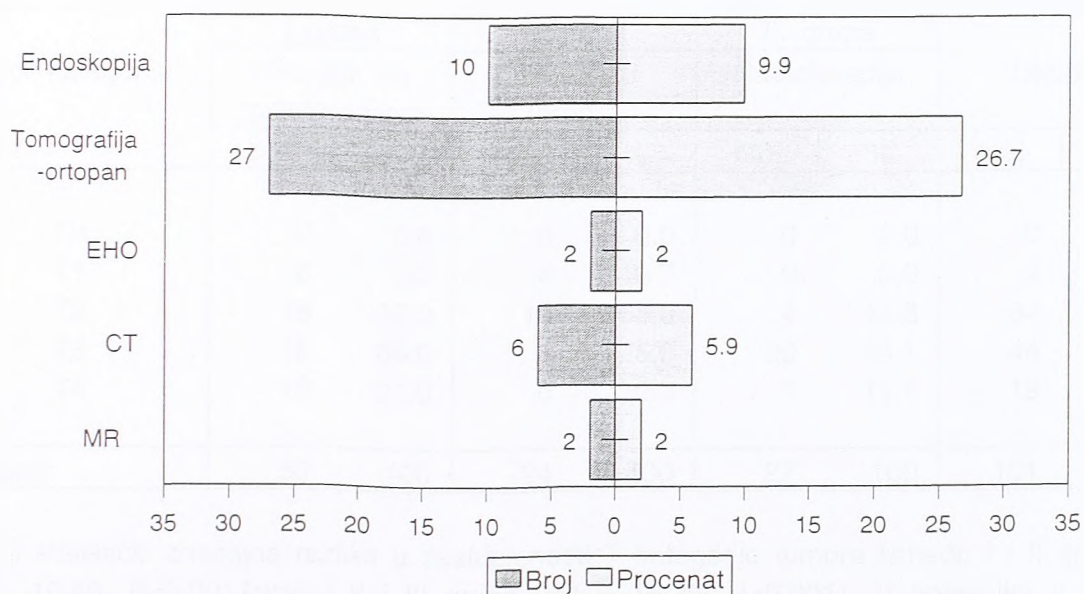


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema načinu lečenja i dijagnostici

Tabela 18

Dijagnostika:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=101)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
- inspekcija, palpacija	50	98.0	24	100.0	27	100.0	101	100.0
- standardni Rtg (pluća)	50	100.0	24	100.0	27	100.0	101	100.0
- endoskopija - DSK	6	12.0	2	8.3	2	7.4	10	9.9
- tomografija-ortopan	19	38.0	7	29.2	1	3.7	27	26.7
- EHO	2	4.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0
- CT pregled	5	10.0	1	4.2	0	0.0	6	5.9
- MR pregled	2	4.0	0	0.0	0	0.0	2	2.0
- angiografija	1	2.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0
Ukupno	135	270	58	241.7	57	211.1	250	247.5

Grafikon 20 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema dijagnostici



### 10.3. RASPODELA KARCINOMA JEZIKA I PODA USTA PO TNM KLASIFIKACIJI, PH GRADUSU I LOKALIZACIJI

Svi bolesnici, ukupno 101, lečeni su od planocelularnog karcinoma jezika i poda usta. Karcinom jezika dijagnostikovao je u 73/101(72,3%) bolesnika. U 32/73 (43,9%) tumor je bio ograničen na telo jezika, a u 41/73 (56,1%) se sa jezika širio na susedne subregione usne duplje. Karcinom poda bio je u 6/28 (21%) ograničen samo na pod usta, a u 22/28 (79%) širio se sa poda na ventralnu stranu jezika. Najzastupljeniji su tumori T3 kategorije 43/101 (42,6%), osim u drugoj grupi gde je najzastupljenija T2 kategorija. Uznapredovali tumori T3-4 predstavljali su većinu 63/101 (62,4%) u posmatranim grupama (Tabela 19, Grafikoni 21; 21.1).

Širenje tumora na nekoliko subregiona usne duplje uzrok je većoj zastupljenosti uznapredovalih tumora. Između posmatranih grupa statistička značajnost zabeležena je između druge i preostale dve grupe, jer su u drugoj grupi značajno zastupljeni tumori niže kategorije.

Odnos T kategorije i lokalizacije (Tabela 20, Grafikon 22) pokazuje da su u momentu postavljanja dijagnoze tumori najčešće T3 kategorije, pod usta u 53,6% i jezik u 39,7% bolesnika. Karcinom jezika T2 kategorije je na drugom mestu zastupljen sa 38,4%. T1 kategorija karcinoma poda usta nije bila zastupljena, karcinomi ove lokalizacije češće su bili T4, u odnosu na istu kategoriju karcinoma jezika. Zapaženo je da sa rastom T kategorije povećava procenat učešća karcinoma poda usta, a smanjuje se zastupljenost karcinoma jezika.

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i T kategoriji

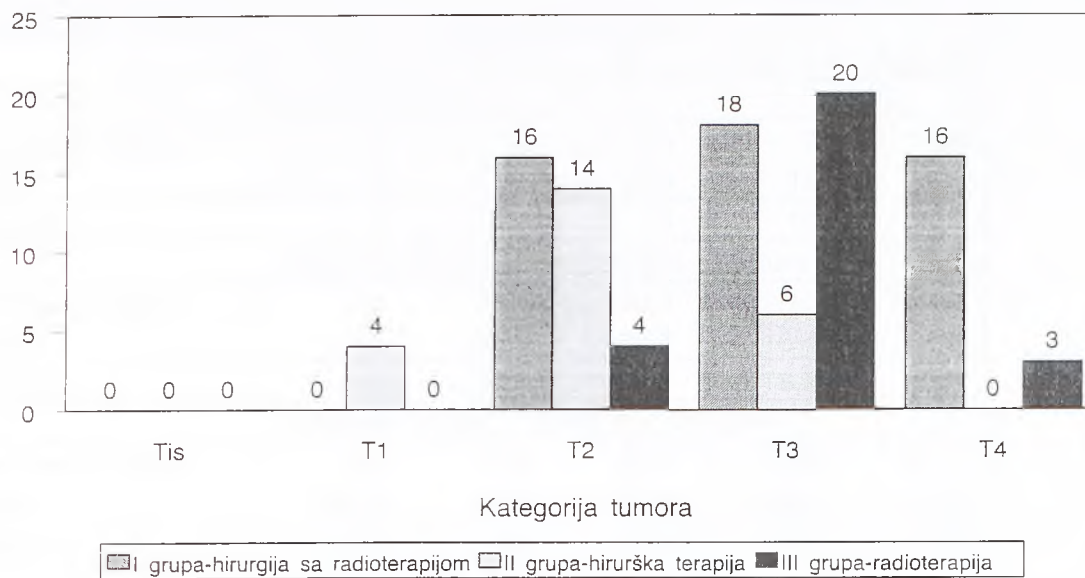
Tabela 19

Tumor kategorija:	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Tis	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
T1	0	0,0	4	16,7	0	0,0	4	4,0
T2	16	32,0	14	58,3	4	14,8	34	33,6
T3	18	36,0	6	25,0	20	74,1	44	43,6
T4	16	32,0	0	0,0	3	11,1	19	18,8
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

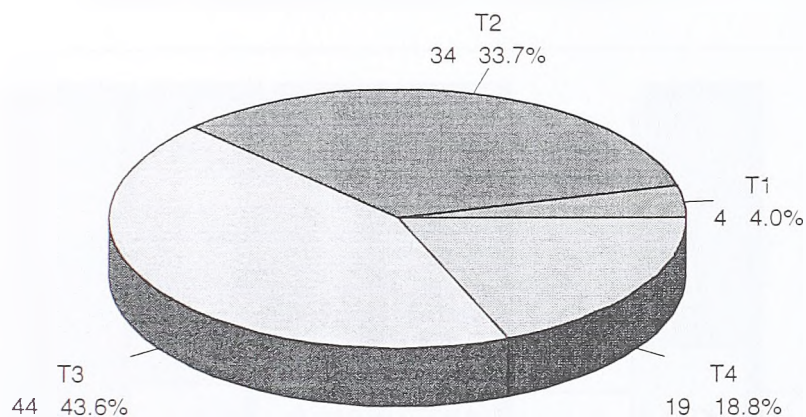
Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti T kategorije tumora između I i II grupe ( $\chi^2 = 10,40$ ;  $P < 0,001$ ) kao i II i III grupe ( $\chi^2 = 16,39$ ;  $P < 0,001$ ). U bolesnika II grupe značajno su zastupljeniji tumori T1 i T2 kategorije.



Grafikon 21 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i T kategoriji



Grafikon 21.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema T kategoriji

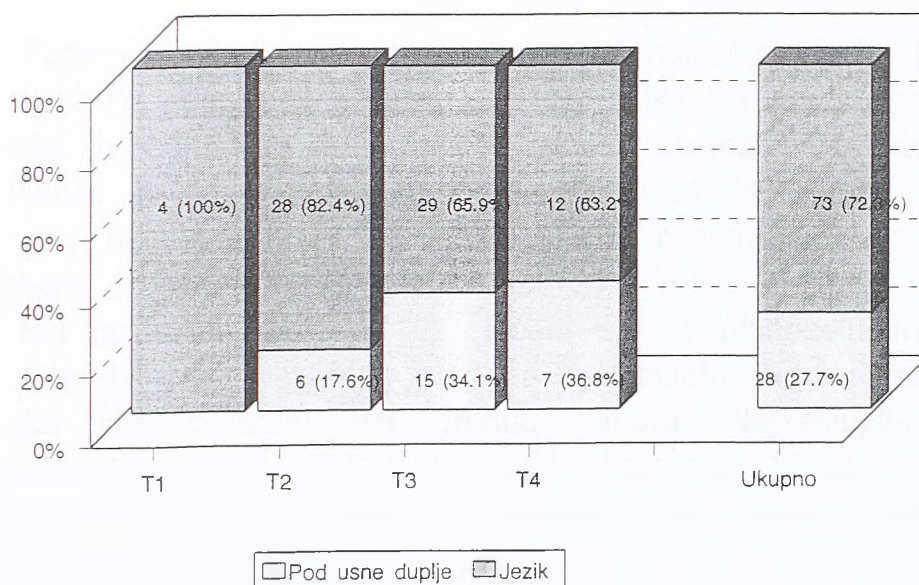


**Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje  
prema lokalizaciji tumora i T kategoriji**

**Tabela 20**

Lokalizacija tumora:	Kategorija tumora				Ukupno
	T1	T2	T3	T4	
Apsolutni podaci					
Pod usne duplje	0	6	15	7	28
Jezik	4	28	29	12	73
Ukupno	4	34	44	19	101
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Pod usne duplje	0,0	21,4	53,6	25,0	100
Jezik	5,5	38,4	39,7	16,4	100
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Pod usne duplje	0,0	17,6	34,1	36,8	27,7
Jezik	100,0	82,4	65,9	63,2	72,3
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Pod usne duplje	0,0	5,9	14,9	6,9	27,7
Jezik	4,0	27,7	28,7	11,9	72,3
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100

**Grafikon 22** Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema lokalizaciji tumora i T kategoriji



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i regionalnoj proširenosti N kategoriji

Tabela 21

Regionalna proširenost	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
N0	14	28,0	12	50,0	7	25,9	33	32,7
N1	17	34,0	9	37,5	11	40,7	37	36,6
N2a	12	24,0	0	0,0	2	7,4	14	13,9
N2b	2	4,0	2	8,3	2	7,4	6	5,9
N2c	5	10,0	1	4,2	4	14,8	10	9,9
N3	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	1,0
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu zastupljenosti kategorija N0 i N1

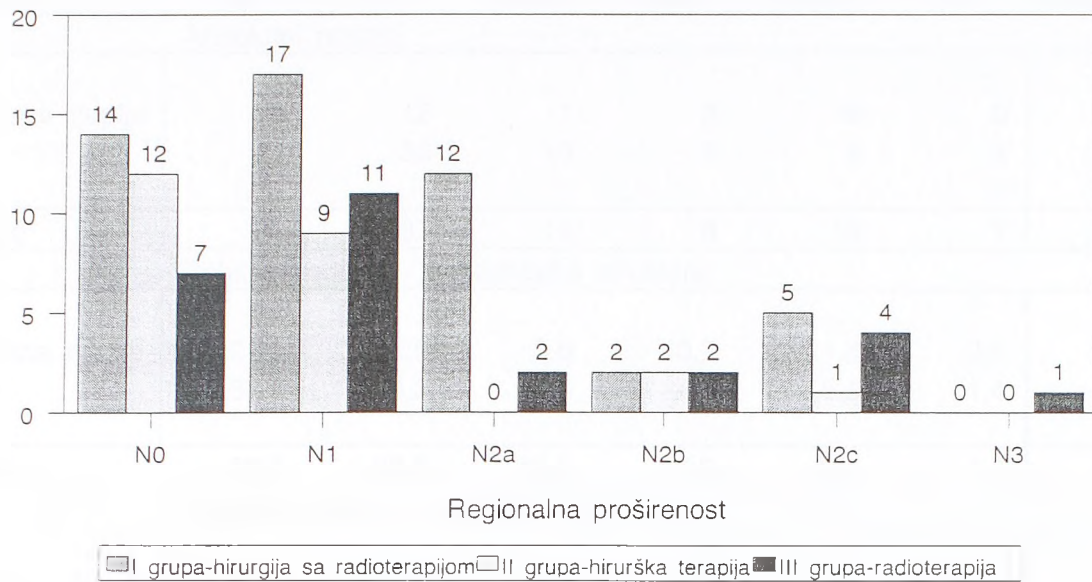
Na početku lečenja trećina bolesnika, 33/101 (32,7%) nije imala klinički pozitivne limfne čvorove. Najzastupljeniji, u 37/101 (36,6%) bili su limfni čvorovi do 3cm-N1 kategorije u svim grupama (Tabela 21, Grafikon 23; 23.1).

Pozitivni limfni čvorovi su u obe grupe najčešće bili N1 kategorije, pod usta u 42,9% i jezik u 34,2%. Kod bolesnika sa karcinomom poda usta učestalije su regionalne metastaze u odnosu na jezik. Bilateralne metastaze zastupljenije su kod karcinoma poda usta, u 21,4% u odnosu na jezik sa 5,5%. Od ukupnog broja bolesnika (101), bilateralne metastaze bile su zastupljene u 9,9% (Tabela 22, Grafikon 24).

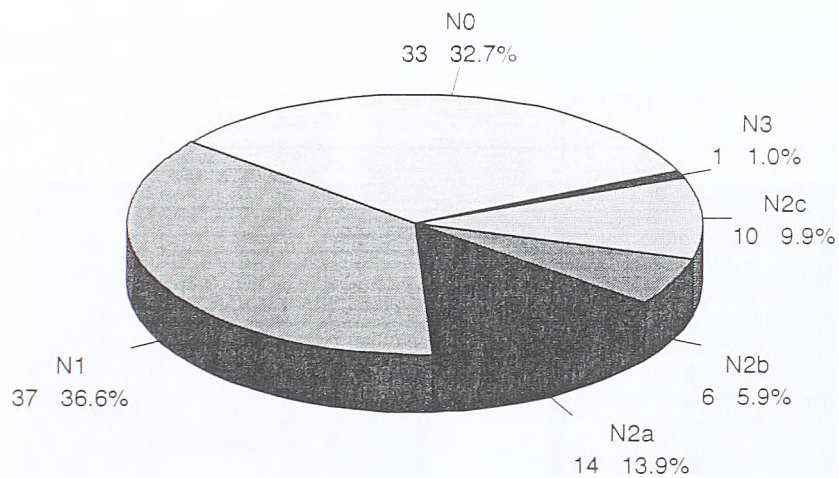
Svi bolesnici, ukupno 101, lečeni su od planocelularnog karcinoma jezika i poda usta, različitog stepena maligniteta. Kod samo 6/101(5,9%) bolesnika nije određen PH gradus tumora. Najzastupljeniji je dobro diferenciran karcinom, kod 66/101 (65,3%) bolesnika. U svim grupama, slabo diferenciran karcinom je najređe zastupljen, kod 9/101 (8,9%) bolesnika (Tabela 23, Grafikon 25).



Grafikon 23 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema načinu lečenja i N kategoriji



Grafikon 23.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i  
poda usta prema N kategoriji

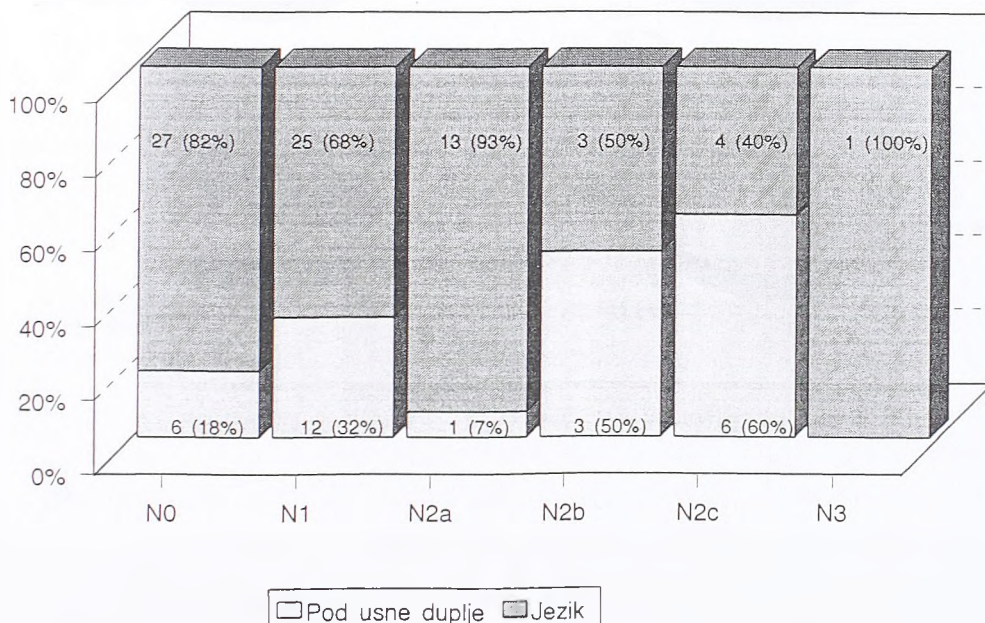


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema N kategoriji i lokalizaciji

Tabela 22

Lokalizacija tumora:	Regionalna proširenost						Ukupno
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	
Apsolutni podaci							
Pod usne duplje	6	12	1	3	6	0	28
Jezik	27	25	13	3	4	1	73
Ukupno	33	37	14	6	10	1	101
Relativni podaci - horizontalna struktura							
Pod usne duplje	21,4	42,9	3,6	10,7	21,4	0,0	100
Jezik	37,0	34,2	17,8	4,1	5,5	1,4	100
Ukupno	32,7	36,6	13,9	5,9	9,9	1,0	100
Relativni podaci - vertikalna struktura							
Pod usne duplje	18,2	32,4	7,1	50,0	60,0	0,0	27,7
Jezik	81,8	67,6	92,9	50,0	40,0	100,0	72,3
Ukupno	100	100	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura							
Pod usne duplje	5,9	11,9	1,0	3,0	5,9	0,0	27,7
Jezik	26,7	24,8	12,9	3,0	4,0	1,0	72,3
Ukupno	32,7	36,6	13,9	5,9	9,9	1,0	100

Grafikon 24 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema lokalizaciji tumora i N kategoriji



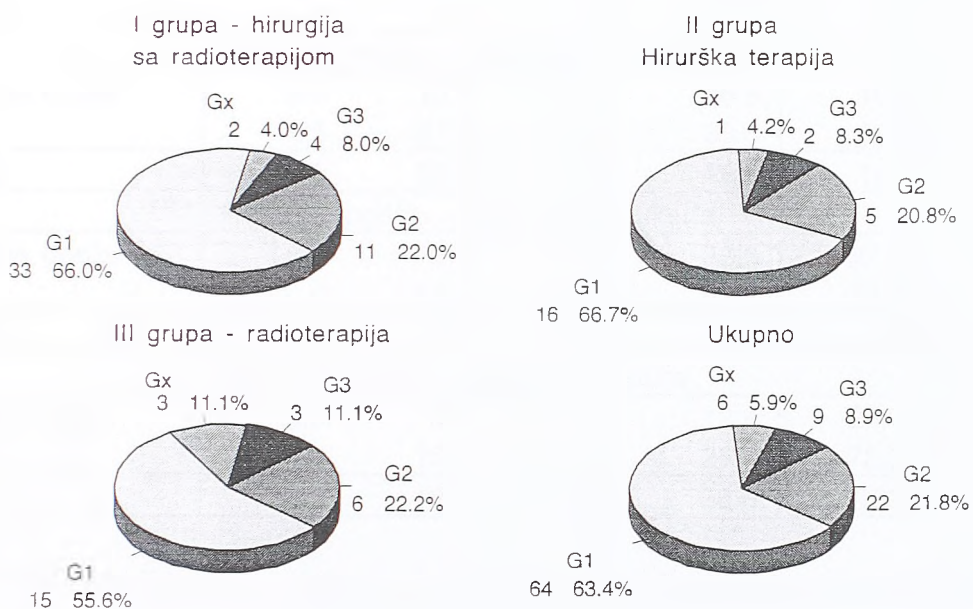
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i stepenu maligniteta (G)

Tabela 23

Patohistološki gradus(G)	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
Nije određen(Gx)	2	4,0	1	4.2	3	11.1	6	5.9
G1	33	66,0	16	66.6	15	55.6	64	63.4
G2	11	22,0	5	20.8	6	22.2	22	21.8
G3	4	8,0	2	8.4	3	11.1	9	8,9
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u zastupljenosti pojedinih formi stepena diferencijacije ćelija ( $P>0.05$ )

Grafikon 25 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i stepenu maligniteta (G)





Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i stadijumu bolesti (S) (UIIC 1987.)

Tabela 24

Stadijum (S)	I grupa		II grupa		III grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
I	0	0,0	4	16,7	0	0,0	4	4,0
II	8	16,0	7	29,2	4	14,8	19	18,8
III	17	34,0	10	41,6	12	44,4	39	38,6
IV	25	50,0	3	12,5	11	40,8	39	38,6
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u pogledu zastupljenosti stadijuma (UIIC 1987)

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema lokalizaciji tumora i stadijumu bolesti (S) (UIIC 1987.)

Tabela 24.1

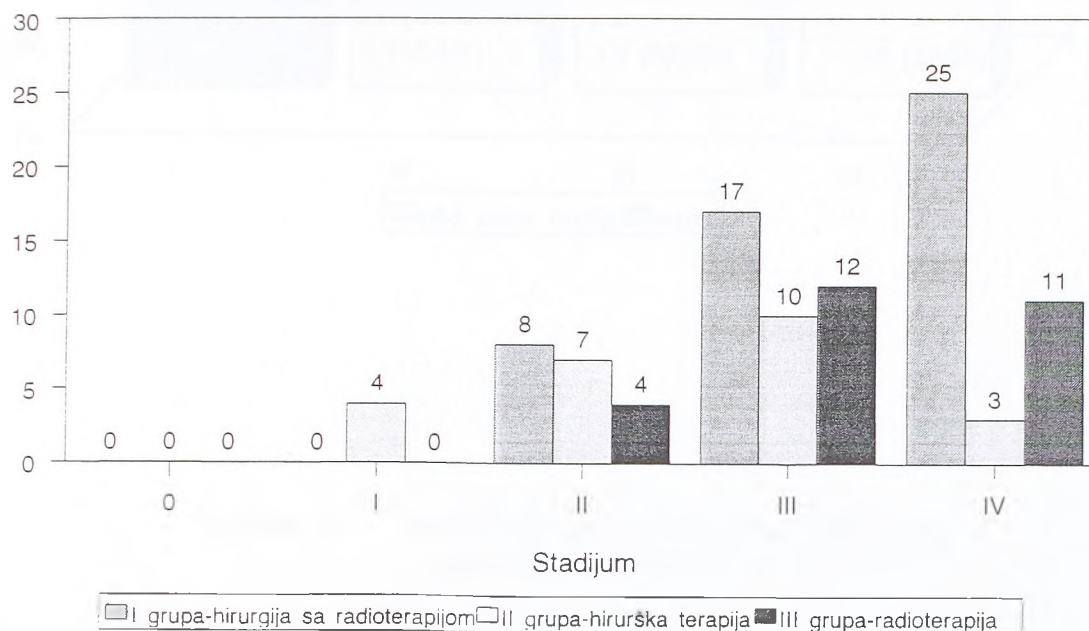
Lokalizacija tumora:	Preterapijski stadijum				Ukupno
	I	II	III	IV	
Apsolutni podaci					
Pod usne duplje	0	3	12	13	28
Jezik	4	16	27	26	73
Ukupno	4	19	39	39	101
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Pod usne duplje	0,0	10,7	42,8	46,5	100
Jezik	5,5	21,9	37,0	35,6	100
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Pod usne duplje	0,0	15,8	30,8	33,3	27,7
Jezik	100,0	84,2	69,2	66,7	72,3
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Pod usne duplje	0,0	3,0	11,9	12,9	27,7
Jezik	4,0	15,8	26,7	25,7	72,3
Ukupno	4,0	18,8	38,6	38,6	100

TNM klasifikacija izvršena je na osnovu kliničkog pregleda, dopunskih dijagnostičkih metoda i patohistološkog nalaza. U svih bolesnika podjednako su zastupljeni klinički stadijumi (CS) III i IV 39/101 (38,6) (UIIC, 1987). Ova analiza pokazuje da je u preko tri četvrtine bolesnika ustanovljena dijagnoza u uznapredovalom stadijumu bolesti i započeto lečenje. U prvoj grupi, polovina bolesnika je u IV stadijumu, u drugoj i trećoj najzastupljeniji je III klinički stadijum. U pojedinih bolesnika teško je na osnovu kliničkog pregleda

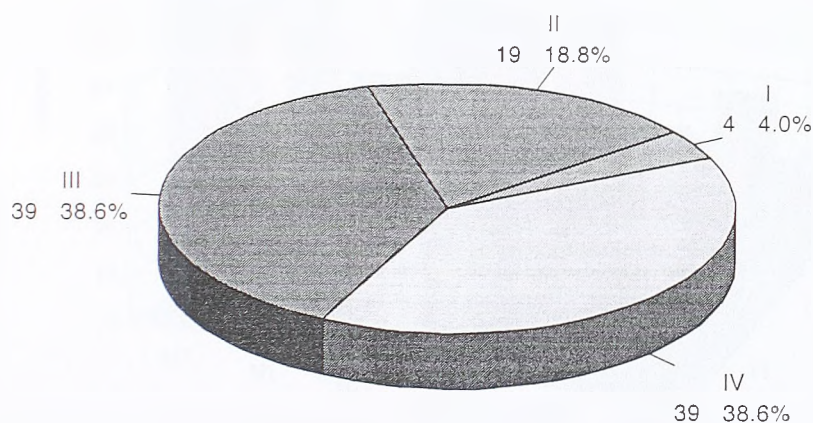
razlikovati T3 i T4 kategoriju karcinoma jezika i poda usta, ukoliko se ne primeni CT i MR pregled. Prethodno pomenute dijagnostičke metode su neophodne u cilju preciznije procene lokoregionalne proširenosti tumora, posebno prilikom širenja na više subregiona usne duplje, periost mandibule, na oro i hipofarinks, kao i za ranu detekciju regionalnih metastaza (Tabela 24 i 42.1, Grafikon 26 i 26.1).

Visok stadijum u vreme postavljanja dijagnoze, uslovljen je oskudnom simptomatologijom u ranoj fazi bolesti, kasnom javljanju lekaru nakon prvog simptoma i neprepoznavanjem bolesti od strane lekara.

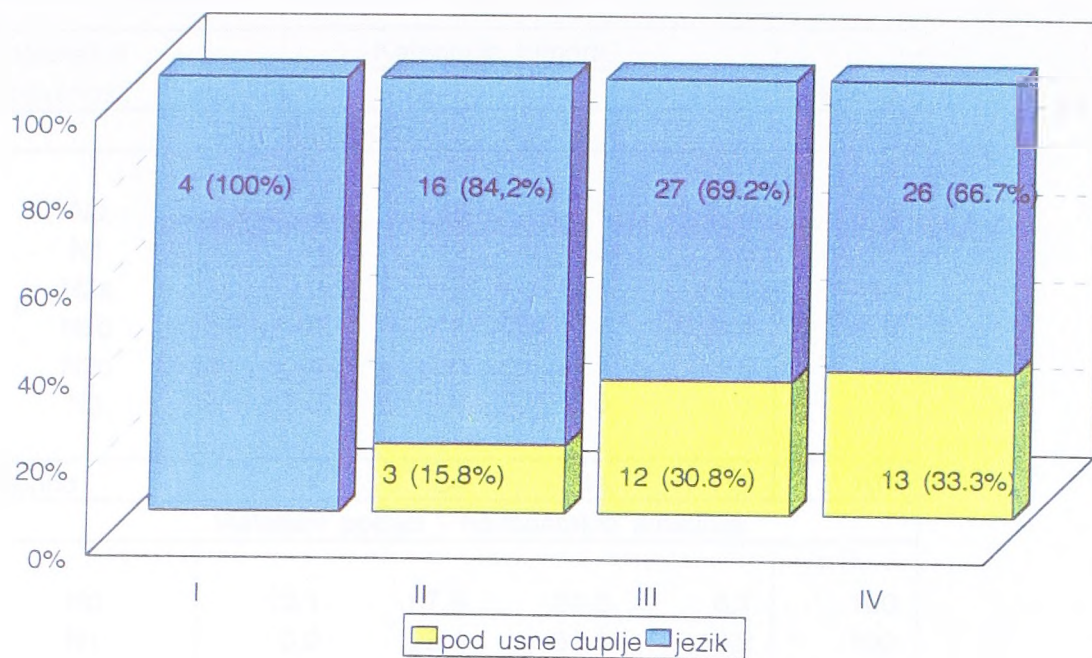
Grafikon 26 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i stadijumu (UIIC 1987)



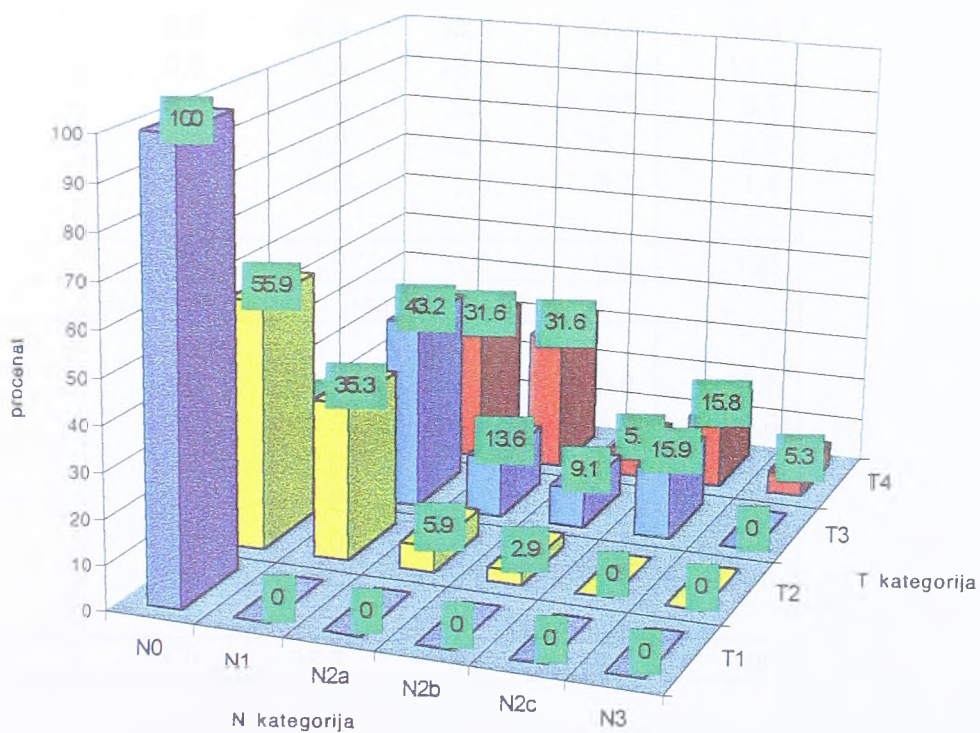
Grafikon 26.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i stadijumu (UIIC 1987)



Grafikon 26.2 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje prema stadijumu



Grafikon 27 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta, prema N i T kategoriji





Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usne duplje  
prema N kategoriji i T kategoriji

Tabela 25

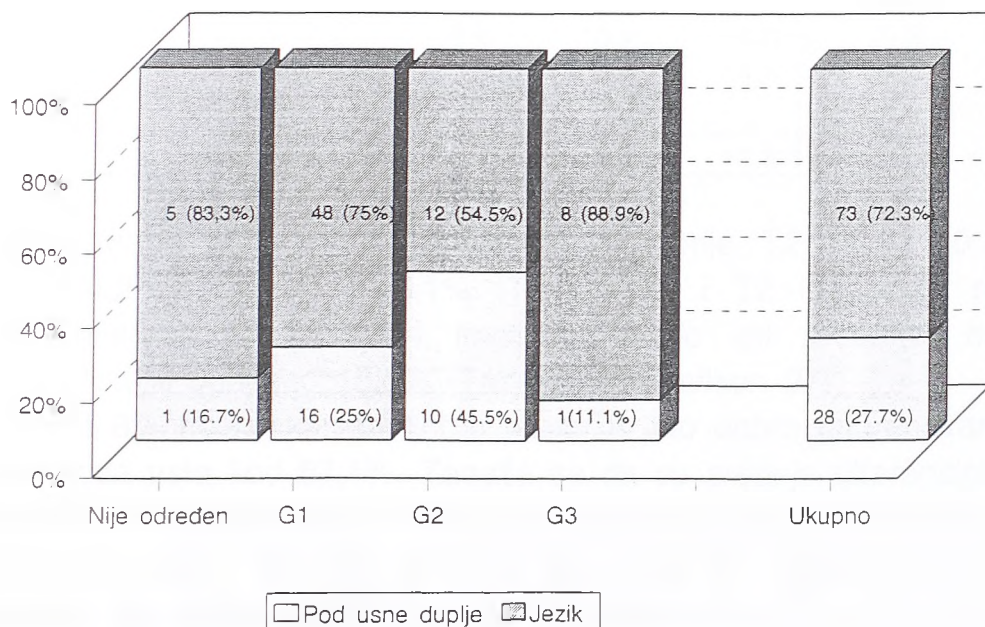
Regionalna proširenost:	Kategorija tumora				Ukupno
	T1	T2	T3	T4	
Apsolutni podaci					
N0	4	19	8	2	33
N1	0	12	19	6	37
N2a	0	2	6	6	14
N2b	0	1	4	1	6
N2c	0	0	7	3	10
N3	0	0	0	1	1
Ukupno	4	34	44	19	101
Relativni podaci - horizontalna struktura					
N0	12,1	57,6	24,2	6,1	100
N1	0,0	32,4	51,4	16,2	100
N2a	0,0	14,3	42,9	42,9	100
N2b	0,0	16,7	66,7	16,7	100
N2c	0,0	0,0	70,0	30,0	100
N3	0,0	0,0	0,0	100,0	100
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
N0	100,0	55,9	18,2	10,5	32,7
N1	0,0	35,3	43,2	31,6	36,6
N2a	0,0	5,9	13,6	31,6	13,9
N2b	0,0	2,9	9,1	5,3	5,9
N2c	0,0	0,0	15,9	15,8	9,9
N3	0,0	0,0	0,0	5,3	1,4
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
N0	4,0	18,8	7,9	2,0	32,7
N1	0,0	11,9	18,8	5,9	36,6
N2a	0,0	2,0	5,9	5,9	13,9
N2b	0,0	1,0	4,0	1,0	5,9
N2c	0,0	0,0	6,9	3,0	9,9
N3	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema patohistološkom gradusu(G) i lokalizaciji

Tabela 26

Lokalizacija tumora:	Histološki gradus				Ukupno
	nije određen	G1	G2	G3	
Apsolutni podaci					
Pod usne duplje	1	16	10	1	28
Jezik	5	48	12	8	73
Ukupno	6	64	22	9	101
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Pod usne duplje	3,6	57,1	35,7	3,6	100
Jezik	6,8	65,8	16,4	11,0	100
Ukupno	5,9	63,4	21,8	8,9	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Pod usne duplje	16,7	25,0	45,5	11,1	27,7
Jezik	83,3	75,0	54,5	88,9	72,3
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Pod usne duplje	1,0	15,8	9,9	1,0	27,7
Jezik	5,0	47,5	11,9	7,9	72,3
Ukupno	5,9	63,4	21,8	8,9	100

Grafikon 28 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema lokalizaciji tumora i patohistološkom gradusu(G)



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema patohistološkom gradusu(G) i T kategoriji

Tabela 27

Histološki gradus:	Kategorija tumora				Ukupno
	T1	T2	T3	T4	
Apsolutni podaci					
Nije određen	1	2	3	0	6
G1	3	23	26	12	64
G2	0	7	11	4	22
G3	0	2	4	3	9
Ukupno	4	34	44	19	101
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Nije određen	16,7	33,3	50,0	0,0	100
G1	4,7	35,9	40,6	18,8	100
G2	0,0	31,8	50,0	18,2	100
G3	0,0	22,2	44,4	33,3	100
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Nije određen	25,0	5,9	6,8	0,0	5,9
G1	75,0	67,6	59,1	63,2	63,4
G2	0,0	20,6	25,0	21,1	21,8
G3	0,0	5,9	9,1	15,8	8,9
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Nije određen	1,0	2,0	3,0	0,0	5,9
G1	3,0	22,8	25,7	11,9	63,4
G2	0,0	6,9	10,9	4,0	21,8
G3	0,0	2,0	4,0	3,0	8,9
Ukupno	4,0	33,7	43,6	18,8	100

Svi tumori T1 kategorije bili su N0 kategorije, T2 bili su N0 u 57,6%, T3-N0 u 24,2%, i T4-N0 u 6,1%. Tumori T1 i T2 kategorije nisu imali obostrane metastaze, T3 i T4 imali su skoro isti procenat bilateralnih metastaza 15,9% odnosno 15,8% (Tabela 25, Grafikon 27).

U 65,8% bolesnika, karcinom jezika je bio dobro diferenciran (G1), a karcinom poda usta kod 57,1%. Zapaža se da su srednje diferencirani (G2) i nediferencirani (G3) karcinomi češće zastupljeni na podu usne duplje (39,3%) u odnosu na jezik (27,4%) (Tabela 26). Svi T1 tumori su bili dobro diferencirani. Sa rastom veličine tumora u kategorijama T3 i T4, smanjuje se



zastupljenost dobro diferenciranih a raste zastupljenost umereno i slabo diferenciranih karcinoma (Tabela 27).

U grupi N0, najzastupljeniji su dobro diferencirani karcinomi kod (34,4%) bolesnika. U grupi sa klinički pozitivnim čvorovima, najzastupljenija je N1 kategorija, i u bolesnika sa N1 kategorijom, polovina je imala umereno diferenciran karcinom. U grupi sa palpabilnim čvorovima od N1 do N3 kategorije, zapaža se pad zastupljenosti dobro diferenciranih karcinoma, a porast učešća umereno i slabo diferenciranih karcinoma (Tabela 28), što potvrđuje podatke da na učestalost regionalnog širenja utiče i stepen ćelijske diferenciranosti.

**Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema N kategoriji i patohistološkom gradusu(G)**

**Tabela 28**

Histološki gradus:	Regionalna proširenost						Ukupno
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	
Apsolutni podaci							
Nije određen	2	1	0	1	2	0	6
G1	22	24	7	5	6	0	64
G2	6	11	3	0	2	0	22
G3	3	1	4	0	0	1	9
<b>Ukupno</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>101</b>
Relativni podaci - horizontalna struktura							
Nije određen	33,3	16,7	0,0	16,7	33,3	0,0	100
G1	34,4	37,5	10,9	7,8	9,4	0,0	100
G2	27,3	50,0	13,6	0,0	9,1	0,0	100
G3	33,3	11,1	44,4	0,0	0,0	11,1	100
<b>Ukupno</b>	<b>32,7</b>	<b>36,6</b>	<b>13,9</b>	<b>5,9</b>	<b>9,9</b>	<b>1,0</b>	<b>100</b>
Relativni podaci - vertikalna struktura							
Nije određen	6,1	2,7	0,0	16,7	20,0	0,0	5,9
G1	66,7	64,9	50,0	83,3	60,0	0,0	63,4
G2	18,2	29,7	21,4	0,0	20,0	0,0	21,8
G3	9,1	2,7	28,6	0,0	0,0	100,0	8,9
<b>Ukupno</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Relativni podaci - ugaona struktura							
Nije određen	2,0	1,0	0,0	1,0	2,0	0,0	5,9
G1	21,8	23,8	6,9	5,0	5,9	0,0	63,4
G2	5,9	10,9	3,0	0,0	2,0	0,0	21,8
G3	3,0	1,0	4,0	0,0	0,0	1,0	8,9
<b>Ukupno</b>	<b>32,7</b>	<b>36,6</b>	<b>13,9</b>	<b>5,9</b>	<b>9,9</b>	<b>1,0</b>	<b>100</b>

#### 10.4. TERAPIJA KARCINOMA JEZIKA I PODA USNE DUPLJE

Bolesnici prve i druge grupe (ukupno 74) primarno su lečeni hirurški (Tabela 29 i Grafikon 29). Najčešće je primenjivana kombinacija hirurških metoda, zbog širenja karcinoma jezika u preko polovine bolesnika na druge subregione usne duplje i širenja karcinoma poda usta u 79% bolesnika, na druge subregione. Radi planiranja obima hirurške resekcije potrebna je precizna preoperativna procena lokoregionalne proširenosti karcinoma jezika i poda usta: kliničkim, CT i MR pregledom. Primarni tumor je ekstraoralnim pristupom operisan u 18/74(24,4%) bolesnika. U slučajevima širenja tumora prema orofarinksu, primene mandubulotomije radi hirurškog pristupa i osteotomije mandibule učinjena je traheotomija u 12/74(16,2%). Ishrana u neposrednom postoperativnom toku je sprovedena preko nazogastrične sonde. Opsežni hirurški zahvati koji su uključivali osteotomiju mandibule, marginalnu resekciju i traheotomiju su primenjivani češće u prvoj grupi bolesnika.

U I i II grupi, kod 62/74 (83,8) bolesnika urađeno je 69 disekcija vrata. Obostrane disekcije su urađene u 7/62 (11,3%) bolesnika. U hirurškom lečenju regionalnih metastaza primenjivane su tri vrste disekcije vrata (Tabela 30 i Grafikon 30). Supraomohoidna (43,2%) i radikalna disekcija (41,9%) su najčešće primenjivane, a samo u strogo indikovanim slučajevima i modifikovana radikalna disekcija.

Patohistološkim pregledom hirurških ivica u prvoj grupi kod 9/50 (18%) bolesnika utvrđeno je da su tumorske ćelije prisutne na hirurškim marginama. U drugoj grupi na osnovu patohistološkog pregleda hirurških ivica u svih bolesnika učinjena je radikalna operacija (Tabela 31 i Grafikon 31). Analizom učestalosti recidivne bolesti u odnosu na pozitivne hirurške ivice zapaža se da je grupa sa pozitivnim hirurškim ivicama visoko rizična za nastanak recidivne bolesti i pored kombinovanog lečenja.

Svi ekscidirani tumori pregledani su patohistološki i proveravana je lokoregionalna proširenost. Patohistološki proverena T kategorija nije pokazivala značajna odstupanja od inicijalnog T. Tumori T1 sreću se izuzetno retko, jer je usna duplja regija sa oskudnom i nespecifičnom simptomatologijom u ranoj fazi bolesti. U drugoj grupi, dijagnostikovana je tumor *in situ* u jednom slučaju, a potvrđeno je i odsustvo T4 kategorije. U prvoj grupi, pT nije značajno odstupao u odnosu na cT kategoriju tumora. Ukupno u prvoj i drugoj grupi najzastupljenija je pT2 kategorija, kao i cT2 kategorija. Uznapredovali tumori T3 i T4 čine 50% tumora u grupi operisanih bolesnika (Tabela 32 i Grafikon 32). U grupi primarno hirurški lečenih bolesnika, u odnosu na lokalizaciju, najzastupljenija je T3 kategorija poda usta, odnosno T2 kategorija jezika. Posmatrano po lokalizaciji tumora načešće je precenjena cT3 kategorija (4 bolesnika) karcinoma poda usta,

odnosno cT4 (3) karcinoma jezika, a potcenjena cT3 kategorija (3) karcinoma jezika (Tabela 32.1 i Grafikon 32.1). Trend rasta učešća karcinoma poda usne duplje, sa porastom T kategorije zadržao se i u posthirurškoj klasifikaciji; u pT1 kategoriji karcinom poda usta zastupljen je sa 20%, a karcinom jezika sa 80%; nasuprot pT4, kategoriji karcinoma poda usta zastupljen je sa 42,8% i karcinom jezika u 57,2% bolesnika.

U lečenju karcinoma usne duplje uvek postoji indikacija za disekciju vrata zbog velikog potencijala regionalnog širenja, stoga je disekcija vrata sastavni deo lečenja karcinoma ove regije. Patohistološka pregled limfnih čvorova, nakon disekcije vrata koja je učinjena u 62 bolesnika od 74 bolesnika primarno hirurški lečenih, pokazala je da su pozitivni limfni čvorovi (pN+) dijagnostikovani u 36/62 (58%) bolesnika a u 26 bolesnika bila je izražena reaktivna hiperplazija. Analizom rezultata utvrđeno je da je cN0 kategorija najčešće podcenjena (12 bolesnika), a potom i cN2b kategorija (6), a precenjena cN1 (15) i cN2c kategorija (4) (Tabela 33 i Grafikon 33). U posthirurškoj analizi, u grupi sa pozitivnim limfnim čvorovima najzastupljenija je pN2a grupa za razliku od cN1 u inicijalnoj klasifikaciji. Polovina bolesnika sa karcinomom poda usta (47,6%) i jezika (50,9%) je sa pozitivnim limfnim čvorovima. Postoperativno pN3 kategorija nije bila zastupljena. Obostrane metastaze bile su verifikovane samo u bolesnika sa karcinomom poda usta (Tabela 33.1 i Grafikon 33.1). Preporučuje se PH provera većeg broja limfnih čvorova u disektatu vrata, minimum 20 do 30 limfnih čvorova. Hirurško lečenje karcinoma usne duplje uključuje i disekciju vrata na strani zahvaćenoj tumorom. Ukoliko se palpatorno utvrde limfonodusi izvodi se radikalna blok disekcija. Veliki broj autora (Institut Goustave-Roussy, Memorial Sloan-Kattering Cancer Center) preporučuje *ex-tempore* proveru limfnih čvorova na vratu, ako je klinički-palpatorni nalaz na vratu negativan. U sličaju pozitivnog PH nalaza savetuje se izvođenje radikalne blok disekcije vrata; u slučaju negativnog PH nalaza izvodi se funkcionalna-supraomohoidna disekcija disekcija vrata. Ukoliko je na obe strane vrata pozitivan nalaz, radikalna disekcija izvodi se na strani veće tumorske mase u usnoj duplji. Obostrana eksploracija vrata preporučuje se kod svih karcinoma poda usta koji su najčešće u medijalnoj liniji i šire se obostrano, ili su neposredno uz srednju liniju i kod karcinoma jezika ukoliko prelaze medijalnu liniju.

Uznapredovali karcinomi jezika i poda usta T3, T4 kategorije i N+ kategorije bez obzira na T kategoriju zahtevaju kombinovano lečenje (hirurgija + radioterapija). U 50 bolesnika od 74 primarno hirurški lečenih sprovedena je postoperativna radioterapija na telekobaltu, tehnikom dva suprotna polja, TD 50-65Gy u 35-30 seansi.

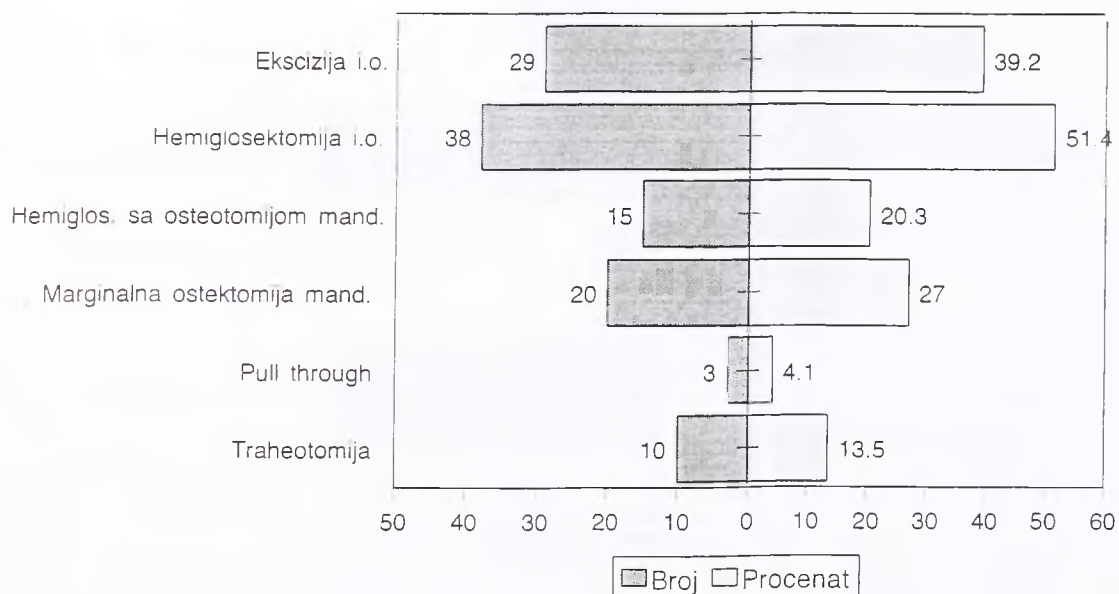


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu primarnog hirurškog lečenja tumora

Tabela 29

Primarno hirurško lečenje	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno operacija	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Ekskizija (i.o.)	19	38,0	10	41,7	29	39,2
Hemiglosektomija (i.o.)	26	52,0	12	50,0	38	51,4
Hemiglos. glosektomija-ekscizija sa osetomijom mandibulae	12	24,0	3	12,5	15	20,3
Marginalna ostektomija mandibulae	15	30,0	5	20,8	20	27,0
Pull trough	2	4,0	1	4,2	3	4,1
Traheotomija	10	20,0	2	8,3	12	16,2

Grafikon 29 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu hirurškog lečenja tumora

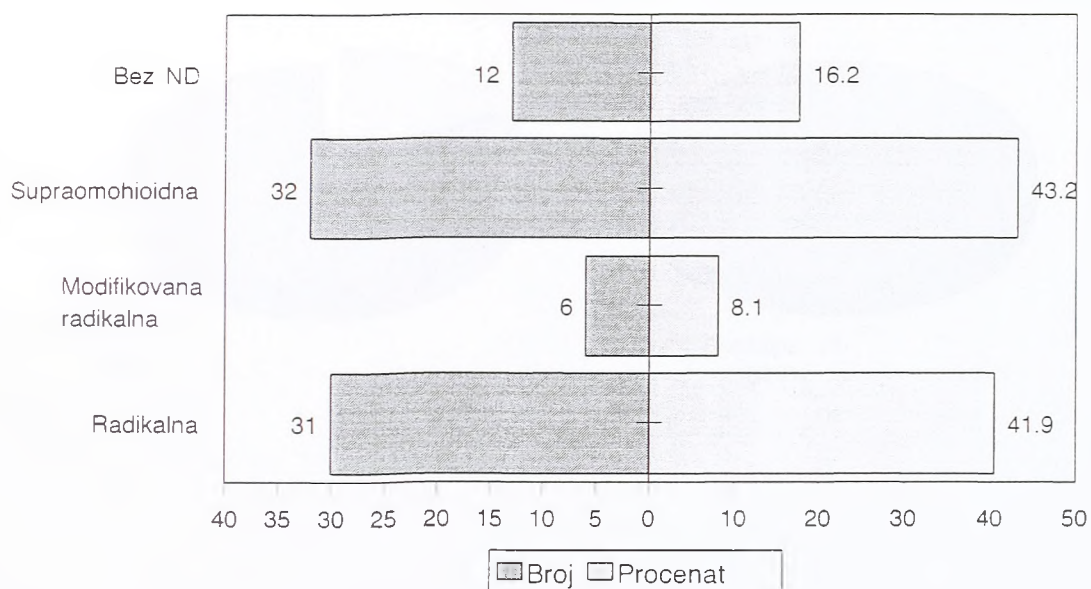


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i disekciji vrata

Tabela 30

Disekcija vrata (ND)	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno disekcija	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Bez disekcije	4	8,0	8	33,3	12	16,2
Selektivna ekstirpacija	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Supraomohoidna	20	40,0	12	50,0	32	43,2
Radikalna modifikovana	5	10,0	1	4,2	6	8,1
Radikalna	27	54,0	4	16,7	31	41,9

Grafikon 30 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema disekciji vrata

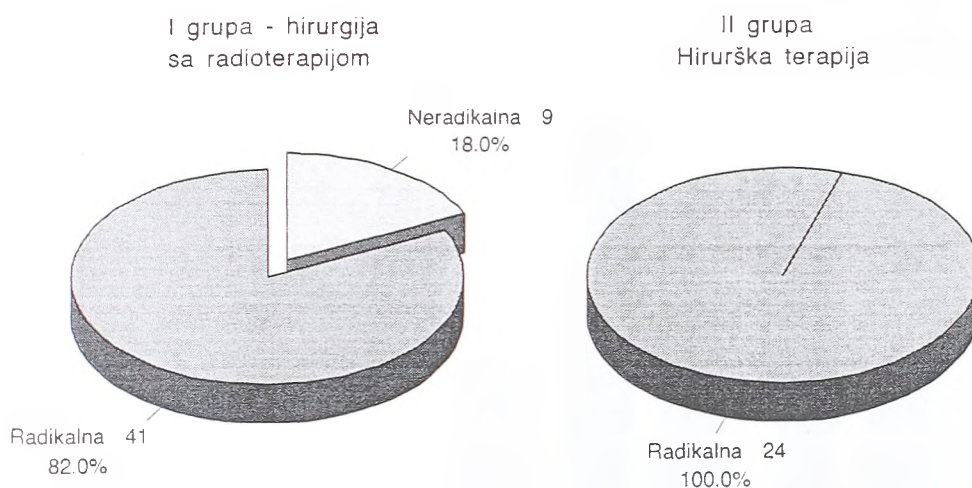


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i ishodu operacije

Tabela 31

Ishod operacije:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Radikalna operacija (hirurške ivice bez tumora)	41	82,0	24	100,0	65	87,8
Neradikalna operacija - svega	9	18,0	0	0,0	9	12,2
-mikroskopska residua	9	18,0	0	0,0	9	12,2
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Grafikon 31 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i ishodu operacije





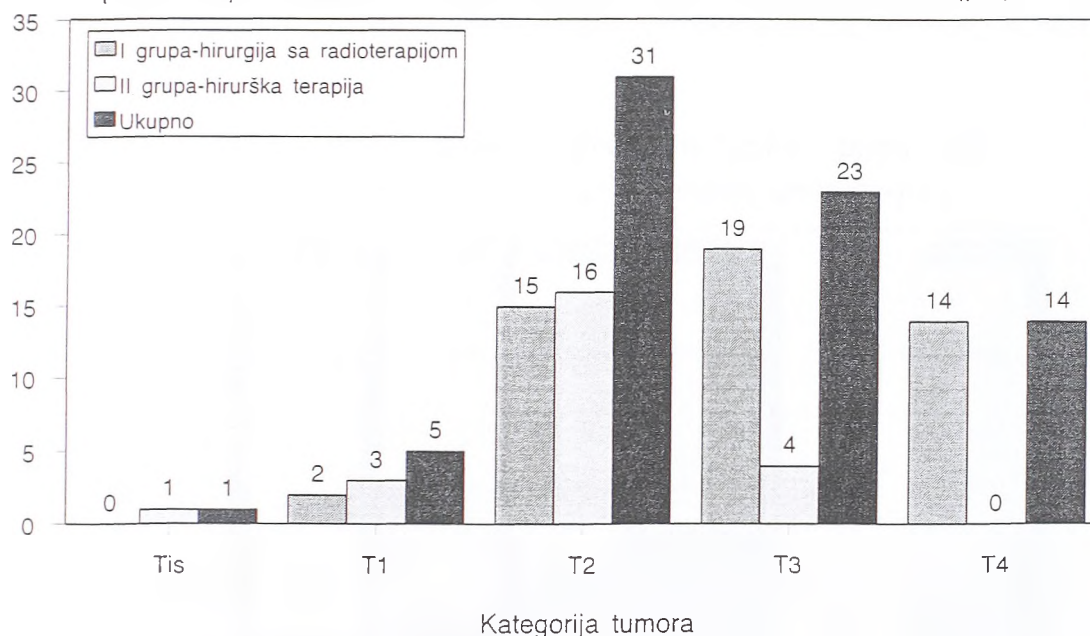
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i operativnom nalazu lokalne proširenosti tumora (pT)

Tabela 32

Lokalna proširenost (pT)	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		broj	%
	broj	%	broj	%		
Tis	0	0,0	1	4,2	1	1,4
T1	2	4,0	3	12,5	5	6,7
T2	15	30,0	16	66,7	31	41,9
T3	19	38,0	4	16,7	23	31,1
T4	14	28,0	0	0,0	14	18,9
Ukupno	50	100	24	100	74	100

Postoji statistički visoko značajna razlika između posmatranih grupa u zastupljenosti pT kategorija. Kategorije pT3 i pT4 su značajno više zastupljene kod bolesnika prve grupe ( $\chi^2=11.96$ ;  $P<0.001$ )

Grafikon 32 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema operativnom nalazu lokalne proširenosti tumora (pT)



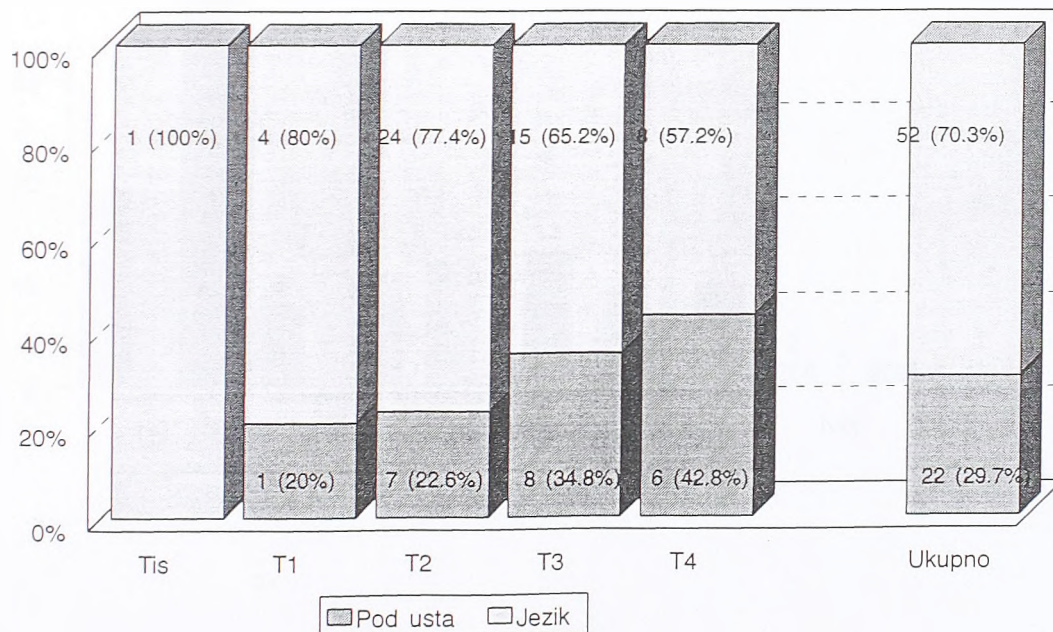
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta primarno hirurški lečeni prema lokalizaciji i operativnom nalazu lokalne proširenosti tumora (pT)

Tabela 32.1

Lokalizacija	Operativni nalaz pT					Ukupno
	Tis	T1	T2	T3	T4	
Apsolutni podaci						
Pod usta	0	1	7	8	6	22
Jezik	1	4	24	15	8	52
Ukupno	1	5	31	23	14	74
Relativni podaci - horizontalna struktura						
Pod usta	0.0	4.5	31.8	36.4	27.3	100
Jezik	1.9	7.7	46.2	28.8	15.4	100
Ukupno	1.3	6.8	41.9	31.1	18.9	100
Relativni podaci - vertikalna struktura						
Pod usta	0.0	20.0	22.6	34.8	42.8	29.7
Jezik	100.0	80.0	77.4	65.2	57.2	70.3
Ukupno	100	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura						
Pod usta	0.0	1.4	9.4	10.8	8.1	29.7
Jezik	1.4	5.4	32.4	20.3	10.8	70.3
Ukupno	1.4	6.8	41.8	31.1	18.9	100

Nema statistički značajnih razlika u zastupljenosti pT kategorije u odnosu na lokalizaciju ( $\chi^2 = 2.40; P > 0.05$ )

Grafikon 32.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema lokalnoj proširenosti tumora (pT)



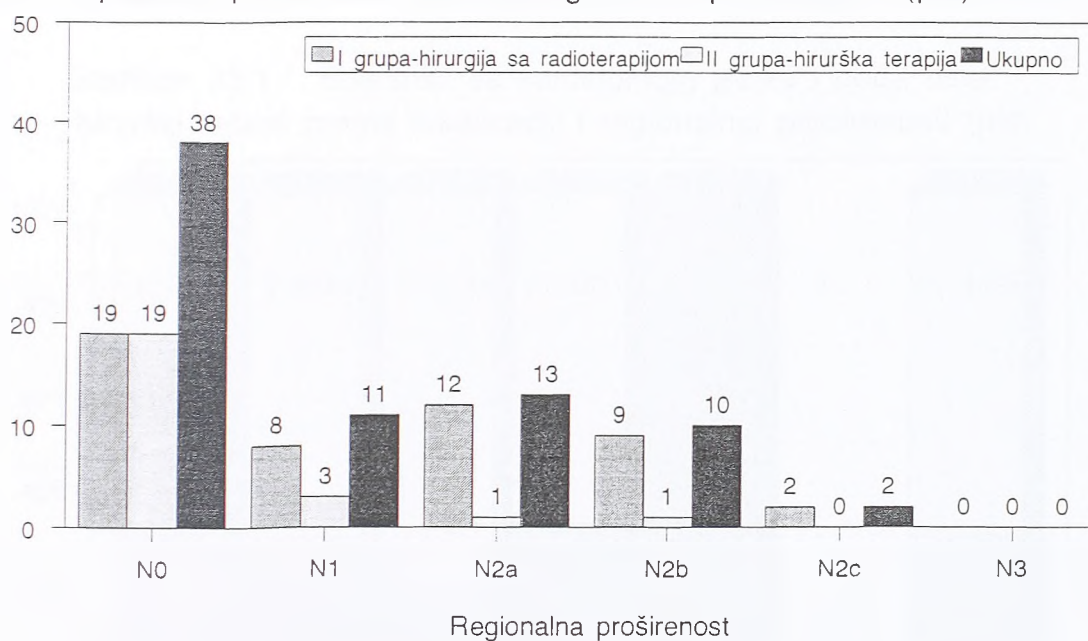
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i operativnom nalazu regionalne proširenost tumora (pN)

Tabela 33

Regionalna proširenost (pN)	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
N0	19	38.0	19	79.2	38	51.3
N1	8	16,7	3	12,5	11	14.9
N2a	12	24.0	1	4,2	13	17.6
N2b	9	18.0	1	4,2	10	13,5
N2c	2	4.0	0	0,0	2	2.7
<b>Ukupno</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa u zastupljenosti pN kategorija. pN+ kategorija je značajno više zastupljena u bolesnika koji su lečeni kombinovano (hirurški + radioterapija) ( $\chi^2=9.41$ ;  $P<0.01$ )

Grafikon 33 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema operativnom nalazu regionalne proširenosti (pN)





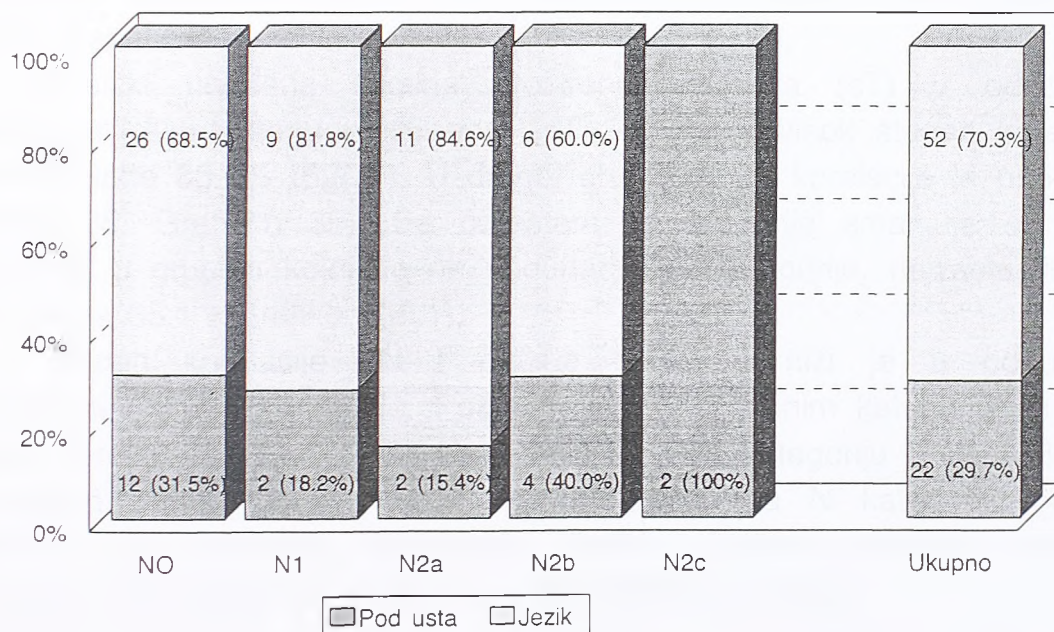
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni  
prema lokalizaciji i operativnom nalazu regionalne proširenosti (pN)

Tabela 33.1

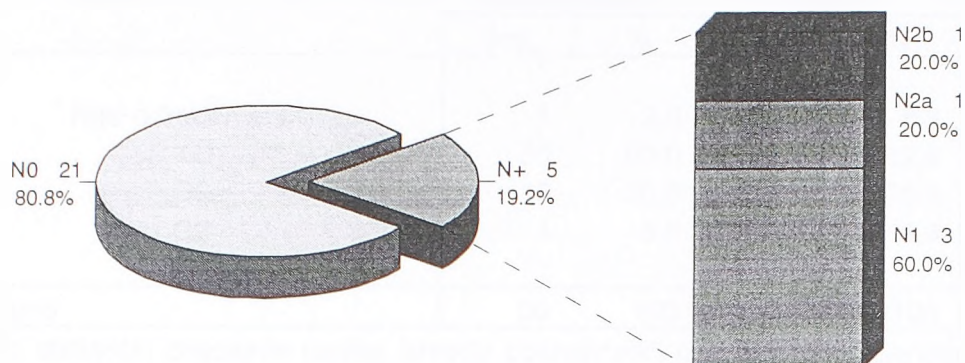
Lokalizacija	Operativni nalaz pN					Ukupno
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Apsolutni podaci						
Pod usta	12	2	2	3	2	22
Jezik	26	9	11	6	0	52
Ukupno	38	11	13	10	2	74
Relativni podaci - horizontalna struktura						
Pod usta	54.5	9.1	9.1	18.2	9.1	100
Jezik	50	17.3	21.2	11.5	0.0	100
Ukupno	51.3	14.9	17.6	13.5	2.7	100
Relativni podaci - vertikalna struktura						
Pod usta	31.5	18.2	15.4	40.0	100.0	29.7
Jezik	68.5	81.9	84.6	60.0	0.0	70.3
Ukupno	100	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura						
Pod usta	16.2	2.7	2.7	5.4	2.7	29,7
Jezik	35.1	12.2	14.9	8.1	0.0	70.3
Ukupno	51.3	14.9	17.6	13.5	2.7	100

Nema statistički značajnih razlika u zastupljenosti pN kategorija u odnosu na lokalizaciju ( $\chi^2 = 1.16$ ;  $P > 0.05$ )

Grafikon 33.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema lokalizaciji i regionalnoj proširenosti (pN)



Grafikon 33.2 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema okultnim metastazama



U klinički utvrđenoj N0 kategoriji pozitivni limfni čvorovi utvrđeni su u 19,2% bolesnika nakon elektivne disekcije vrata (Grafikon 33.2).

Stepen maligniteta - patohistološki gradus nije pokazao značajna odstupanja u odnosu na stepen maligniteta utvrđen probnom ekscizijom. Potvrdilo se da je planocelularni karcinom jezika i poda usta najčešće dobro diferenciran, u (G1) 45/74 (60,8%) a samo u 8,1% slabo diferenciran (G3) (Tabela 34 i Grafikon 34). Distribucija po lokalizaciji takođe ne pokazuje značajna odstupanja od preoperativno utvrđenog patohistološkog gradusa. Blizu polovine bolesnika sa karcinomom poda usta je umereno i slabo diferencirano (45,5%). U 82,4% bolesnika inicijalni gradus utvrđen biopsijom je isti kao i gradus potvrđen operacijom (Tabela 34.1, 34.2 i Grafikon 34.1).

U operativnim patohistološkim preparatima određen je u 41,9% bolesnika, nuklearni gradus (NG). Interesantano je da je najzastupljeniji srednji stepen diferencijacije jedra NG2 (Tabela 34.3).

Klinički utvrđena lokalna proširenost tumora (cT) u odnosu na intraoperacijski utvrđenu proširenost (pT), pokazuje visok stepen korelacije i iznosi ukupno 83,8% (62/74). U drugoj grupi stepen korelacije je preko 90% (Tabela 35, Grafikon 35). Sa porastom T kategorije smanjuje se stepen korelacije; u grupi u kojoj se ne podudaraju T kategorije, najzastupljenija je T4 (Tabela 35.1 i Grafikon 35.1).

Stepen korelacije cN i pN je 56,8% i niži je u odnosu na korespondirajuće T kategorije. Posmatrano po pojedinim kategorijama najniži stepen korelacije je za N1 (73,1%) i N2c (66,7%) kategoriju (Tabela 36, 36.1 i Grafikon 36.1). Visok stepen nepodudarnosti za N kategoriju (43,2%), posledica je reaktivne hiperplazije limfnih čvorova prilikom inicijalnog pregleda, što ukazuje na intenzivnu odbrambenu reakciju.

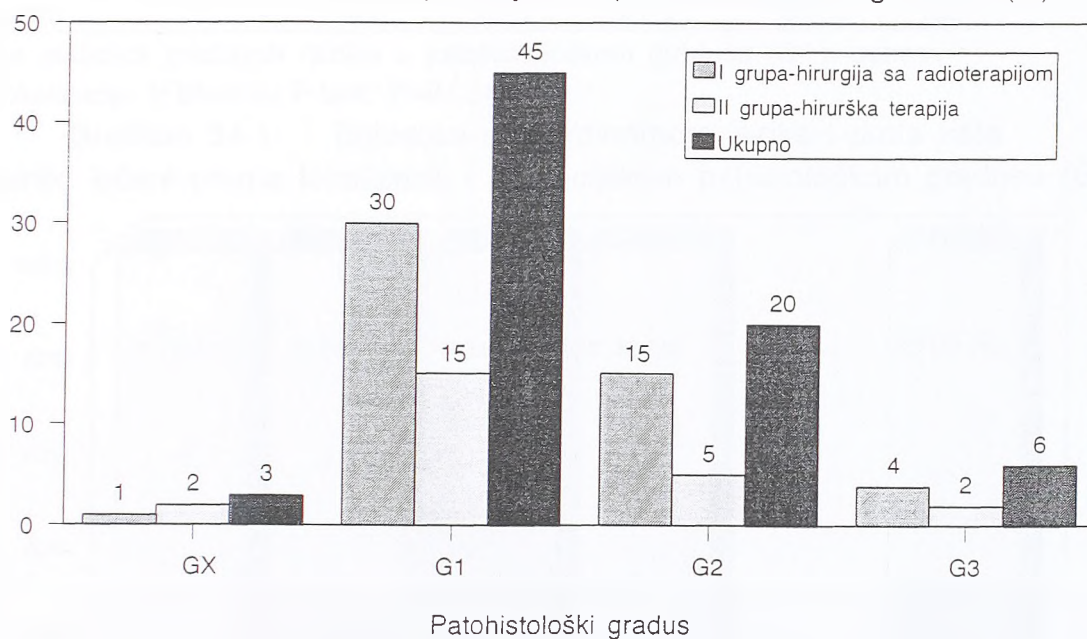
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i operacijskom patohistološkom gradusu (G)

Tabela 34

Patohistološki gradus (G)	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija		broj	%
	broj	%	broj	%		
Nije određen (GX)	1	2,0	2	8,3	3	4,1
G1	30	60,0	15	62,5	45	60,8
G2	15	30,0	5	20,8	20	27,0
G3	4	8,0	2	8,3	6	8,1
Ukupno	50	100	24	100	74	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u zastupljenosti patohistološkog gradusa ( $\chi^2=0.69$ ;  $P>0.05$ ).

Grafikon 34 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema operacijskom patohistološkom gradusu (G)





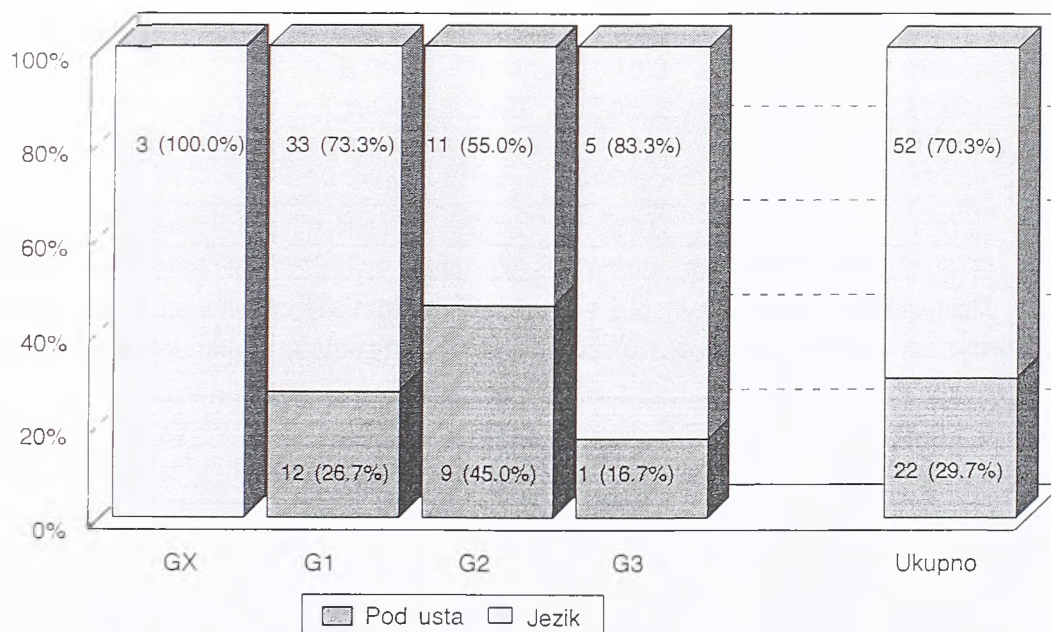
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni  
prema lokalizaciji i operacijskom patohistološkom gradusu (G)

Tabela 34.1

Lokalizacija	Operacijski Gradus (G)				Ukupno
	GX nije određen	G1	G2	G3	
Apsolutni podaci					
Pod usta	0	12	9	1	22
Jezik	3	33	11	5	52
Ukupno	3	45	20	6	74
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Pod usta	0.0	54.5	40.9	4.6	100
Jezik	5.8	63.5	21.1	9.6	100
Ukupno	4.1	60.8	27.0	8.1	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Pod usta	0.0	26.7	45.0	16.7	29.7
Jezik	100.0	73.3	55.0	83.3	70.3
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Pod usta	0.0	16.2	12.2	1.3	29.7
Jezik	4.0	44.6	14.9	6.8	70.3
Ukupno	4.0	60.8	27.1	8.1	100

Nema statistički značajnih razlika u patohistološkom gradusu (G) u odnosu na lokalizaciju (Fisher-ov F-test:  $P > 0.05$ )

Grafikon 34,1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema lokalizaciji i operacijskom patohistološkom gradusu (G)



Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni  
prema odnsi pre- i postoperativnog patohistološkog gradusa (G)

Tabela 34..2

Patohistološki gradus	Operacijski gradus (G)				Ukupno
	GX nije određen	G1	G2	G3	
Apsolutni podaci					
GX (Nije određen)	2	1	0	0	3
G1	0	41	8	0	49
G2	1	3	12	0	16
G3	0	0	0	6	6
Ukupno	3	45	20	6	74
Relativni podaci - horizontalna struktura					
Nije određen	66.7	33.3	0.0	0.0	100
G1	0.0	83.7	16.3	0.0	100
G2	6.2	18.8	75.0	0.0	100
G3	0.0	0.0	0.0	100.0	100
Ukupno	4.1	60.8	27.0	8.1	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
Nije određen	66.7	2.2	0.0	0.0	4.1
G1	0.0	91.1	40.0	0.0	66.2
G2	33.3	6.7	60.0	0.0	21.6
G3	0.0	0.0	0.0	100.0	8.1
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
Nije određen	2.7	1.4	0.0	0.0	4.1
G1	0.0	55.4	10.8	0.0	66.2
G2	1.4	4.0	16.2	0.0	21.6
G3	0.0	0.0	0.0	8.1	8.1
Ukupno	4.1	60.8	27.0	8.1	100

- kod 82.4% bolesnika se slažu preterapijski i postterapijski PH gradus (G)
- kod 12.2% bolesnika postterapijski PH gradus (G) je viši nego preterapijski PH (G)
- kod 5.4% bolesnika postterapijski PH gradus (G) je niži u odnosu na preterapijski (G)

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema  
hirurški lečeni prema operacijskom nuklearnom gradusu (NG)

Tabela 34.3

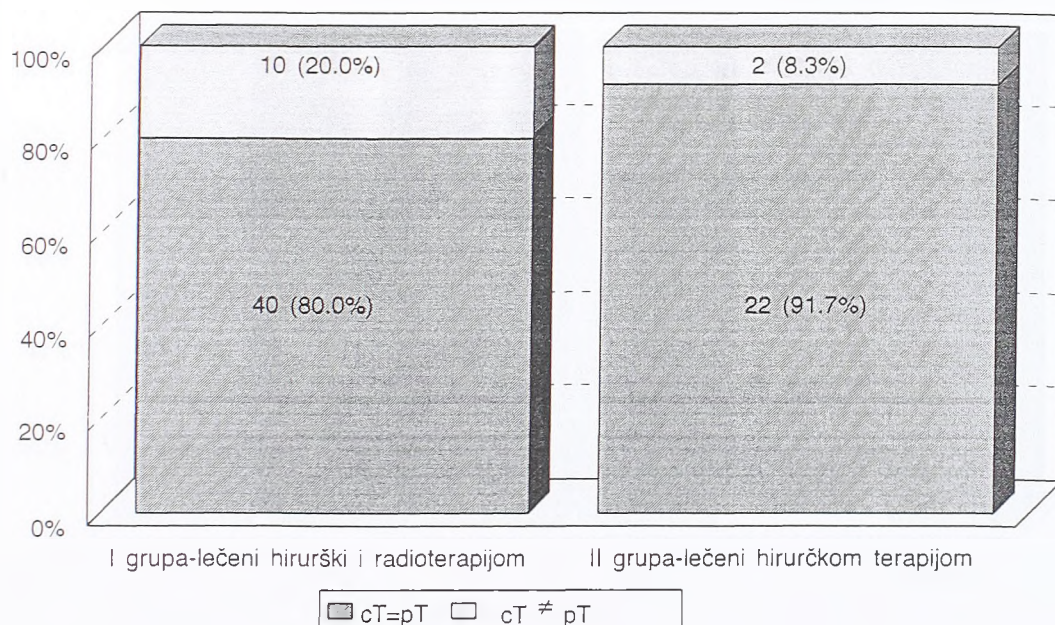
Nuklearni gradus (NG)	I grupa		II grupa		Ukupno	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurgška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Nije određen (GX)	25	50.0	18	75.0	43	58.1
G1	7	14.0	5	20.8	12	16.2
G2	15	30.0	0	0,0	15	20.3
G3	3	6.0	1	4,2	4	5.4
Ukupno	50	100	24	100	74	100

Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema odnosu cT : pT

Tabela 35

cT : pT	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurgška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
cT = pT	40	80,0	22	91.7	62	83.8
cT ≠ pT	10	20,0	2	8.3	12	16.2
Ukupno	50	100	24	100	74	100

Grafikon 35 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema odnosu cT:pT



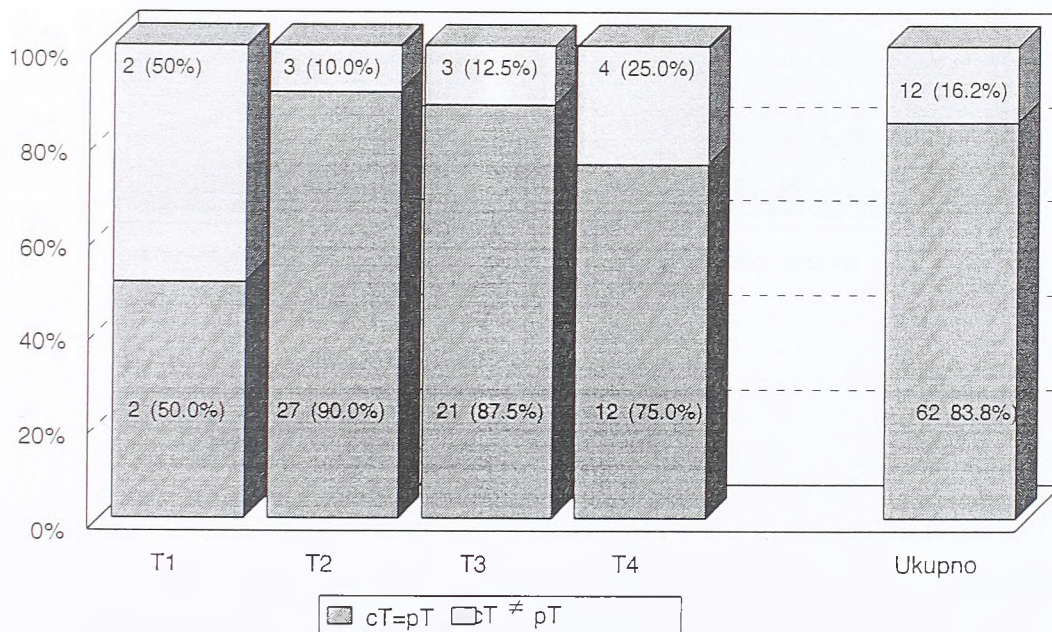


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni  
prema odnosu cT = pT odnosno cT ≠ pT

Tabela 35.1

	Kategorija tumora				Ukupno
	T1	T2	T3	T4	
Apsolutni podaci					
cT= pT	2	27	21	12	62
cT ≠ pT	2	3	3	4	12
Ukupno	4	30	24	16	74
Relativni podaci - horizontalna struktura					
cT= pT	3.2	43.5	33.9	19.4	100
cT ≠ pT	16.7	25.0	25.0	33.3	100
Ukupno	5.4	40.6	32.4	21.6	100
Relativni podaci - vertikalna struktura					
cT= pT	50.0	90.0	87.5	75.0	83.8
cT ≠ pT	50.0	10.0	12.5	25.0	16.2
Ukupno	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura					
cT= pT	2.7	36.5	28.4	16.2	83.8
cT ≠ pT	2.7	4.1	4.0	5.4	16.2
Ukupno	5.4	40.6	32.4	21.6	100

Grafikon 35.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema odnosu cT:pT



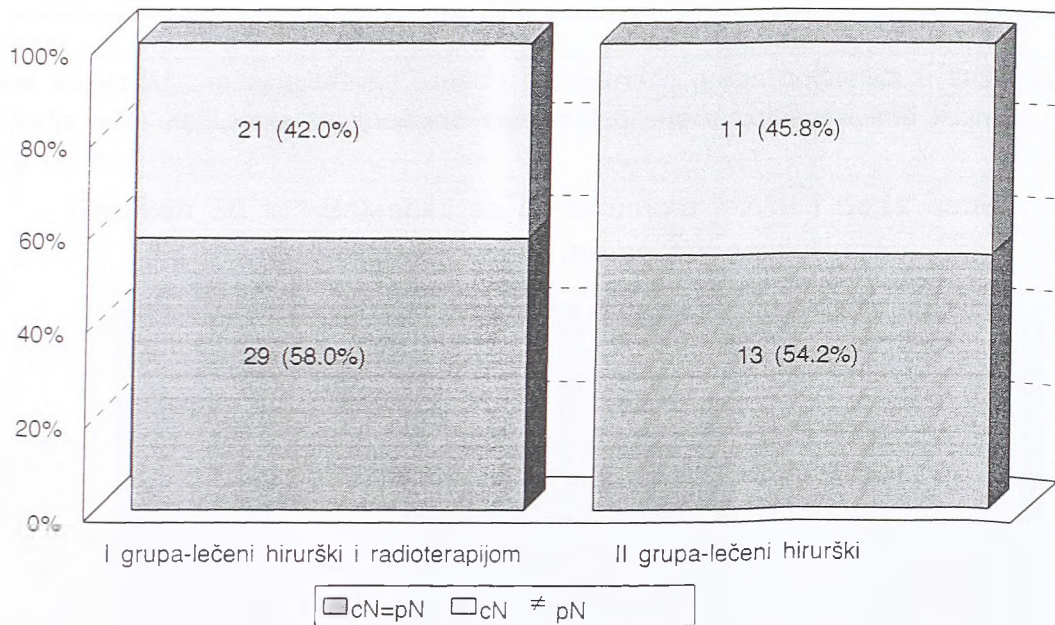
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema odnosu cN : pN

Tabela 36

cN : pN	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno (n=74)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
cN = pN	29	58,0	13	54,2	42	56,8
cN ≠ pN	21	42,0	11	45,8	32	43,2
Ukupno	50	100	24	100	74	100

Nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u odnosu cN:pN ( $\chi^2=0.11$ ;  $P>0.05$ )

Grafikon 36 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema odnosu cN : pN





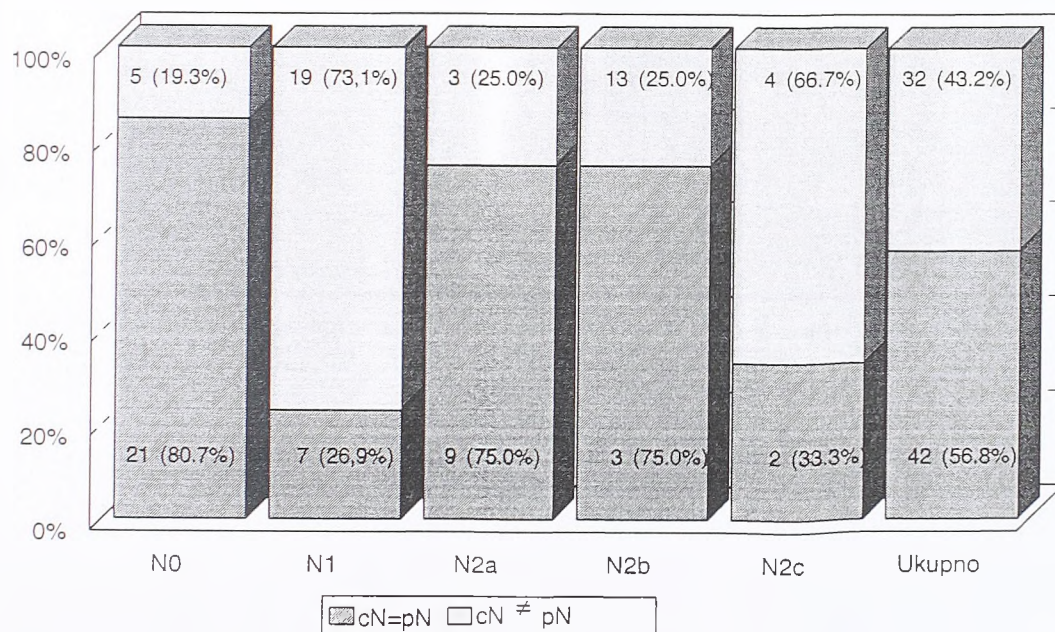
Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni  
prema odnosu cN = pN odnosno cN ≠ pN

Tabela 36.1

	Regionalna proširenost					Ukupno
	N0	N1	N2a	N2b	N2c	
Apsolutni podaci						
cN = pN	21	7	9	3	2	42
cN ≠ pN	5	19	3	1	4	32
Ukupno	26	26	12	4	6	74
Relativni podaci - horizontalna struktura						
cN = pN	50,0	16,7	21,4	7,1	4,8	100
cN ≠ pN	15,6	59,4	9,4	3,1	12,5	100
Ukupno	35,1	35,1	16,2	5,4	8,1	100
Relativni podaci - vertikalna struktura						
cN = pN	80,7	26,9	75,0	75,0	33,3	56,8
cN ≠ pN	19,3	73,1	25,0	25,0	66,7	43,2
Ukupno	100	100	100	100	100	100
Relativni podaci - ugaona struktura						
cN = pN	28,4	9,4	12,2	4,1	2,7	56,8
cN ≠ pN	6,7	25,7	4,1	1,4	5,4	43,2
Ukupno	35,1	35,1	16,2	5,4	8,1	100

Postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa bolesnika u zastupljenosti pN kategorija. pN+ kategorije su značajno više zastupljene u bolesnika kod kojih je cN ≠ pN ( $\chi^2=9.15$ ;  $P<0.01$ )

Grafikon 36.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta hirurški lečeni prema odnosu cN:pN



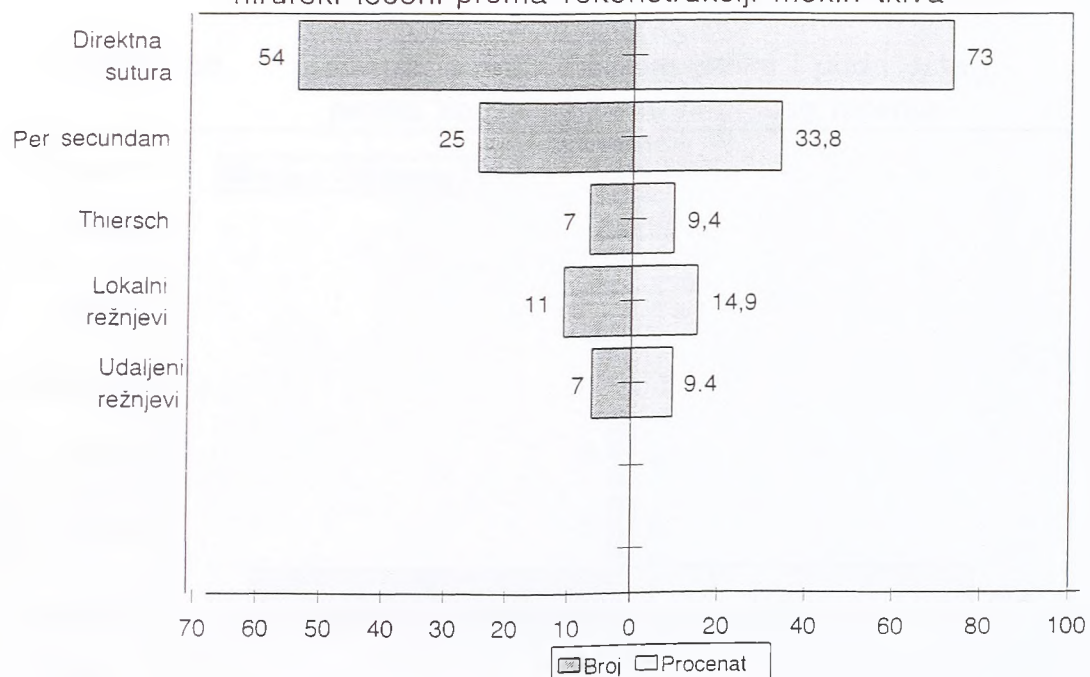


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema rekonstrukciji mekih tkiva

Tabela 37

Rekonstrukcija mekih tkiva:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno rekonstrukcija	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Direktna sutura	39	78,0	15	62,5	54	73,0
Per secundam	22	44,0	3	12,5	25	33,8
Thiersch	6	12,0	1	4,2	7	9,5
Lokalni reznjevi	5	10,0	6	25,0	11	14,9
PM mk režanj	3	6,0	1	4,2	4	5,4
Platysma režanj	1	2,0	1	4,2	2	2,7
Nasolabialni režanj	0	0,0	1	4,2	1	1,4

Grafikon 37 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema rekonstrukciji mekih tkiva

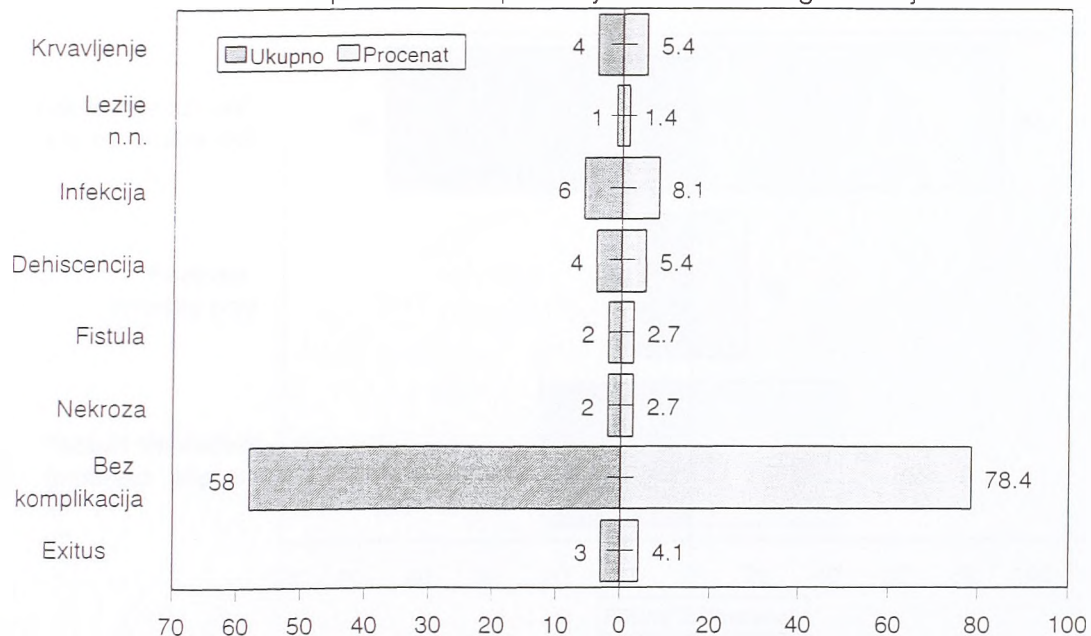


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
hirurški lečeni prema komplikacijama hirurškog lečenja

Tabela 38

Komplikacije hirurškog lečenja:	I grupa (n=50)		II grupa (n=24)		Ukupno komplikacija	
	Hirurgija sa radioterapijom		Hirurška terapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Krvavljenje	3	6,0	1	4,2	4	5,4
Lezije n.n.	1	2,0	0	0,0	1	1,4
Infekcija	4	8,0	2	8,3	6	8,1
Dehiscencija	3	6,0	1	4,2	4	5,4
Fistula	1	2,0	1	4,2	2	2,7
Nekroza	2	4,0	0	0,0	2	2,7
Bez komplikacija	40	80,0	18	75,0	58	78,4
Exitus do 7 dana	0	0,0	3	12,5	3	4,1

Grafikon 38 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema komplikacijama hirurškog lečenja

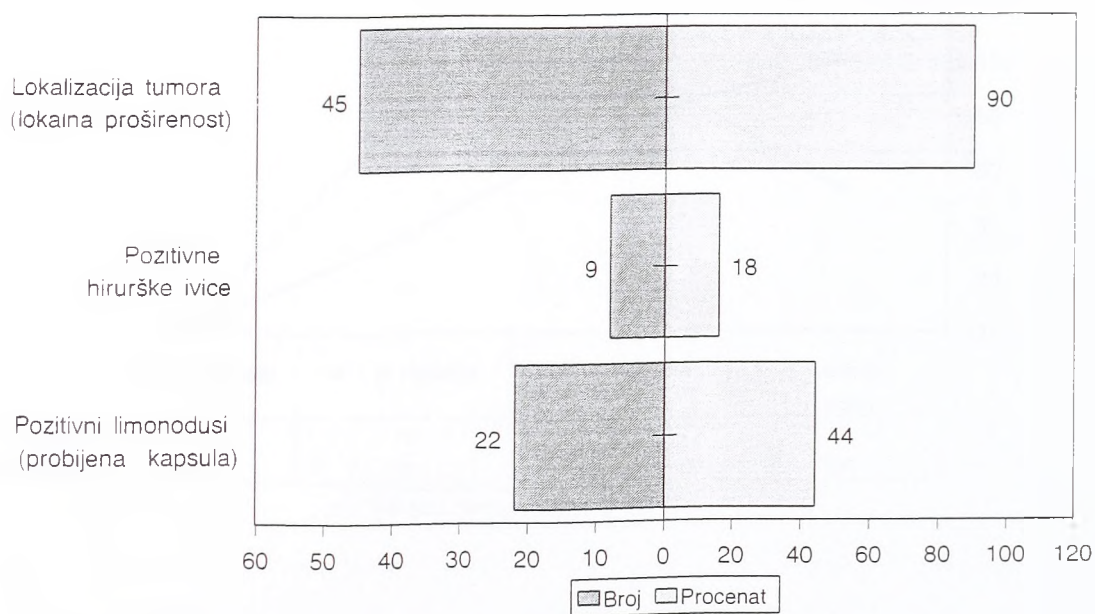


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema indikacijama za postoperativnu radioterapiju

Tabela 39

Postoperativna radioterapija	I grupa (n=50)	
	Hirurgija sa radioterapijom	
	broj	%
Lokalizacija tumora (lokalna proširenost)	45	90,0
Pozitivne hirurške ivice	9	18,0
Pozitivni limonodusi (probijena kaps.)	22	44,0

Grafikon 39 Bolesnici sa karcinomom jezika i usta  
prema indikacijama za postoperativnu radioterapiju



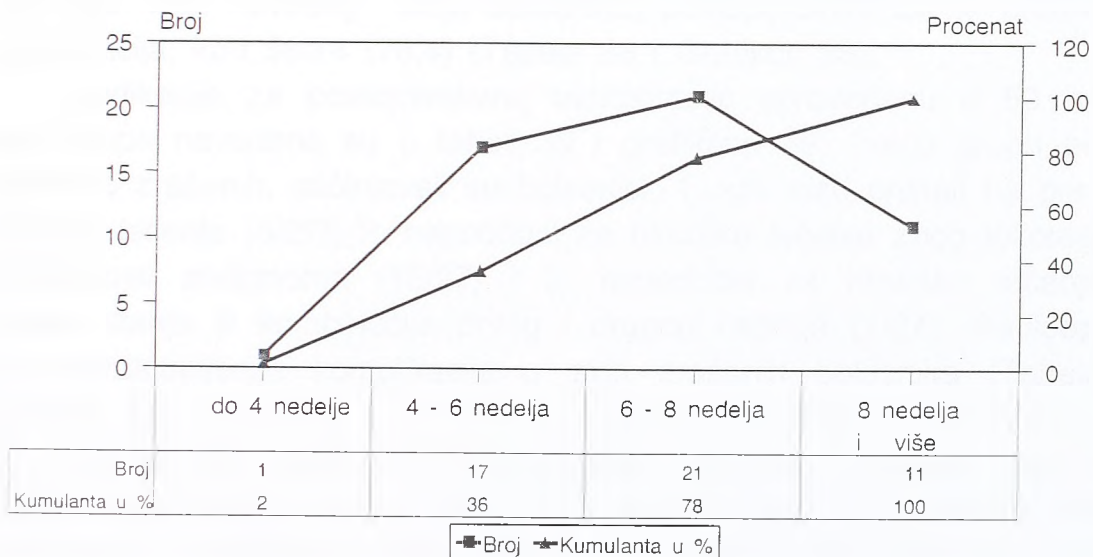


Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema vremenu od operacije do početka radioterapije

Tabela 40

Vreme od operacije do početka radioterapije:	I grupa (n=50)	
	Hirurgija sa radioterapijom	
	broj	%
Manje od 4 nedelje	1	2,0
4 - 6 nedelja	17	34,0
6 - 8 nedelja	21	42,0
8 nedelja i više	11	22,0

Grafikon 40 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta  
prema proteklom vremenu od operacije do radioterapije



**Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema načinu lečenja i komplikacijama radioterapije tumora**

**Tabela 41**

Komplikacije radioterapije	I grupa (n=50)		III grupa (n=27)		Ukupno (n=77)	
	Hirurgija sa radioterapijom		Radioterapija			
	broj	%	broj	%	broj	%
Radioepitelit	31	62,0	21	77,8	52	67,5
Nekroze	2	4,0	0	0,0	2	2,6
Loše opšte stanje	2	4,0	0	0,0	2	2,6
Bez komplikacija	18	36,0	6	22,2	24	31,2

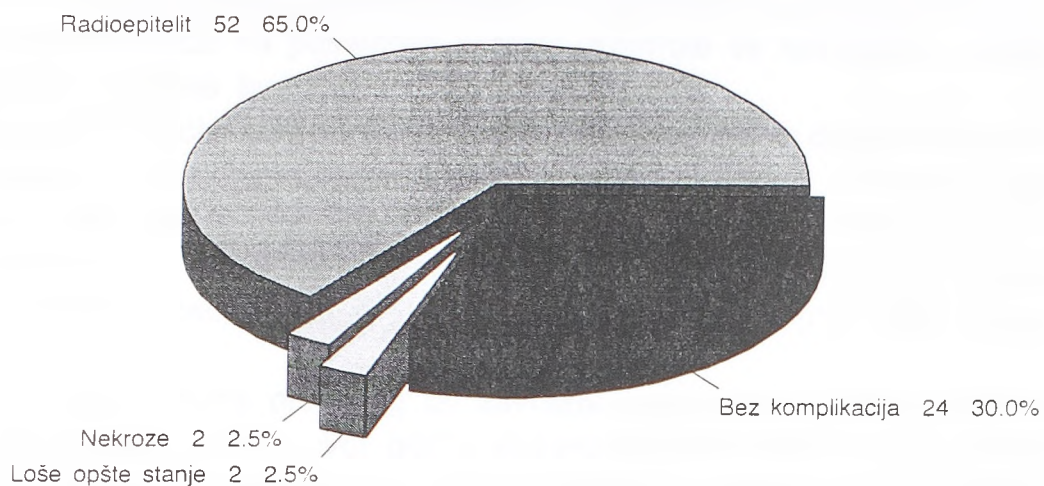
U rekonstrukciji postekscizionih defekata korišćeno je više metoda i one su često kombinovane (Tabela 37 i Grafikon 37). Defekt je najčešće zbrinjavan direktnom suturom u kombinaciji se sekundarnom epitelizacijom, lokalni reznjevi su primenjivani kod 11/74 (14,9%), a udaljeni reznjevi u kod 7/74 (9,4%) bolesnika .

Najteža komplikacija hirurškog lečenja intraoperativni mortalitet desio se u 3/74 (4,1%) bolesnika. Smrtni ishodi su se dogodili do 48h nakon operacije. Kod najvećeg broja bolesnika, postoperativni tok je protekao bez komplikacija, kod 58/74 (78,4) (Tabela 38 i Grafikon 38).

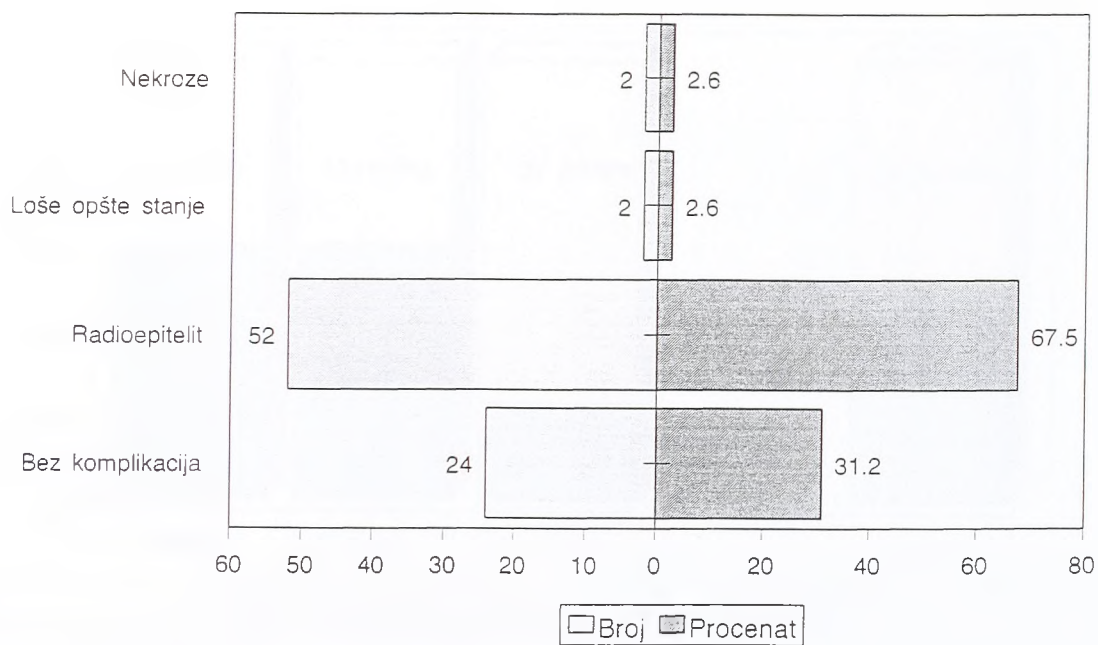
Indikacije za postoperativnu radioterapiju sprovedenu u 50 bolesnika prve grupe navedene su u tabeli 39 i grafikonu 39. Treću grupu bolesnika kurativno zračenih, sačinjavali su bolesnici: 1. koji nisu pristali na predloženo hirurško lečenje (5/27), 2. nepodobni za hirurško lečenje zbog lokoregionalne proširenosti malignoma (15/27) i 3. nepodobni za hirurško lečenje zbog opšteg stanja ili kombinacije prvog i drugog razloga (7/27). Radioepitelit je bio najzastupljenija komplikacija u svih zračenih bolesnika (Tabela 41 i Grafikon 41).

Vremenski interval od završenog hirurškog lečenja do početka radioterapije prikazan je u tabeli 40 i grafikonu 40. Tri četvrtine bolesnika započelo je zračenje u toku od 4 do 8 nedelja od operacije. Optimalno vreme za radioterapiju, prema većini autora, je od 4 do 6 nedelja, 64% bolesnika otpočelo je radioterapiju nakon optimalnog vremena, posle 6 nedelja.

Grafikon 40.1 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta prema ukupnom broju koplukacija radioterapije



Grafikon 40.2 Bolesnici sa karcinomom jezika i poda usta (77) prema komplikacijama radioterapije





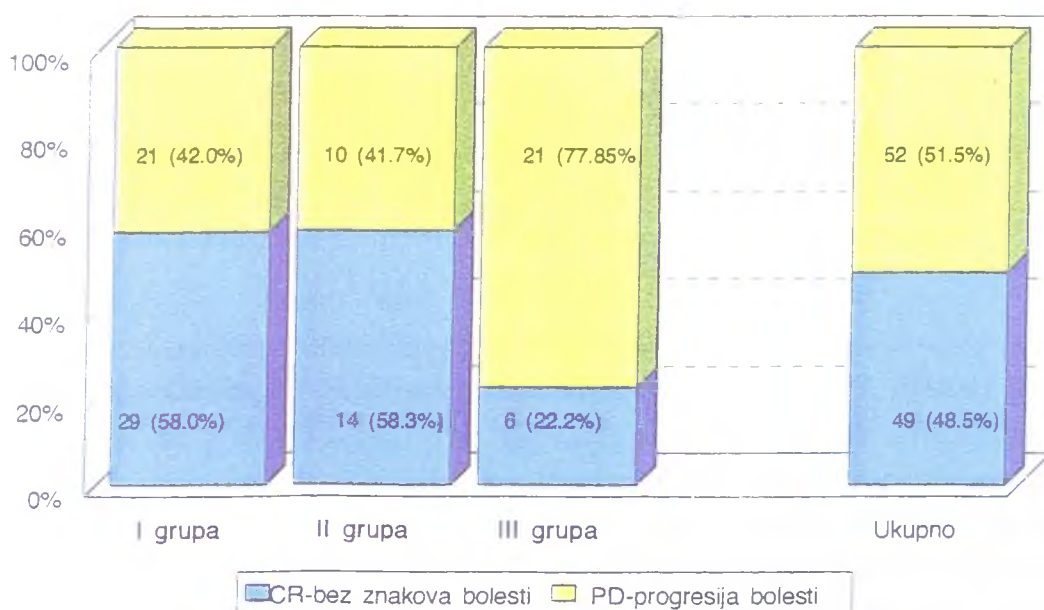
## 10.5. REZULTATI LEČENJA

Bolesnici su po završenom lečenju redovno kontrolisani. U prvoj godini nakon sprovedene terapije, kontrola je obavljena u intervalima od mesec dana. U toku druge i treće godine kontrole su obavljane na svaka dva ili tri meseca, shodno nalazu na poslednjoj kontroli. Kontrole se nastavljaju i nakon pet godina od završene terapije,

Redovne kontrole se praktikuju u cilju blagovremenog dijagnostikovanja relapsa bolesti i preduzimanja dodatnog lečenja. U prvoj i drugoj grupi približno je isto učešće bolesnika bez znakova bolesti u trećoj grupi u 77,85% bolesnika je zabeležena progresija bolesti i postoji statistički visoko značajna razlika između prve i druge grupe u odnosu na treću grupu (Grafikon 41).

U pogledu vremena proteklog od završetka lečenja do pojave recidivne bolesti, zapaža se da je u prvoj godini dijagnostikovano najveći broj recidiva 78,26%, od ukupnog broja recidiva, što je prikazano u Tabeli 42 i Grafikonu 42. Posebno je visoka učestalost recidivne bolesti u drugoj polovine prve godine praćenja bolesnika. Razlike u učestalosti recidivne bolesti između grupa postoje ali statistička značajnost nije utvrđena.

Grafikon 41 Rezultati lečenja u zavisnosti od vrste terapije na kraju prve godine praćenja



Postoji statistički visoko značajna razlika između grupa u pogledu odsustva znakova bolesti na kraju prve godine. Značajno je više bolesnika bez znakova bolesti u I i II grupi. ( $\chi^2=10,20$ ;  $p<0,01$ ).

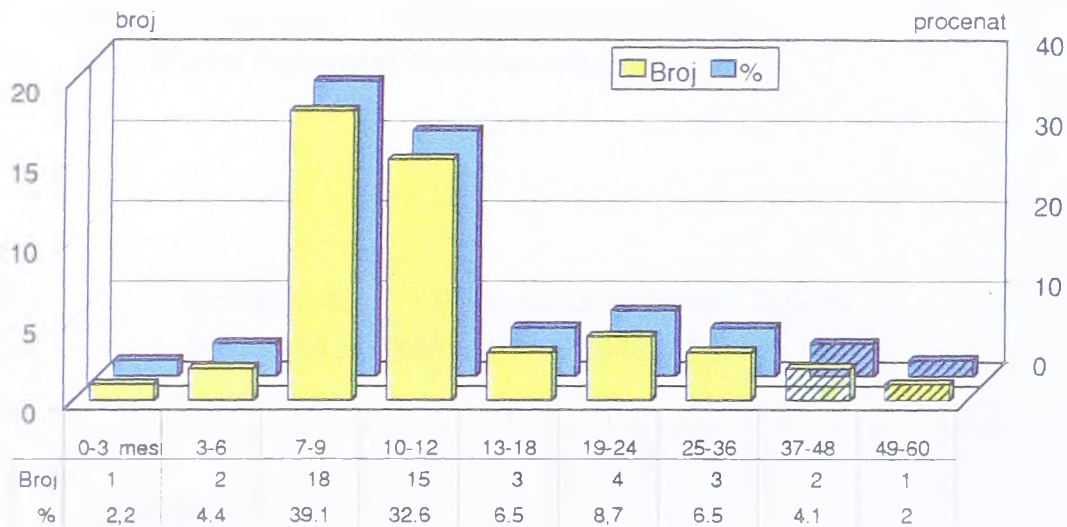
Prikaz vremena od završetka lečenja do pojave recidivne bolesti u bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta

Tabela 42

Vreme u mesecima	I Grupa		II Grupa		III Grupa		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
0 - 3	/	/	1	11,1	/	/	1	2,2
3 - 6	2	6,9	/	/	/	/	2	4,4
7 - 9	12	41,4	5	55,6	1	12,5	18	39,1
10 - 12	10	34,5	1	11,1	4	50	15	32,6
13 - 18	1	3,4	1	11,1	1	12,5	3	6,5
19 - 24	2	6,9	1	11,1	1	12,5	4	8,7
25 - 36	2	6,9	/	/	1	12,5	3	6,5
Ukupno	29	100	9	100	8	100	46	100

Razlike u vremenu pojave recidivne bolesti između grupa postoje ali nisu statistički potvrđene.

Grafikon 42 Prikaz vremena od završetka lečenja do pojave recidivne bolesti u bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta



U grupi bolesnika koji su postoperativno zračeni (I grupa) u 42% bolesnika nije se razvila recidivna bolest; taj broj je viši u grupi samo hirurški lečenih (II grupa), (62,5%). U grupi, lečenih samo radioterapijom (III grupa) najmanji je broj bolesnika u kojih se nije razvila recidivna bolest, u ovoj grupi, kod najvećeg broja bolesnika (51,9%) dijagnostikovano je delimičan odgovor na radioterapiju i perzistiranje maligne bolesti (Tabela 43 i Grafikon 43), Period praćenja za sve bolesnike je 3 godine, a petogodišnje preživljavanje je određeno na osnovu bolesnika koji su praćeni 5 godina. U prvoj i drugoj grupi najčešće je dijagnostikovano lokalni recidiv, u prvoj grupi beležimo i najvišu učestalost regionalnih recidiva i udaljenih metastaza.

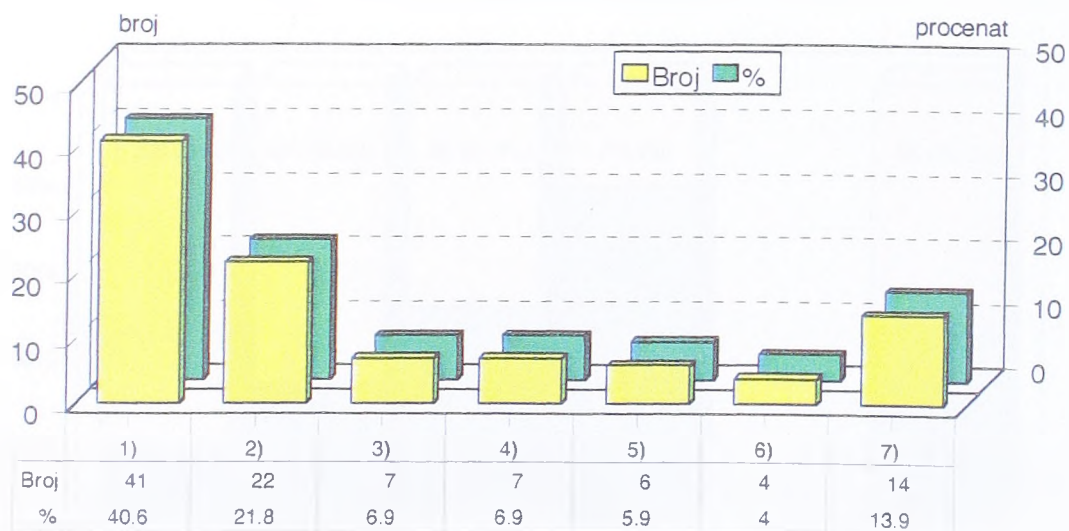
Prikaz tipa recidivne bolesti u bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u zavisnosti od terapije

Tabela 43

Recidivna bolest	I grupa		II Grupa		III Grupa		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
1	21	42	15	62,5	5	18,5	41	40,6
2	14	28	5	20,7	3	11,1	22	21,8
3	3	6	1	4,2	3	11,1	7	6,9
4	5	10	1	4,2	1	3,7	7	6,9
5	5	10	1	4,2	/	/	6	5,9
6	2	4	1	4,2	1	3,7	4	4,0
7	/	/	/	/	14	51,9	14	13,9
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

- 1 NED - (No Evidence Disease) Bez bolesti
- 2 Lokalni recidiv
- 3 Lokoregionalni recidiv
- 4 Regionalni recidiv
- 5 Udaljene metastaze
- 6 Udaljenje metastaze i lokalni ili regionalni recidiv
- 7 PR - (Partial Response) Delimičan odgovor

Grafikon 43 Raspodela recidivne bolesti bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta



- 1)-NED; 2)-lokalni recidiv; 3)-lokoregionalni recidiv; 4)-regionalni recidiv;
- 5)-udaljene metastaze; 6)-udaljene metastaze i lokalni ili regionalni recidiv; 7)-PR;



### 10.5.1. RECIDIVNA BOLEST U ZAVISNOSTI OD T I N KATEGORIJE, PH GRADUSA, LOKALIZACIJE TUMORA I VRSTE TERAPIJE

Recidivna bolest se najčešće razvija kod tumora T4 kategorije i tumora sa N+ kategorijom u odnosu na druge T kategorije i N0 kategoriju.

Ispitujući oblik i stepen zavisnosti pojave recidiva od paramatera navedenih u naslovu ovog poglavlja, primenom regresione analize utvrđeni su: oblik zavisnosti i stepen zavisnosti - koeficijent korelacije. Na osnovu dobijenih koeficijenata korelacije možemo da zaključimo da pojava recidiva od predviđenih uzoraka najviše zavisi od T kategorije ( $r = 0,31$ ) i od N kategorije ( $r = 0,27$ ). Koristeći se parcijalnim koeficijentom korelacije došli smo do zaključka da T kategorija značajno više utiče na pojavu recidiva ( $r_{v,t,n} = 0,21$ ) od N kategorije ( $r_{v,n,t} = 0,14$ ).

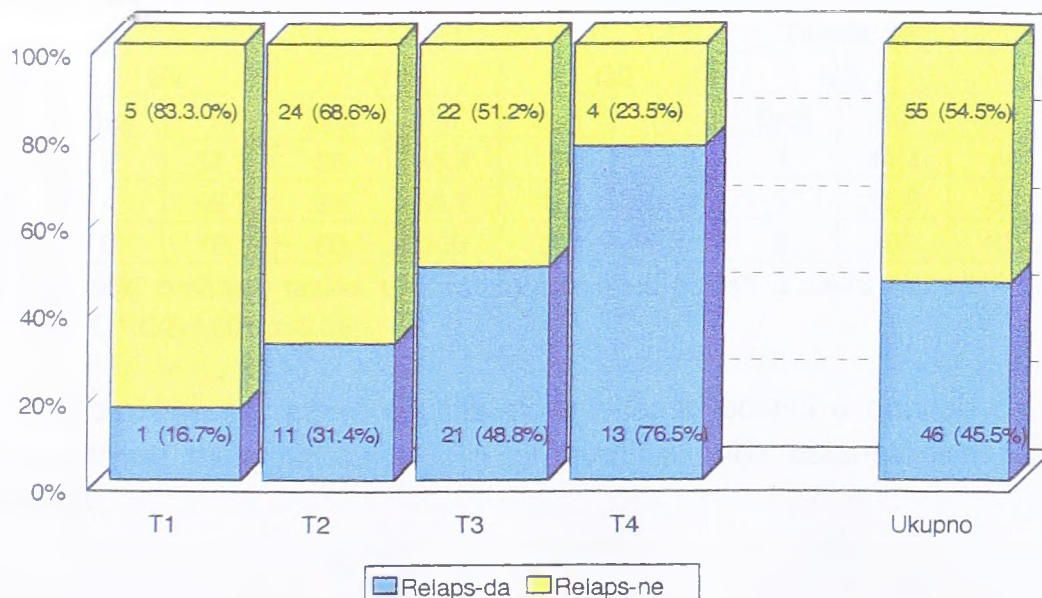
#### Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od T kategorije tumora

Tabela 44

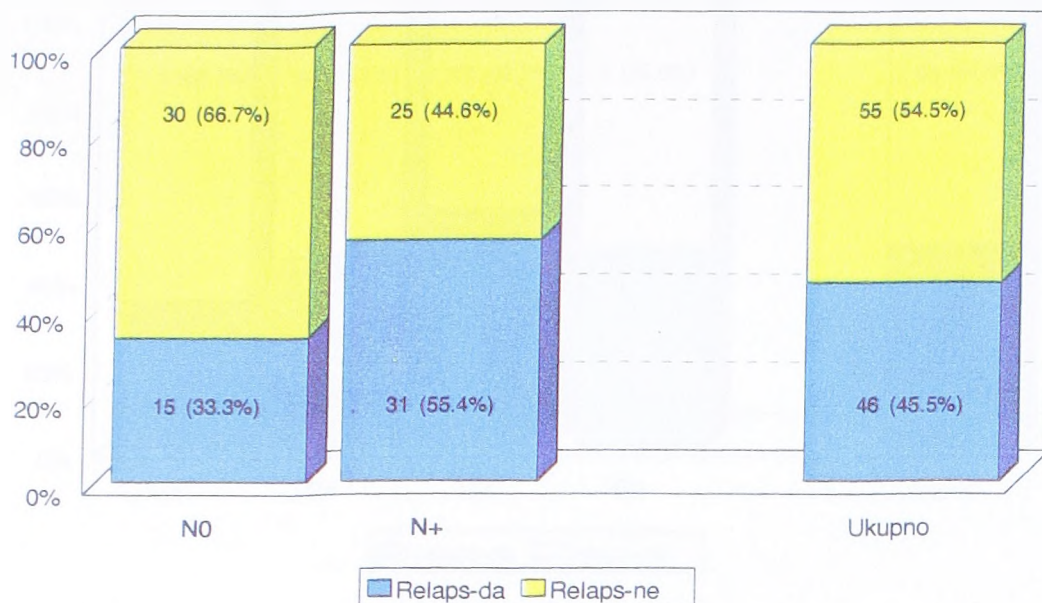
Relaps	T1		T2		T3		T4		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Da	1	16,7	11	31,4	21	48,8	13	76,5	46	45,5
Ne	5	83,3	24	68,6	22	51,2	4	23,5	55	54,5
Ukupno	6	100	35	100	43	100	17	100	101	100

Postoji statistički visoko značajna razlika u učestalosti relapsa bolesti u zavisnosti od T kategorije tumora ( $\chi^2=9,38$ ;  $p<0,01$ ).

Grafikon 44 Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od T kategorije tumora



Grafikon 45 Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od N kategorije tumora



Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od N kategorije tumora

Tabela 45

Relaps	N0		N+		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Da	15	33,3	31	55,4	46	45,5
Ne	30	66,7	25	44,6	55	54,5
Ukupno	45	100	56	100	101	100

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti relapsa bolesti u zavisnosti od N kategorije ( $\chi^2=4,83$ ;  $p<0,05$ ).

Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od PH gradusa tumora

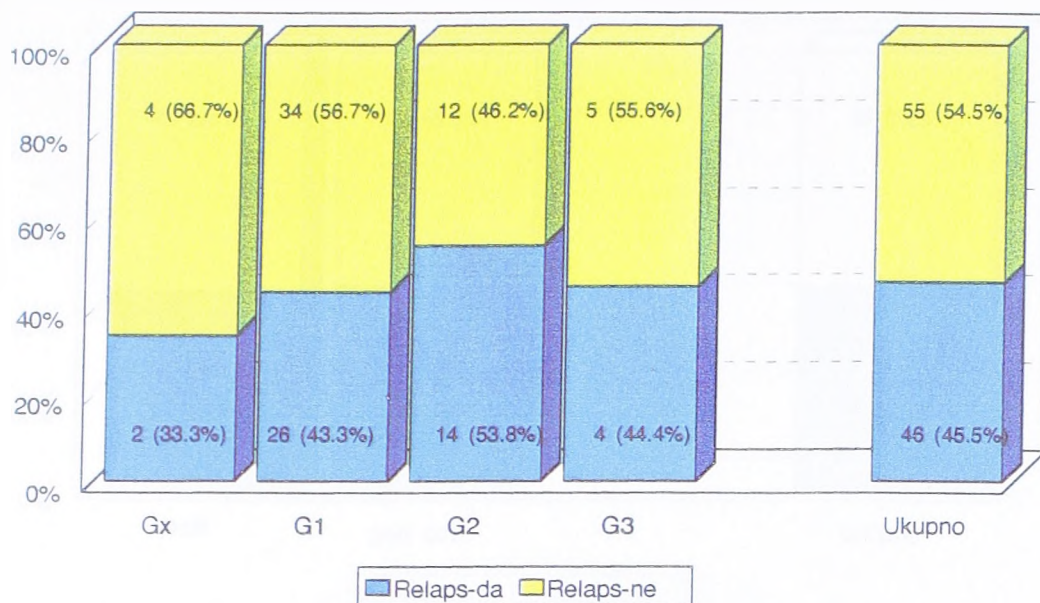
Tabela 46

Relaps	Gx		G1		G2		G3		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Da	2	33,3	26	43,3	14	53,8	4	44,4	46	45,5
Ne	4	66,7	34	56,7	12	46,2	5	55,6	55	54,5
Ukupno	6	100	60	100	26	100	9	100	101	100

Nema statistički značajne razlike u učestalosti relapsa bolesti u zavisnosti od PH gradusa tumora ( $\chi^2$  G1:G2=,80;  $p>0,05$ ).

Zabeležene su razlike u učestalosti relapsa bolesti u odnosu na stepen diferentovanosti malignih ćelija (PH gradus), ali nije ustanovljena statistička značajnost.

Grafikon 46 Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od pH gradusa tumora



Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od lokalizacije tumora

Tabela 47

Relaps	Jezik		Pod usta		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Da	33	45,2	13	46,4	46	45,5
Ne	40	54,8	15	53,6	55	54,5
Ukupno	73	100	28	100	101	100

Nema statistički značajne razlike u učestalosti relapsa bolesti u zavisnosti od lokalizacije tumora ( $\chi^2=0,01$ ;  $p>0,05$ ).

Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od vrste terapije

Tabela 48

Relaps	I Grupa		II Grupa		III Grupa		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Da	29	58	9	37,5	8	29,6	46	45,5
Ne	21	42	15	62,5	19	70,4	55	54,5
Ukupno	50	100	24	100	27	100	101	100

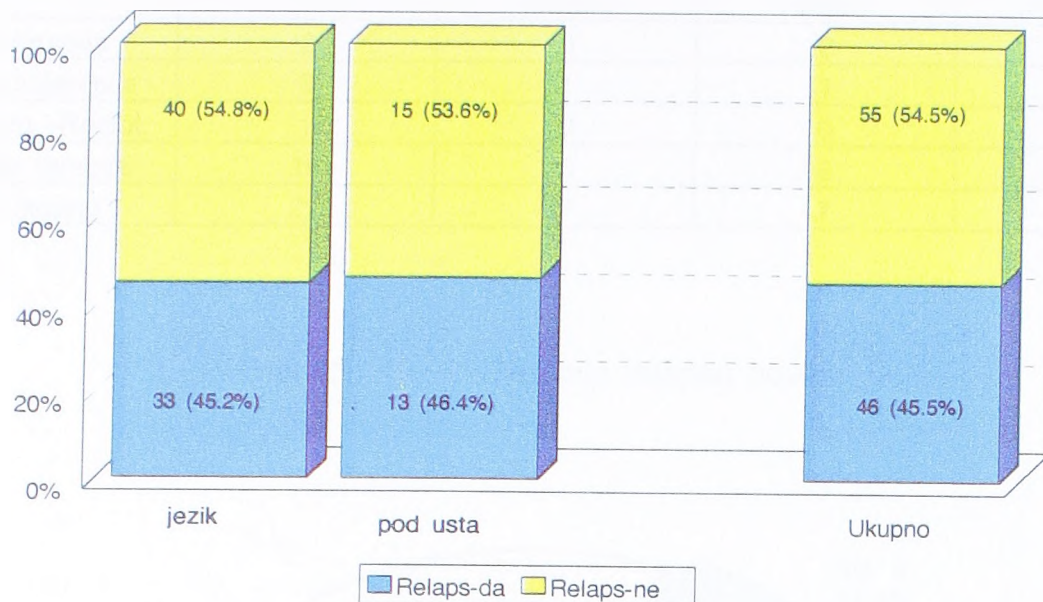
Postoji statistički značajna razlika u učestalosti relapsa bolesti u zavisnosti od vrste terapije između posmatranih grupa ( $\chi^2=6,51$ ;  $p<0,05$ ).

Učestalost relapsa bolesti je skoro identična u odnosu na lokalizaciju-jezik i pod usta i nema statistički značajne razlike, između ove dve lokalizacije.

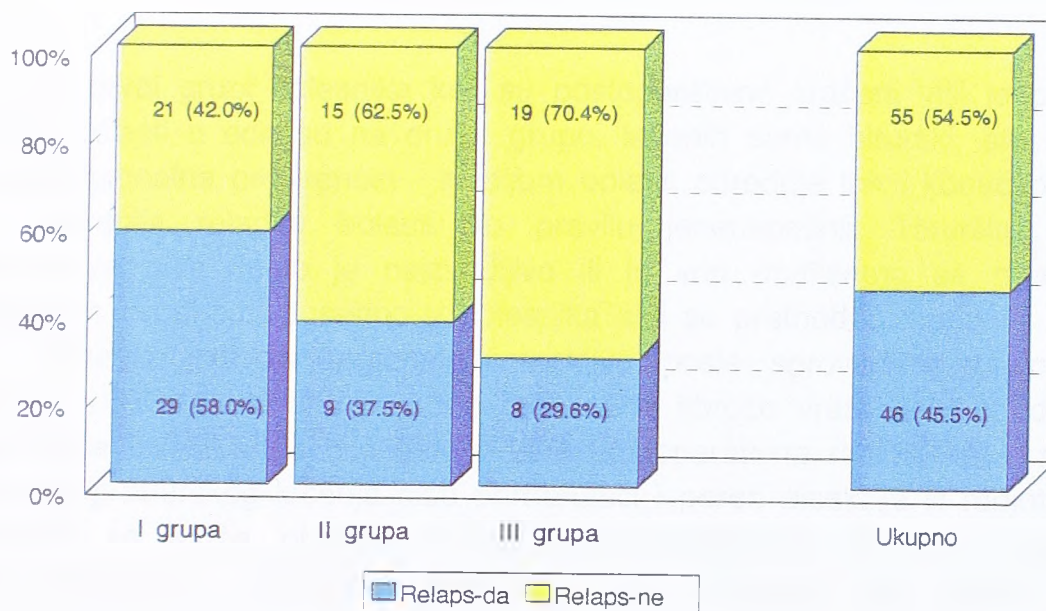
Najniži procenat relapsa u trećoj grupi bolesnika posledica je činjenice da je u toj grupi najveći broj bolesnika bio sa parcijalnim odgovorom na terapiju sa perzistirajućom malignom bolešću i nije uključen u grupu sa relapsom bolesti.



Grafikon 47 Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od lokalizacije



Grafikon 48 Učestalost relapsa bolesti u zavisnosti od vrste terapije

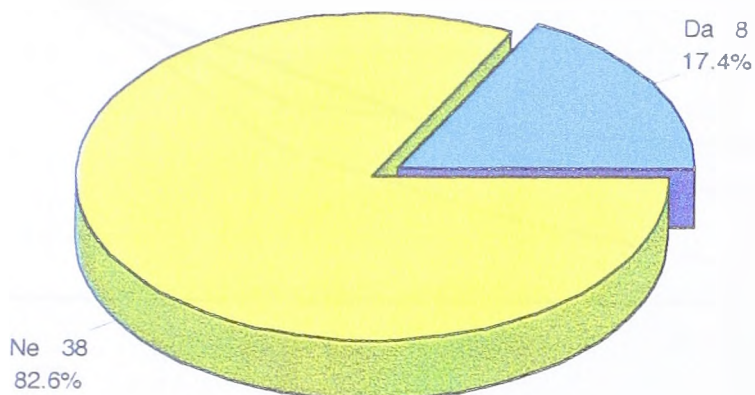


## Terapija relapsa bolesti

Tabela 49

Vrsta terapije	Lokalni recidiv	Loko-regionalni recidiv	Regionalni recidiv	Udaljene metastaze
Hirurgija	2	0	0	0
Radioterapija	3	1	1	0
Hirurg.+Radiot.	1	0	0	0
Bez terapije	16	6	6	10
Ukupno	22	7	7	10

Grafikon 49 Terapija relapsa bolesti



U prvoj grupi bolesnika koji su postoperativno zračeni viši je procenat relapsa bolesti u odnosu na drugu grupu, lečenih samo hirurški, što ukazuje da lokoregionalna proširenost - stadijum bolesti određuje tok i konačan ishod.

Terapija relapsa bolesti po pravilu jenuspešna. Hirurško lečenje lokalnog recidiva često je neizvodljivo ili je vrlo mutilantno sa neizvesnim terapijskim uspehom, posebno u bolesnika koji su prethodno zračeni.

Hirurško lečenje regionalnih recidiva posle sprovedene radioterapije (TD 50 - 65Gy), otežano je zbog subkutane fibroze vrata. Iako je disekciju vrata lakše izvesti kada nije sprovedena postoperativna radioterapija, rezultati naknadnog hirurškog lečenja nisu ohrabrujući i pored disekcije ili radioterapije. Neuspeh se može objasniti neredovnim kontrolama, ili su u momentu dijagnostikovanja regionalne metastaze bile fiksirane za okolno tkivo, voluminozne ili multiple, što umanjuje uspešnost lečenja.

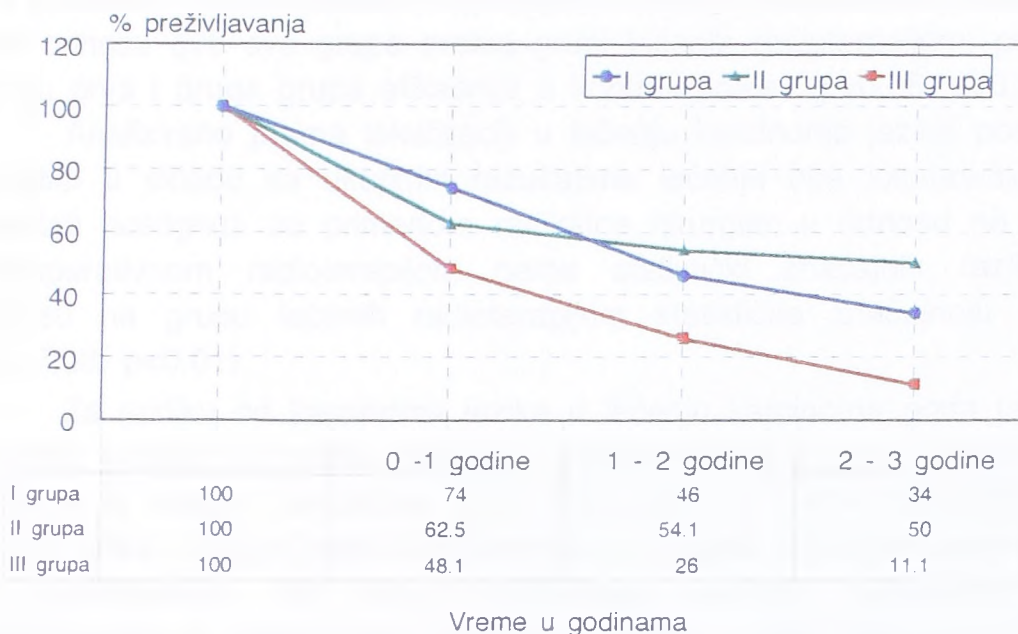
Nezadovoljavajuće opšte stanje prouzrokovano nekontrolisanom bolešću i uznapredovala lokoregionalna bolest, nije dozvolila sprovođenje specifične terapije u 82,6% bolesnika sa relapsom (Tabela 49 i Grafikon 49).

## 10.5.2. PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA KARCINOMOM JEZIKA I PODA USTA

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta analizirali smo u zavisnosti od vrste terapije u odnosu prema: T i N kategoriji, PH gradus i lokalizaciji tumora, što je i jedan od osnovnih ciljeva ove studije.

Podaci o dužini preživljavanja obolelih, od karcinoma jezika i poda usne duplje u zavisnosti od vrste terapije prikazani su u Grafikonu 50.

Grafikon 50 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u zavisnosti od vrste terapije



I Grupa                      Postoperativna radioterapija  
 II Grupa                     Hirurško lečenje  
 III grupa                    Radioterapija

Značajnost razlika u preživljavanju bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u zavisnosti od terapije

Tabela 50

Godine	Ukupno		
	I/II	I/III	II/III
0-1	ns	*	ns
1-2	ns	ns	*
2-3	ns	*	**

Značajnost razlika:      ns      nema signifikantnih razlika  
                                      \*      značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,05$   
                                      \*\*     značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,01$



Radikalnom hirurgijom (II grupa), postignuto je trogodišnje preživljavanje u 50%. Svakako, treba naglasiti da je u ovoj grupi preko 80% bolesnika bilo T2 i T1, a nije bilo tumora T4 kategorije. Postoperativna radioterapija značajno utiče na rezultate lečenja uznapredovalih karcinoma jezika i poda usta. Kombinovani način lečenja stadijuma III i IV karcinoma jezika i poda usta je i jedini modalitet lečenja koji omogućava lokoregionalnu kontrolu bolesti (I grupa). Trogodišnje preživljavanje u prvoj grupi je 34%. Primena samo radioterapije ne omogućava lokoregionalnu kontrolu uznapredovalih tumora ove regije i rezultati lečenja su upravo i najlošiji u III grupi. Između grupe sa postoperativnom radioterapijom i grupe hirurški lečenih bolesnika nema statistički značajnih razlika u rezultatima lečenja, nasuprot odnosu ove dve grupe prema grupi lečenih radioterapijom, pokazalo je da su prva i druga grupa efikasnije u kontroli bolesti ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ).

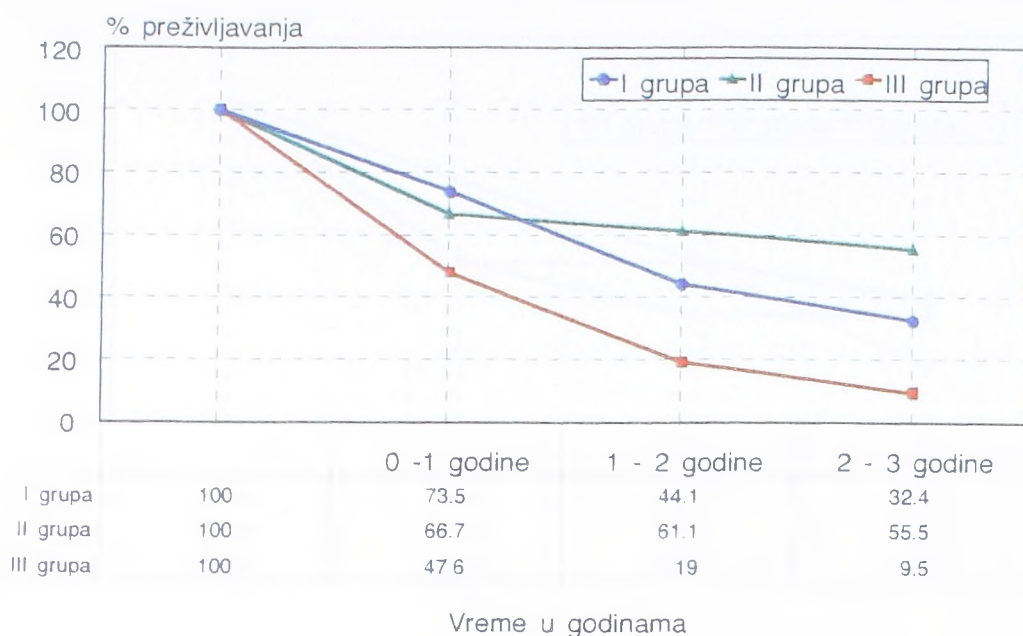
Analizirano prema lokalizaciji u lečenju karcinoma jezika postignuti su rezultati u skladu sa ukupnim rezultatima lečenja obe lokalizacije. Najbolji rezultati postignuti su primenom radikalne hirurgije; u odnosu na grupu sa postoperativnom radioterapijom nema statistički značajnih razlika, a u odnosu na grupu lečenih radioterapijom statistička značajnost je visoka ( $\chi^2 = 7,06$ ;  $p < 0,01$ ).

Za razliku od karcinoma jezika u lečenju karcinoma poda usta, samo hirurško lečenje je manje uspešno. Kombinovano lečenje je dalo najbolje rezultate u lečenju karcinoma ove lokalizacije, pri tome zabeležena razlika između prve i druge grupe nije statistički značajna, a razlike prema III grupi su signifikantne. Na kraju trogodišnjeg perioda zabeležene razlike preživljavanja u odnosu na lokalizaciju (jezik - pod usta) nisu statistički značajne ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p > 0,05$ ).

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta je u direktnoj zavisnosti od lokalne proširenosti T kategorije ( $\chi^2 = 3,92$ ;  $p < 0,05$ ). U prvoj i drugoj grupi, T1+T2 kategorija imaju približno isto trogodišnje preživljavanje. U grupi T3 tumora najuspešniji rezultati lečenja postignuti su kombinovanim lečenjem. U grupi lečenih samo hirurgijom nije bilo T4 tumora, a u grupi T4 tumora lečenih radioterapijom nije zabeleženo trogodišnje preživljavanje. Efikasnija kontrola uznapredovale bolesti ostavrena je primenom kombinovanog lečenja.

Obradom podataka nije utvrđena signifikantna razlika u postignutim rezultatima u zavisnosti od vrste terapije u grupi sa N+ kategorijom; takođe, nije ustanovljena statistički značajna razlika u grupi sa N0 kategorijom. Preživljavanje u grupi sa N0 kategorijom je u sve tri grupe statistički značajno više u odnosu na grupu sa N+ kategorijom ( $\chi^2 = 8,33$ ;  $p < 0,01$ ).

Grafikon 51 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika u zavisnosti od vrste terapije



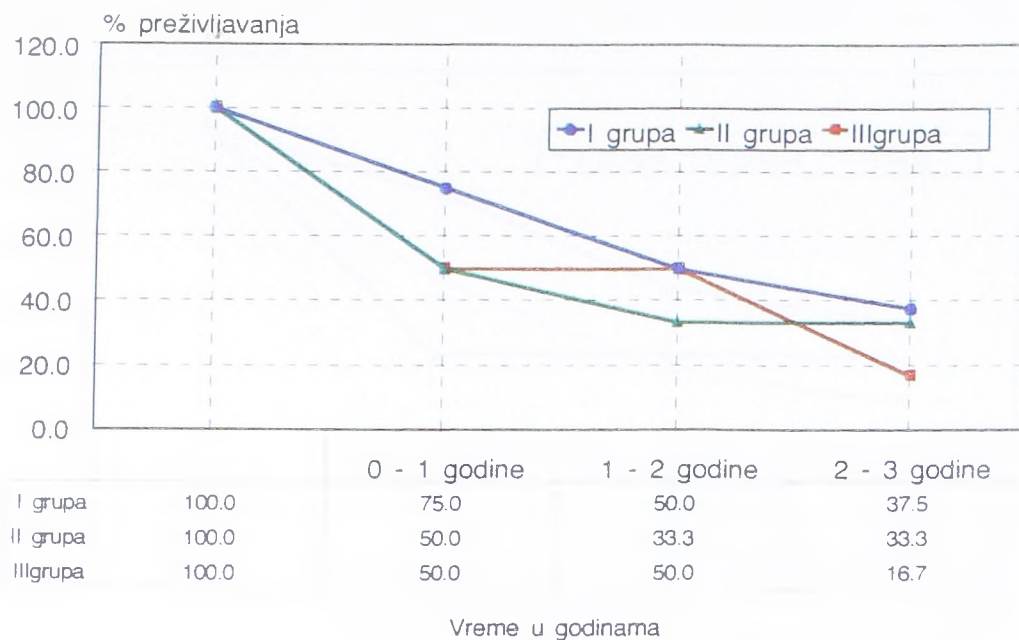
Značajnost razlika u preživljavanju bolesnika sa karcinomom jezika u zavisnosti od terapije

Tabela 51

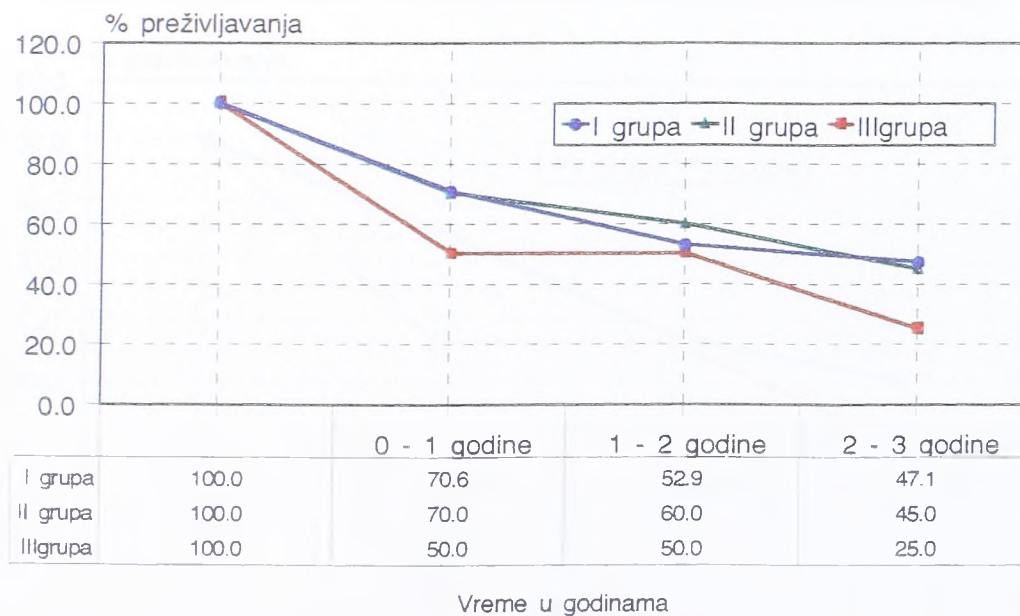
Godine	Jezik		
	I/II	I/III	II/II
0-1	ns	ns	ns
1-2	ns	ns	**
2-3	ns	ns	ns

Značajnost razlika: ns nema signifikantnih razlika  
 \* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,05$   
 \*\* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

Grafikon 52 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom  
poda usta u zavisnosti od vrste terapije

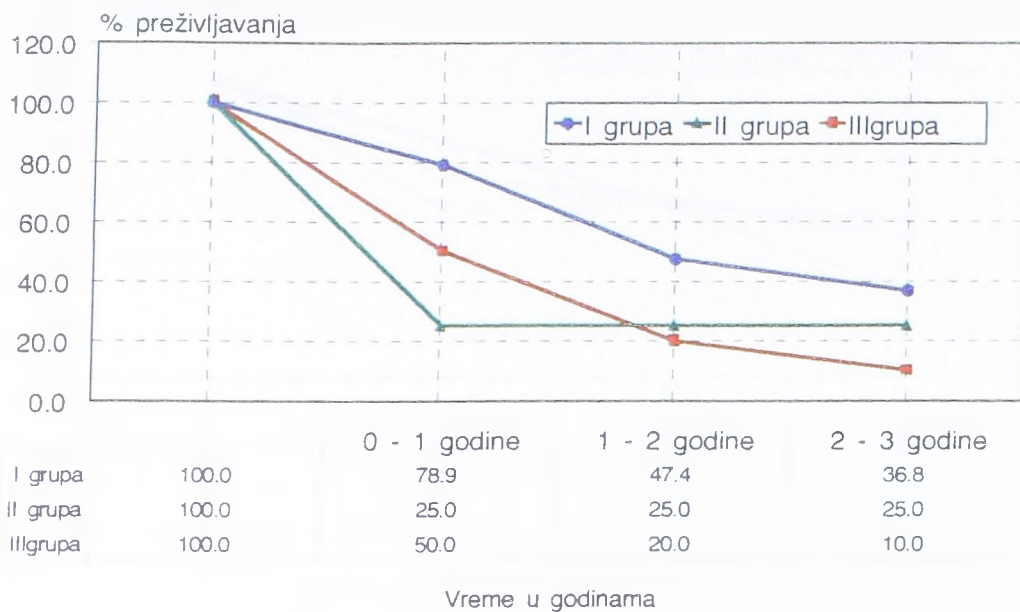


Grafikon 53 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom  
jezika i poda usta T1 + T2 kategorije u zavisnosti od vrste terapije

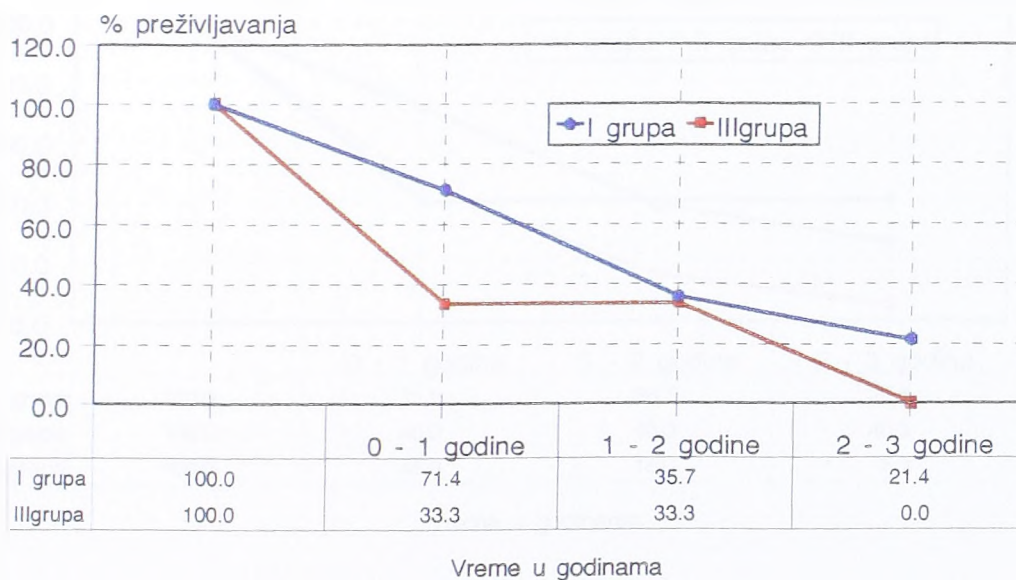




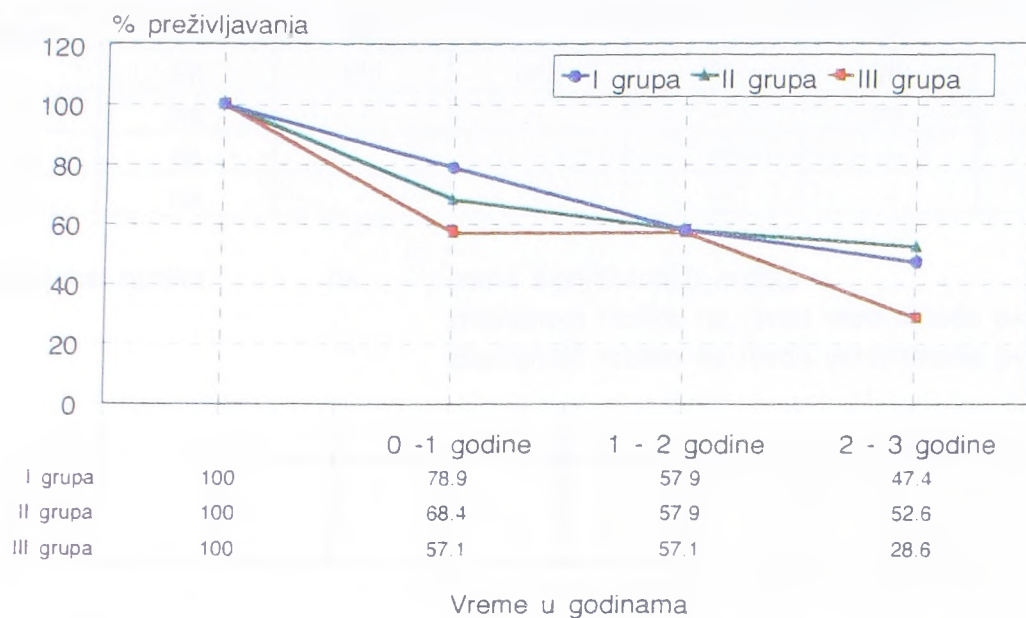
Grafikon 54 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta T3 kategorije u zavisnosti od vrste terapije



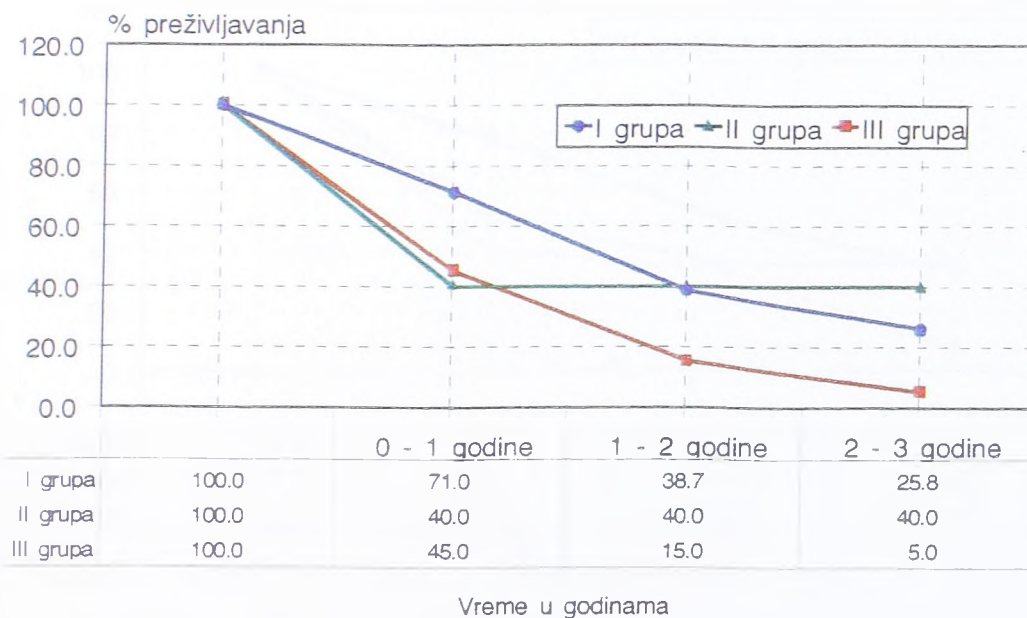
Grafikon 55 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta T4 kategorije u zavisnosti od vrste terapije



Grafikon 56 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta N0 kategorije u zavisnosti od vrste terapije



Grafikon 57 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta N+ kategorije u zavisnosti od vrste terapije



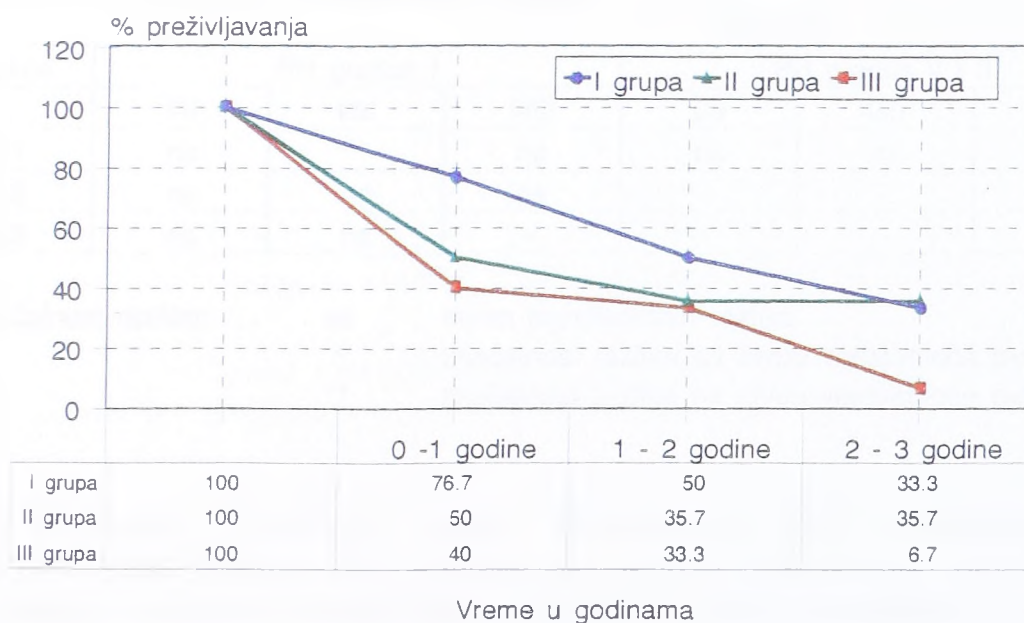
Značajnost razlika u preživljavanju bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u odnosu na N kategoriju u zavisnosti od vrste terapije

Tabela 52

Godine	N0			N+		
	I/II	I/III	II/III	I/II	I/III	II/III
0-1	ns	-	-	-	ns	-
1-2	ns	-	-	-	-	-
2-3	ns	-	-	-	-	-

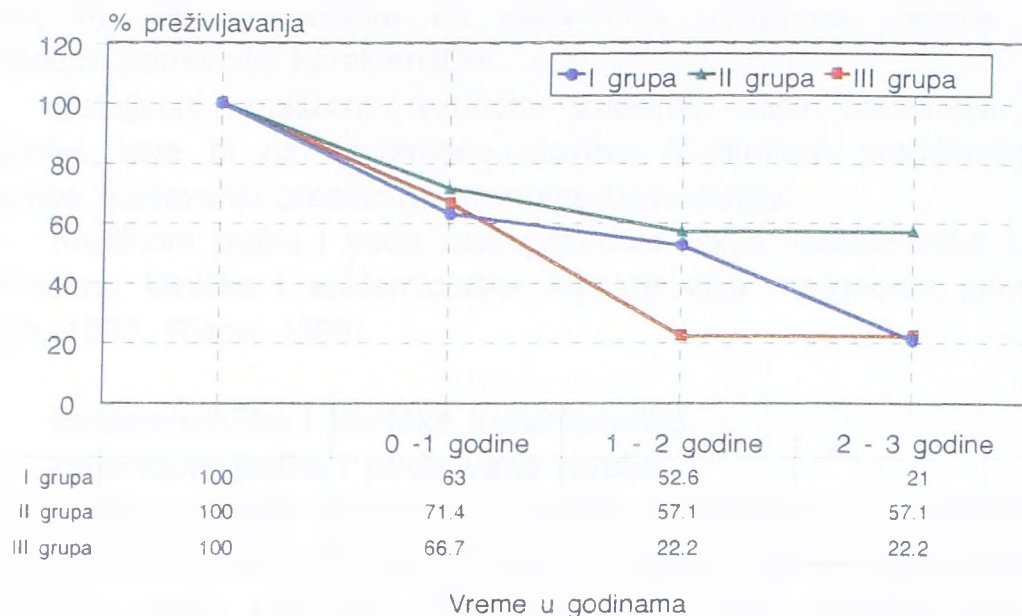
Značajnost razlika: ns nema signifikantnih razlika  
 \* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,05$   
 \*\* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

Grafikon 58 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta gradus I u zavisnosti od vrste terapije





Grafikon 59 Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta gradus II + III u zavisnosti od vrste terapije



Značajnost razlika u preživljavanju bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u odnosu na PH gradus u zavisnosti od terapije

Tabela 53

Godine	PH gradus I			PH gradus II i III		
	I/II	I/III	II/III	I/II	I/III	II/III
0-1	ns	**	ns	ns	ns	ns
1-2	ns	ns	ns	-	-	-
2-3	ns	ns	-	-	-	-

Značajnost razlika: ns nema signifikantnih razlika  
 \* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,05$   
 \*\* značajnost razlike na nivou verovatnoće  $p < 0,01$

Efikasnija je kontrola dobro diferenciranih formi planocelularnog karcinoma jezika i poda usta. Kombinovani tretman primenjen u prvoj grupi, daje slabije rezultate u slabo diferenciranim formama karcinoma u odnosu na grupu dobro diferenciranih. Primena jednog modaliteta kod umereno diferenciranih i slabo diferenciranih karcinoma nije dovoljno efikasna za kontrolu bolesti. Zabeležene razlike preživljavanja između posmatranih grupa u zavisnosti od PH gradusa su prisutne ali nisu statistički značajne.

## 11. DISKUSIJA

Istraživanjem u okviru ove studije, proučavali smo epidemiološke, kliničke i patohistološke karakteristike karcinoma jezika i poda usta, sa krajnim ciljem poboljšanja terapijske efikasnosti. U obolelih od karcinoma ove regije, na našem prostoru do sada nisu ostvarena celovita ispitivanja prethodno pomenutih karakteristika.

Detaljnou analizou rezultata iznosimo naša zapažanja u obliku diskusije, koja bi uz savremene stavove iz literature predstavljala vlastiti doprinos rešavanju problema karcinoma usne duplje.

Karcinom jezika i poda usta potvrđuje opšte karakteristike karcinoma, a posebno kliničke i epidemiološke karakteristike malignoma glave i vrata (Shah, 1996, Ridge, 1996).

### **Epidemiološke i kliničke karakteristike karcinoma jezika i poda usne duplje**

Učešće malignih tumora u ukupnom morbiditetu je u stalnom porastu na prostoru centralne Srbije. Karcinomi jezika i poda usne duplje imaju tendenciju blagog pada od 1988. godine do 1995. godine, po podacima dobijenim od IZZRS, RZZS i SZZUZ, koji su u ovom radu statistički obrađeni. Tendenciju pada učestalosti karcinoma usne duplje beleži i Padovan (1987). Na našem prostoru karcinom jezika je češći od karcinoma poda usne duplje, u odnosu je 3,5:1 i ove dve lokalizacije čine 78,5% karcinoma u usnoj duplji. Učešće u ukupnom morbiditetu i mortalitetu karcinoma usne duplje u centralnoj Srbiji je 1,1%. Ovi rezultati pokazuju da se karcinom usne duplje, na našem prostoru, nalazi po učestalosti na najnižem mestu u rasponu zastupljenosti karcinoma ove regije od 1 do 5% i odgovara zastupljenosti u većini zapadno evropskih zemalja (McGregor, 1986, Kornblut, 1987, Jovanović, 1993,) i na prostorima bivše Jugoslavije 1,2% (Krajina, 1983).

U mortalitetu od malignih bolesti, na prvom mestu je karcinom jezika među karcinomima glave i vrata na teritoriji Beograda (Pekmezović, 1997), a u studiji Đorđevića i saradnika (1997), karcinomi usne duplje su na drugom mestu među karcinomima glave i vrata po svojoj zastupljenosti u mortalitetu od malignih bolesti u Srbiji.

U odnosu na ranije podatke naših autora (Karapandžić, 1975, Gavrić, 1995), zapaža se porast učestalosti karcinoma jezika (61,5%) čineći ga dominantnom lokalizacijom u usnoj duplji (osim usana), nasuprot tendenciji pada učestalosti karcinoma poda usta. Jezik kao najčešća lokalizacija je zastupljen i na drugim prostorima (Ridge, 1996). Takođe, porast učestalosti karcinoma jezika u odnosu na pod usta, u epidemilološkoj studiji u centralnoj

Srbiji, potvrđen je i na bolesnicima uključanim u našu studiju, (lokalizacija jezika je 2,6 puta češća od poda usta).

Zabeleženi pad učestalosti svih malignoma i u okviru njih karcinoma jezika i poda usta, početkom devedesetih godina, je verovatna posledica nepotpunog prijavljivanja i nekompletne obrade podataka zbog specifične društvene i ekonomske situacije, da bi se sa stabilizacijom prilika 1994. godine zabeležio porast i vraćanje na prethodne nivoe.

Životno doba u kome se najčešće javlja karcinom jezika i poda usta je šesta i sedma decenija. Starosna grupa između 51 i 70 godina starosti, bila je nabrojnija 70,3% obolelih. Prosečna starost svih bolesnika je 57,4 godina. Učestalost karcinoma u razvijenim zemljama raste sa starosnom dobi i najviša je upravo kao i u našoj grupi bolesnika, kako ističu mnogobrojni autori (Karpandžić, 1975, Spessel, 1982, Ridge, 1996), sa tendencijom povećanja učestalosti u mlađim starosnim grupama.

Naše analize su pokazale da je zastupljenost karcinoma ove regije mnogo veća kod muškog pola 85,2%, i da je odnos muškog i ženskog pola 5,7:1. Odnos polova je viši u odnosu na zapadno evropske zemlje, SAD i Aziju gde je razlika između polova manja, i sa tendencijom daljeg smanjivanja usled porasta konzumacije alkohola i duvana među ženskim polom (Wang, 1987, Regezzi i Sciuba, 1989, Shah, 1996).

Zanimljiv je podatak da je u ispitivanoj grupi bila veća zastupljenost seoskog stanovništva 57,4%; podaci o mestu življenja u literaturi se veoma oskudni.

U pogledu moguće etiologije, podaci su asocirali na faktore rizika u okviru poznatih socijalnih navika, pušenja i konzumiranja alkoholnih pića. Konzumacija duvana u različitim oblicima, kao faktor rizika u nastanku karcinoma u gornjim aerodigestivnim putevima je poznata.

Bolesnici uključeni u našu studiju su u 89,1% bili pušači, i takođe, u velikom broju su konzumirali alkohol, u 83,2%. Sinergizam alkohola i duvana u povećanju rizika od nastanka karcinoma usne duplje je u funkciji intenziteta i vremenskog perioda upražnjavanja ovih navika (Spiesel, 1982, Wang, 1987, Ariyan & Chicarili, 1991, Ridge, 1996). U 33,7% bolesnika bila je prisutna loša oralna higijena, koja se na osnovu mnogobrojnih analiza često pominje kao etiološki faktor, ali uticaj ovog fizičkog faktora je diskutabilan.

Početna simptomatologija je nekarakteristična i u našoj seriji bolesnika smo utvrdili da je kod najvećeg broja bolesnika (40,6%) bol prvi simptom koji bolesnici zapažaju. Takođe, i ostali simptomi koji dovode bolesnika lekaru kao otežano žvakanje, tumor u usnoj duplji ili tumor na vratu su simptomi bolesti u odmaklom stadijumu. Zbog činjenice da nemaju bolove, bolesnici se veoma kasno javljaju lekaru. Nasuprot bolesnicima koji se jave lekaru na vreme, zbog neznatnih tegoba (peckanje, trnjenje) oni prolaze kroz dugačku



proceduru neadekvatnog lečenja do konačnog postavljanja dijagnoze. Simptomatologija u početnoj fazi bolesti je oskudna (McGregor, 1986, Wang, 1987, Lazić i Šobić, 1997), da bi sa razvojem bolesti postajala sve izraženija. Takođe, opšta simptomatologija je oskudna i često joj se ne pridaje značaj, pri tome skoro trećina bolesnika je bez opštih simptoma.

Ovo istraživanje pokazuje da nema dominantnog inicijalnog simptoma u kliničkoj slici karcinoma jezika i poda usta. Ovaj podatak sam za sebe govori o opasnosti koju nosi "maskirani" tok bolesti na kranji ishod, iako je ova regija dostupna pregledu. Mišljenja smo, da je stoga za dijagnostiku ovog oboljenja posebno važno obratiti pažnju na lokalne simptome, posebno ako se radi o osobi starije životne dobi i dugotrajnom uživaocu duvana i alkohola, i izvršiti detaljan klinički pregled.

Relativno dug vremenski period do patohistološke verifikacije karcinoma jezika i poda usta, tzv. "izgubljeno vreme", posledica je asimptomatskog toka same bolesti u svom početnom stadijumu, bez registrovanja dominantnog simptoma ili patognomoničnog simptoma. U našoj studiji izgubljeno vreme je za 34,7% bolesnika bilo preko 6 meseci, odnosno 58% bolesnika je dijagnostikovano nakon tog perioda, po Karapandžiću (1975), a oko 50% bolesnika javilo se lekaru do 3 meseca od pojave simptoma, po Mashberg-u (1989). Posledica "izgubljenog vremena" je kasni početak lečenja i sužen izbor adekvatnih i efikasnih metoda lečenja.

Karcinom jezika i poda usta, klinički se javlja u zavisnosti od biološkog potencijala, u morfološki različitim oblicima i stepenu diferencijacije. Praktično je nemoguće apsolutno predvideti ekspanziju maligne bolesti u okolna tkiva i regionalne limfne čvorove, pre svega zbog individualne razlike pojedinih bolesnika u reagovanju na malignu bolest. Ovome doprinosi i otežana klinička procena preciznih granica malignog širenja, kao i mesto nastanka neoplastičnog procesa u uznapređovaloj fazi bolesti. Činjenica da samo manjina pušača i uživalaca alkoholnih pića oboli od karcinoma ove lokalizacije ukazuje na endogenu-individualnu osetljivost. Genetske alteracije su zabeležene u svim fazama bolesti i kod prekanceroza (Vokes, 1997). Razlika u učestalosti karcinoma među polovima ukazuje na značaj prisustva hormonskih receptora (AR, PgR) (Nehse, 1994). Mutagena osetljivost je najverovatnije posledica reparatorne deficijencije DNA, po Hsu-u (1989). Mnogobrojna istraživanja govore u prilog infekciji virusima, pre svega HPV i HSV (Mackowiak, 1987, Regezi i Sciubba, 1989, Dimery, 1993, Renske, 1995).

Karcinom jezika i poda usta započinje kao lezija sluznice, najčešće kao eritroplakija, koja u daljem toku prelazi u ulceraciju sa različitim stepenom infiltracije, a najređe se manifestuje kao vegetantni oblik (McGregor, 1986, Mashberg, 1989, Ridge, 1996). Zapazili smo na osnovu kliničkog pregleda, da u morfološkom izgledu tumora dominira ulcerozan

(64,4%) i infiltrativan (54,5%) oblik, a da se ova dva oblika najčešće sreću udružena. Napretkom bolesti i pojavom nekroze u tumoru, češći su mešoviti oblici tumora. Stepem infiltracije najpreciznije se određuje pažljivom palpacijom, CT i MR pregledom. Međutim, svakodnevna opservacija razvila je potrebu za visokom obazrivošću u kliničkom radu, jer maligni tumori ove regije često pokazuju svoju nepredvidivu ćud.

U dijagnostici tumora usne duplje, klinički pregled je veoma značajno sredstvo (Ridge, 1996). Palpacijom tumora stiže se utisak o lokalizaciji, rasprostranjenosti i odnosu sa okolinom (Wang, 1987). Limfonoduse promera 1-2cm, palpacijom je veoma teško otkriti, a često su izmenjeni po tipu reaktivne hiperplazije (posledica zapaljenjske reakcije i/ili imunog odgovora, što je potvrđeno i u našem istraživanju). Ograničene mogućnosti ortopantomografije su se potvrdile, jer otkrivaju samo invaziju mandibule većeg obima. Ultrazvuk je takođe sa ograničenim vrednostima u proceni primarnog tumora i regionalnih depozita (Ridge, 1996). Najveću kompetenciju u proceni lokalne i regionalne proširenosti pored kliničkog pregleda pružaju kompjuterizovana tomografija sa i.v. aplikacijom kontrasta i magnetna rezonanca (Silverman, 1995, Shah, 1996, Lazić i Šobić, 1997). Direktno vizualizuju tumor mekih tkiva, širenje na kost i u limfne čvorove vrata. Posebno treba istaći vrednosti i prednosti snimanja sa trodimenzionalnom rekonstrukcijom, koja daje kompletan uvid u lokoregionalnu proširenost.

Analizirajući dijagnostičke metode koje smo primenjivali i koje smo bili u mogućnosti da primenimo, zapaža se da smo najčešće koristili ortopantomografiju koja je najmanje informativna dijagnostička metoda, a najinformativnije metode smo koristili samo u 8/101(7,9%) bolesnika. Smatramo da je u proceni proširenosti uznapredovalih tumora, infiltracije mandibule i regionalne proširenosti neophodno koristiti CT sa kontrastom i/ili magnetnu rezonacu, koje su metode sa visokim stepenom pouzdanosti, i do 95%.

U cilju ranijeg postavljanja precizne dijagnoze, važno je istaći značaj preoperativne biopsije i *ex tempore* biopsije. Takođe, značajna je imunodijagnostika u praćenju i dijagnostikovanju recidiva ili diseminacije bolesti. Specifičnih testova nema i najveću informativnost ima kombinacija rezultata testova tumorskih markera (Greenberg, 1987).

Sistematizacija kategorije lokalne i regionalne bolesti karcinoma jezika i poda usta učinjena je u saglasnosti sa TNM klasifikacijom (UICC 1987). Prezentiranje kliničke klasifikacije karcinoma ove regije i pored svih prednosti još uvek gubi na maksimalnoj preciznosti u određivanju veličine i pokretljivosti limfonodusa na vratu. Stoga, smatramo da je potreban detaljan pregled operativnog preparata tumora i disektata vrata radi pTNM klasifikacije.

U grupi naših bolesnika, najveći broj tumora je u T3 i T4 kategoriji (62,4%), palpabilne limfne čvorove imalo je 68/101 (67,3%) bolesnika, od toga obostrano palpabilne limfne čvorove 10/68 (14,7%) bolesnika. Najčešće zahvaćena bila je submandibularna grupa 47,4% (region I) i gornja jugularna grupa 46,1% (region II), u grupi klinički pozitivnih limfnim čvorova. Bilateralni limfni čvorovi takođe su registrovani u submandibularnoj i gornjoj jugularnoj grupi, što potvrđuje podatke drugih autora da su ove dve grupe dominantne u drenaži usne duplje.

Učestalost regionalnih metastaza zavisi od lokalizacije jezika, ili pod usta, i stadijuma bolesti. Metastaze su češće kod karcinoma pod usta i do 75% i pri tome mogu biti obostrane, i do 20% (Karapandžić, 1975, Million, 1985, Wang, 1987, Ariyan i Chicarilli 1990, Ridge, 1996). Zabeležili smo, sa porastom T kategorije, i porast zastupljenosti karcinoma pod usta. Tumori pod usta najčešće se javljaju u prednjoj trećini i pri tome se šire obostrano, ostaju dugo sakriveni telom jezika, koje istovremeno infiltrišu što objašnjava delom i nalaz da veći broj karcinoma pod usta u uznapredovaloj fazi T3 i T4 kategorije i samo 21,4% bolesnika nije imalo palpabilne limfne čvorove.

Planocelularni karcinom usne duplje najčešće je dobro diferenciran (McGregor, 1986, Regezi i Sciubba, 1989, Ridge, 1996), i u našem istraživanju smo ustanovili da je 63,4% bolesnika imalo dobro diferenciran karcinom. Smatramo da se nije poklanjala dovoljna pažnja stepenu diferenciranosti tumora, u donošenju odluke o terapiji.

Histološka potvrda uz prethodno precizno određen klinički stadijum, osnovne su postavke za izbor optimalne metode lečenja. Zalažemo se za usku saradnju patohistologa i hirurga, ne samo za određivanje stepena ćelijske diferenciranosti planocelularnog karcinoma, već posebno za obradu preparata uzetih intraoperativno. Serijskim PH pregledom operativnog preparata se često potvrđuje različit stepen diferenciranosti u tumoru. Savremen pristup lečenju zahteva PH pregled hirurških margina, određivanje dubine infiltracije, DNA sastojaka ćelija i primenu imunohistohemijskih metoda pre svega za određivanje citokeratina.

Odnos T i N kategorije pokazao je da tumori T1 kategorije nisu imali palpabilne limfne čvorove, T2 tumori su imali kategoriju N0 u 57,6%, T3 u 24,2% i T4 u 6,1%, što potvrđuje poznate činjenice da učestalost regionalnih metastaza zavisi od veličine primarne lezije.

Posmatrajući odnos lokalizacije tumora prema stepenu diferenciranosti karcinomskih ćelija, zapaža se interesantan podatak da su umereno i slabo diferencirani karcinomi češće lokalizovani na podu usta nego na jeziku, što delom i objašnjava podatak o većoj učestalosti viših kategorija T3 i T4 karcinoma pod usta.

Tumori T1 su svi bili dobro diferencirani. Potvrđeno je da se sa porastom T kategorije smanjuje zastupljenost dobro diferenciranih karcinoma,



a raste zastupljenost umereno i slabo diferenciranih karcinoma. Ovi nalazi ukazuju da se veći tumori češće sastoje od nezrelih i agresivnijih malignih ćelija što može objasniti i veličinu tumora kao posledicu potentnosti malignih ćelija.

Odnos N kategorije i stepena diferenciranosti ćelija, pokazuje da su u N0 kategoriji najzastupljeniji dobro diferencirani karcinomi. U grupama sa palpabilnim limfnim čvorovima od N1 do N3 kategorije, zapaža se pad učestalosti dobro diferenciranog karcinoma, a rast zastupljenosti umereno i slabo diferenciranih formi karcinoma. Ovaj podatak potvrđuje da na učestalost regionalnog širenja utiče i stepen ćelijske diferenciranosti tumora.

Posmatrajući zastupljenost po stadijumima maligne bolesti zapažena je zastupljenost viših kliničkih stadijuma bolesti. Određivanjem stadijuma maligne bolesti utvrdili smo da je 78/101 (77,2%) bolesnika u stadijumu III i IV u momentu postavljanja dijagnoze, što značajno određuje i prognozu ovih bolesnika. Terapijske mogućnosti i rezultati lečenja u ovim stadijumima su veoma ograničeni.

### **Terapija karcinoma jezika i poda usne duplje**

Od 101 bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta 74(73,2%) je primarno lečeno hirurški, a kod 50 bolesnika je sprovedena postoperativna radioterapija. Kod 27(26,8%) bolesnika je sprovedena samo radioterapija. Inicijalnu terapiju određuje više faktora, a među najvažnije kojima smo se i mi rukovodili u našem radu spadaju: lokalizacija tumora, veličina (T), regionalna proširenost (N) i histološke osobine tumora. Faktori koji takođe utiču su i oni vezani za osobine bolesnika i za sposobnosti tima terapeuta i specifične tehničke mogućnosti (McGregor, 1986, Shah, 1996).

Zalažemo se, kada god klinički nalaz omogućava, da se sprovede primarno hirurško lečenje, kompletna ekscizija tumora u kontinuitetu sa odgovarajućom disekcijom vrata. Radikalni hirurški zahvat treba uvek da prati i pregled ivica hirurškog reza i detaljan pregled disektata vrata, od minimum 20 limfnih čvorova.

Kod primarno hirurške terapije primenjeno je nekoliko vrsta operacija, jer se tumor u preko polovine bolesnika širio sa primarnog ishodišta na okolne subregione usne duplje. Smatramo da lokalna proširenost tumora određuje hirurški pristup, da većina tumora T3 i T4 kategorije zahteva osteotomiju mandibule radi adekvatnog pristupa. Mandibulotomiju smo uvek činili paramedijalno. Takođe želimo da istaknemo značaj marginalne ostektomije, koja čuva kontinuitet mandibule, osim u slučajevima jasne infiltracije donje vilice, kada je neophodna segmentna ostektomija.

Posebnu pažnju treba pokloniti blok disekciji, jer se recidivi regionalnih limfnih čvorova praktično ne mogu adekvatno lečiti. Bolesnici sa N0 bez obzira na T kategoriju zahtevaju elektivnu disekciju i *ex tempore* proveru

limfnih čvorova, i u slučaju pozitivnog nalaza treba nastaviti operaciju kao radikalnu disekciju. Ovaj stav je i stav većine autora (Byers, 1988, Ariyan i Chicarilli, 1990, Mueller, 1990, Leemans, 1991, Dimery, 1993, Ridge, 1996). Takođe, mora se hirurški rez izvoditi na "sigurnoj" udaljenosti od tumora, jer submukozno širenje karcinoma izvan hirurških ivica, uzrok je nastanku recidiva tumora. Često patolog nije u mogućnosti da definiše granice tumora i granice hirurškog reza.

Veoma značajnu ulogu u hirurškom lečenju imaju rekonstruktivne metode. Rekonstruktivne metode su uvek bile predmet mnogih rasprava i prema našem iskustvu kada su iscrpljene mogućnosti lokalnih režnjeva, udaljeni režnjevi pružaju zadovoljavajuće funkcionalne rezultate, pre svega *pektoralis major* miokutani režanj, praktično za sve defekte i *nazolabijalni* kožni režanj za rekonstrukciju prednje trećine poda usta. Mikrovaskularne režnjeve u rekonstrukciji nismo primenjivali.

Najteža komplikacija hirurškog lečenja mortalitet, desio se u 4,1% (3/74) bolesnika, i nastao je u periodu do 48 časova posle operacije. Većina autora, takođe navodi ranu smrtnost do 5% (Shah, 1996). U periodu do mesec dana nakon operacije, egzistirala su još dva bolesnika. Najčešće komplikacije koje se javljaju posle hirurškog uklanjanja tumora i rekonstruktivnih zahvata u usnoj duplji su: infekcija, dehiscencija, nekroza, orokutana fistula i edemi (Brusati, 1986, Shah, 1996). U preventivi nastajanja infekcija kao najčešće komplikacije (8,1%) u naših bolesnika, smatramo da je značajno: sanacija zuba i parodonticijuma preoperativno, primena antibiotika 24h pre hirurškog zahvata, pedantan hirurški rad-hemostaza, rekonstrukcija dijafragme oris, plasiranje nazogastrične sonde i redovna toaleta usne duplje u postoperativnom toku.

Radioterapija u lečenju karcinoma usne duplje takođe ima svoju značajnu ulogu. Primenjivali smo je kao kurativnu i postoperativnu. Indikacije za kurativnu radioterapiju najčešće su nepristajanje bolesnika na hirurško lečenje, nepodobnost za hirurgiju zbog lokoregionalno uznapredovale bolesti ili opšteg stanja. Smatra se da postoperativna radioterapija značajno redukuje pojavu lokalnih recidiva. Postoperativna radioterapija mora uključiti ležište tumora, hirurško polje i regije limfne drenaže sa adekvatnom marginom.

Postoperativnu radioterapiju po našem mišljenju treba primenjivati kod tumora T3 i T4 kategorije, kod bolesnika sa N+ kategorijom i u slučajevima sa pozitivnim hirurškim ivicama, bez obzira na klinički stadijum. Radioterapijom se ne mogu izlečiti uznapredovali tumori, ona je efikasna u lečenju manjih tumora T1 i T2 i mikrometastaza. Institut za onkologiju i radiologiju u Beogradu za sada ne primenjuje brahiterapiju koja prema podacima iz literature iz vodećih svetskih centara, ima dobre rezultate u

lečenju primarnih tumora i lokalnih recidiva (Wang, 1987, Lazić i Šobić, 1997).

Neželjeni sistemski efekti radioterapije manifestuju se sistemskim poremećajima: izrazitom limfopenijom, anemijom, pojavom imunodeficijencije (sklonostu prema infekcijama) a od lokalnih komplikacija najčešće su: radijacioni mukozitis, kserostoma i gubitak čula ukusa (Greenspan, 1986).

Direktno radijaciono oštećenje sluzokože i pljuvačnih žlezda osnovni je uzrok oralnih nuzefekata radioterapije karcinoma usne duplje. Oštećenje sluzokože manifestuje se radijacionim stomatitisom, sa gubitkom ukusa koji praktično uvek prati radioterapiju karcinoma usne duplje, bez obzira na način primene. Redovno "tuširanje" usne duplje (Sol.Panthenol, Sol.Gentiana) i primena preparata sintetičke salive ili glicerinskog rastvora u odsustvu ovih preparata ublažava subjektivne tegobe pacijentu i omogućava sprovođenje planirane radioterapije (Todorović, 1985).

Patohistološkom proverom ekscidiranih tumora jezika i poda usta ustanovili smo da je klinička procena T kategorije u visokom stepenu (83,8%) korelira sa pT kategorijom. Nasuprot, tome klinički određena N kategorija nije bila u tako visokom stepenu korelacije (58,8%) sa pN kategorijom. Objašnjenje za ovu nepodudarnost je nalaz reaktivne hiperplazije na patohistološkom pregledu, koja ukazuje na intenzivnu imunološku aktivnost u regionalnim limfnim čvorovima. Svaki uvećan limfni čvor utvrđen palpacijom smatran je za metastatski. Najveći stepen neslaganja je utvrđen u proceni cN1 kategorije.

### **Rezultati lečenja**

Izbor terapije karcinoma jezika i poda usta često je veoma težak, posebno kada su u pitanju uznapredovali tumori, ali izvesno je da svaki pojedinačni modalitet lečenja ograničene efikasnosti. Neuspeh se ogleda u rekurentnoj bolesti, koja nastaje iz vitalnog klona malignih ćelija, koji je diseminovan, ili implantiran, ili neresekovan za vreme operacije.

Uzroci relapsa bolesti nakon hirurģije su propust da se učini elektivna disekcija kod N0 bez obzira na T kategoriju i detaljna patohistološka pretraga limfnih čvorova i hirurģskih ivica (zbog sklonosti prema submukoznom širenju). Uvek je prisutna mogućnost implantacije malignih ćelija, stoga hirurģski rad mora da bude pedantan; takođe, ukoliko je zahvaćen veći broj limfnih čvorova vrata u više regiona mogućnost regionalnog recidiva je veća. U određivanju kombinovanog lečenja, prednost se daje postoperativnoj radioterapiji iz sledećh razloga: moguće je aplikovati veću dozu zračenja, efikasnija je lokoregionalna kontrola (steriliše rezidualni tumor i okultne metastaze), a stopa komplikacija je manja (Wang, 19987, Vučićević, 1995, Lazić i Šobić, 1997).



Recidivi nakon radikalne radioterapije najčešće se pojavljuju na primarnom mestu tumora. Neuspesi radioterapije su posledica voluminoznih tumora, a oni su činili većinu u našoj grupi lečenih samo radioterapijom. Takođe, neuspesi mogu biti posledica neadekvatnog zračnog volumena, duboka infiltracija sa fiksacijom i mala doza za tumorski volumen.

Neuspeh terapije karcinoma jezika i poda usta u grupi bolesnika koje smo ispitali, se manifestuje pojavom relapsa bolesti. Recidivna bolest najčešće je u obliku lokalnog recidiva 22/46(47,85%), a u istom broju zastupljeni su lokoregionalni i samo regionalni recidiv 7/46(15,2%), udaljene metastaze u 6/46(13,0%) i udaljene metastaze sa lokalnim i/ili regionalnim recidivom u 4/22(8,7%) bolesnika.

Učestalost lokalnog recidiva u zavisnosti od T kategorije, N kategorije, PH gradusa, lokalizacije i terapije, pokazala je statistički značajnu učestalost zavisnu od T kategorije ( $\chi^2=7,88$ ;  $p<0,05$ ), a u odnosu na ostale parametre, zabeležene razlike nisu pokazale statističku značajnost. Takođe, učestalost regionalnog recidiva, lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza u odnosu na prethodno pomenute parametre pokazala je da prisutne razlike nisu statistički značajne. Svi oblici recidivne bolesti najčešće su se ispoljavali u toku prve godine posle terapije (78,3%). Interesantno je zapažanje da je u prvoj grupi (hirurgija i radioterapija) učestalost recidivne bolesti viša u odnosu na drugu grupu (hirurgija), što potvrđuje da je lokalna i regionalna proširenost glavni faktor određivanja toka bolesti.

Učestalost lokalnog recidiva u direktnoj je korelaciji sa T kategorijom tumora. Lokalni recidiv je u istom broju zastupljen u N0 i N+ kategoriji, kao i u odnosu na lokalizaciju. Češći su lokalni recidivi kog umereno diferenciranih karcinoma (gradusa II) u odnosu na dobro diferencirane karcinome. Učestalost lokalnih recidiva u odnosu na vrstu terapije, najniža je u grupi bolesnika lečenih samo hirurgijom.

Analiza posterapijskih metastaza na vratu, kao odraz neuspeha kontrolisanja regionalne bolesti, karcinoma jezika i poda usta, pokazala je da se ne javljaju kod bolesnika sa T1 tumorima, a sa porastom T kategorije, nije se značajno povećavala učestalost regionalnog recidiva. Regionalni recidivi češći su u N+ kategoriji, i u umereno i slabo diferenciranih tumora, u odnosu na N0 kategoriju i dobro diferenciran karcinom.

Udaljene metastaze su u direktnoj korelaciji sa rastom T kategorije, sa N+ kategorijom i slabo diferenciranim formama tumora; razlike su prisutne ali statistička značajnost nije utvrđena. U bolesnika sa T1 nije bilo udaljenih metastaza, a sa rastom T kategorije raste i učestalost udaljenih metastaza. One su češće kod karcinoma poda usta i najčešće su u I grupi postoperativno zračenih bolesnika. Udaljene metastaze u našoj seriji bolesnika najčešće su se nalazile u plućima, a potom u skeletu.

Odstupanja od očekivanog ponašanja malignoma mogu se objasniti ili nepreciznošću TNM klasifikacije, ili velikim opterećenjem, i/ili velikim deficitom imunog sistema domaćina, što ima za posledicu odsustvo ili smanjenje imunog odgovora.

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta je u očekivanim okvirima s obzirom na stadijum bolesti na početku lečenja (Watherhouse, 1974, Guillamondegui, 1980, Regezi i Sciubba, 1989, Ariyan i Chicarilli, 1990, Ridge, 1996, Shah, 1996, Lazić i Šobić, 1997).

Preživljavanje u zavisnosti od terapije na kraju prve godine bilo je najviše u I grupi (kombinovano lečenje), da bi na kraju treće godine najviše preživljavanje bilo u II grupi (hirurško lečenje). U III grupi (radioterapija), zabeleženo je najniža stopa preživljavanja. Razlog za ovakav rezultat je u nehomogenosti grupa u T i N kategoriji (u II grupi većinu su činili tumori T1 i T2 kategorije), što potvrđuje da je lokoregionalna proširenost najvažniji faktor koji utiče na ishod lečenja.

Preživljavanje prema lokalizaciji, za karcinom jezika je najviše u drugoj grupi a najniže u trećoj grupi, a za karcinom poda usta najviše preživljavanje je u prvoj grupi (kombinovano lečenje). Slabiji rezultati preživljavanja u drugoj grupi u odnosu na prvu grupu, ukazuju da karcinom poda usta i kod nižih T kategorija zahteva kombinovano lečenje. Treba imati u vidu anatomske specifičnosti ovog subregiona usne duplje, i to da granice ekscizije nije uvek lako definisati.

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom jezika i poda usta u odnosu na T kategoriju i vrstu terapije, potvrdilo je da rezultati zavise od lokalne proširenosti tumora i da je kombinovano lečenje obezbedilo najduže preživljavanje za uznapredovale tumore (T3-4,N+). Visok terapijski odgovor smo imali u početnom stadijumu bolesti, za T1 kategoriju preživljavanje je stopostotno (lečeni hirurški). Rastom T kategorije, i procenat preživljavanja se smanjivao ( $p < 0,05$ ). U grupi uznapredovalih tumora, lečenje samo radioterapijom nije obezbedilo visok terapijski odgovor.

Regionalna proširenost značajno utiče na preživljavanje. U grupi sa N+ kategorijom preživljavanje je statistički značajno niže ( $p < 0,01$ ), u svim grupama u odnosu na N0 grupu; smatra se da je preživljavanje u grupi N+ i do 50% niže (Ridge, 1996). U grupi bolesnika N+ kategorije koji su lečeni samo hirurgijom, znatno je manji broj bolesnika u odnosu na grupu sa kombinovanim lečenjem, jer jedna od indikacija za postoperativnu radioterapiju su i pozitivni regionalni limfni čvorovi.

Stepen maligniteta prema podacima iz literature utiče na preživljavanje (Regezi i Sciubba, 1989). I u našoj grupi bolesnika, preživljavanje bolesnika sa dobro diferenciranim karcinomom je bilo više u odnosu na bolesnike sa umereno i slabo diferenciranim karcinomom, ali zabeležene razlike nisu statistički značajne. .

Planiranje terapije zahteva precizno određivanje kliničke klasifikacije po TNM sistemu. Procena stadijuma mora se vršiti pri inicijalnom pregledu, pre primene bilo koje terapijske procedure.

Metoda izbora lečenja karcinoma jezika i poda usta uslovljena je T i N kategorijom tumora. Kombinovana metoda lečenja je metoda izbora za lečenje uznapredovalih tumora. Preživljavanje bolesnika lečenih samo radioterapijom, a u odnosu na lokoregionalnu proširenost, pokazalo je da efikasnost radioterapije značajno opada sa lokoregionalnim širenjem (Lazić i Šobić, 1997). Lečenje samo hirurgijom preporučeno je samo za tumore T1, T2 N0 kategorije, i obavezno podrazumeva i disekciju vrata (Ariyan i Chicarilli, 1990, Ridge, 1996, Shah, 1996).

Izabrani koncept lečenja potvrđuje se odlukom konzilijuma i treba ga uskladiti sa potencijalima institucija koje ih sprovode. U kontekstu savremenih dostignuća treba prilagođavati i po potrebi korigovati stavove i bazirati ih na vlastitim detaljno argumentovanim i objektivno analiziranim serijama u saglasnosti sa protokolima lečenja UICC.



## 12. ZAKLJUČAK

U planiranju terapije karcinoma jezika i poda usta, neophodna je precizna procena lokalne i regionalne proširenosti tumora. Optimalni pregledi za procenu lokoregionalne proširenosti karcinoma jezika i poda usta pored kliničkog pregleda, su CT i/ili MR pregled usne duplje i vrata. Proširenost tumora bitno utiče na izbor terapije i uspešnost lečenja karcinoma usne duplje. U slučajevima uznapredovalih tumora nije lako odrediti primarno ishodište tumora (jezik ili pod usta). Važno je preoperativno precizno dijagnostikovati širenje karcinoma jezika i poda usta na susedne subregione usne duplje, infiltrisanost mandibule i širenje van granica usne duplje, radi planiranja obima hirurške resekcije i rekonstrukcije. Određivanje stepena maligniteta i nuklearnog gradusa planocelularnog karcinoma usne duplje doprinosi potpunijem definisanju osobina tumora i izbora optimalne terapije.

U našoj studiji analizirali smo epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika sa karcinomom jezika i poda usne duplje na području centralne Srbije, lečenih u Institutu za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju i u Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu. Analizirali smo uticaj T, N kategorije, lokalizacije i PH gradusa tumora na izbor i uspešnost terapije karcinoma jezika i poda usta. Shodno našim iskustvima i najnovijim podacima iz literature, izveli smo sledeće zaključke:

1. 1. Učestalost malignih tumora usne duplje u centralnoj Srbiji u periodu od 1988. do 1995. godine beleži trend smanjenja u ukupnom učešću u morbiditetu od malignih tumora, sa tendencijom ponovnog rasta pri kraju posmatranog perioda.

2. Tendencija smanjenja učestalosti zapažena je za maligne tumore poda usne duplje, nasuprot malignim tumorima jezika koji beleže trend rasta.

3. U centralnoj Srbiji maligni tumori jezika najčešća su lokalizacija malignoma u usnoj duplji, 3,7 puta su češći od malignoma poda usne duplje.

4. Učešće obolelih i umrlih od malignih tumora usne duplje u ukupnom broju obolelih i umrlih od malignih tumora iznosi 1,1%, na teritoriji centralne Srbije.

5. U kliničkoj studiji utvrdili smo da su od karcinoma jezika i poda usta lečeni bolesnici prosečne starosti 57,4 godine, uglavnom muškarci (85,2%), koji su redovno konzumirali duvan (89,1%) i alkohol (83,2%).

6. U grupi obolelih od karcinoma jezika i poda usta zapažena je u 13,9% slučajeva učestalost malignih oboljenja u porodici.

7. Ne postoji karakterističan simptom karcinoma jezika i poda usta. Od simptoma najčešće se javljaju bol, otežano žvakanje i gutanje i osećaj

stranog tela-tumora u usnoj duplji, od opštih simptoma najčešći je gubitak apetita.

8. Ulcero-infiltrativna forma tumora je dominantna u bolesnika sa karcinomom ove regije.

9. Klinički, CT i/ili MR pregled su neophodni u proceni lokoregionalne proširenosti karcinoma ove regije u cilju izbora optimalne terapije.

10. Najveći broj bolesnika započinje lečenje u odmaklom stadijumu bolesti, 78% (III i IV klinički stadijum). Kategorija T3 i T4 dijagnostikovana je u 62,4%, a N+ kategorija je bila prisutna kod 67,3% bolesnika.

11. Veća je učestalost regionalnog metastaziranja karcinoma poda usta u odnosu na karcinom jezika (78,6% prema 63%).

U obe grupe sekundarni depoziti su najčešće dijagnostikovani u ipsilateralnim submandibularnim (region I) i gornjim jugularnim limfnim čvorovima (region II).

U grupi bolesnika kliničke N0 kategorije kod kojih je učinjena disekcija vrata, u 19,2% patohistološki su verifikovani metastatski depoziti u regionalnim limfnim čvorovima.

Kod N0 kategorije predlaže se disekcija vrata uz *ex tempore* proveru regionalnih limfnih čvorova i u slučaju pozitivnog PH nalaza neophodno je učiniti radikalnu disekciju vrata. U lečenju N+ kategorije treba uvek primeniti radikalnu disekciju vrata.

12. Dobro diferentovani karcinomi čine većinu planocelularnih karcinoma jezika i poda usta (63,4%). U grupi tumora T3, T4, N+ kategorije dijagnostikovana je veća učestalost umereno i slabo diferentovanih planocelularnih karcinoma u odnosu na T1, T2, N0 grupu.

II. U grupi bolesnika lečenih kombinovanim tretmanom, hirurgija + postoperativna radioterapija (I grupa), trogodišnje preživljavanje je 34%.

Kod bolesnika lečenih samo hirurgijom (II grupa) preživljavanje je 50% (početni stadijumi bolesti).

U grupi bolesnika lečenih samo radioterapijom (III grupa), trogodišnje preživljavanje je 11,1% (uznapredovali stadijumi bolesti).

Razlika u preživljavanju između prve i druge grupe nije statistički značajna, a preživljavanje prve i druge grupe je uspešnije u odnosu na treću grupu i razlika je statistički značajna ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ).

Razlike u preživljavanju u odnosu na lokalizaciju tumora (jezik ili pod usta) su prisutne ali nisu statistički značajne ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p > 0,05$ ), isto kao i razlike u preživljavanju u odnosu na PH gradus.

Razlika u rezultatima preživljavanja posmatranih grupa je prisutna prevashodno zbog nehomogenosti grupa po T i N kategoriji. U prvoj grupi bilo je 66% bolesnika sa T3 i T4 tumorima, a u drugoj grupi nije bilo T4 tumora, a bilo je samo 16,7% T3 tumora. Preživljavane je u direktnoj

zavisnosti od lokalne proširenosti-T kategorije ( $\chi^2=3,92$ ;  $p<0,05$ ) i regionalne proširenosti-N kategorije ( $\chi^2=8,33$ ;  $p<0,01$ ), koja je nepovoljan prognostički faktor u lečenju karcinoma jezika i poda usta.

U lečenju uznapredovalih formi (T3-4 N0, N+ M0) karcinoma jezika i poda usta nabolji rezultati se postižu primenom kombinovanog lečenja (hirurgija + postoperativna radioterapija).

Početni T1-2 N0 M0 stadijumi karcinoma jezika i poda usta u našoj zemlji se efikasno leče hirurgijom uz redovne postoperativne kontrole.

III. U prvoj godini praćenja najčešće je dijagnostikovana recidivna bolest (78,26%) u odnosu na drugu i treću godinu (21,74%); razlika je statistički visoko značajna ( $p<0,01$ ). Najčešći tip recidivne bolesti je lokalni recidiv (21,8%), lokoregionalni i regionalni recidiv su podjednako zastupljeni (6,9%), a udaljene metastaze su dijagnostikovane u 9,9% obolelih.

Učestalost lokalnog recidiva u zavisnosti od T kategorije tumora je statistički značajna i povećava se sa rastom T kategorije ( $\chi^2=7,88$ ;  $p<0,05$ ). Učestalost lokalnog recidiva u zavisnosti od N kategorije, PH gradusa, lokalizacije i terapije pokazuje takođe razlike, ali one nisu statistički značajne ( $p>0,05$ ).

Razlika u učestalosti regionalnih i lokoregionalnih recidiva u zavisnosti od T, N kategorije, PH gradusa, lokalizacije i terapije, prisutna je ali nije statistički značajna ( $p>0,05$ ).

Učestalost udaljenih metastaza se povećava sa rastom T, N kategorije i PH gradusa tumora, ali razlike nisu statistički značajne. Udaljene metastaze su češće kod karcinoma poda usta 14,3% u odnosu na karcinom jezika 8,2%. Procenat udaljenih metastaza je relativno nizak 9,9% (najčešće su lokalizovane u plućima, a potom u skeletu), što karcinomu jezika i poda usta daje osobinu bolesti lokoregionalnog tipa.

Učestalost pojave recidivne bolesti u zavisnosti od T kategorije statistički je visoko značajna ( $\chi^2=9,38$ ;  $p<0,01$ ), u zavisnosti od N kategorije ( $\chi^2=4,83$ ;  $p<0,05$ ) i terapije ( $\chi^2=6,51$ ;  $p<0,05$ ).

Učestalost recidivne bolesti u zavisnosti od PH gradusa i lokalizacije tumora je prisutna ali nije statistički značajna ( $p>0,05$ ).

IV. 1. U hirurškom lečenju karcinoma jezika i poda usta treba kombinovati metode koje obezbeđuju optimalan pristup tumoru, onkološki radikalnu operaciju uz primenu rekonstruktivnih metoda. U primarnoj rekonstrukciji velikih defekata, optimalna metoda je primena *pektoralis major* miokutanog režnja.

Potrebna je patohistološka provera lokoregionalne proširenosti i hirurških ivica. Klinički procenjena T kategorija tumora u odnosu na



intraoperativnu i patohistološki proverenu lokalnu proširenost (pT) pokazuje visok stepen korelacije (83,8%). Stepen korelacije za kliničku N i pN kategoriju je niži (56,8%). PH pozitivne ivice resekcije tumora verifikovane su u 12,2% operisanih bolesnika. Ta grupa bolesnika je visoko rizična za pojavu recidivne bolesti i pored kombinovanog načina lečenja, što je utvrđeno u našem radu.

2. Postoperativna radioterapija je indikovana: u slučajevima proširenosti tumora na više subregiona usne duplje, infiltracije donje vilice, PH pozitivnih hirurških ivica, pN+ kategorije i umereno i slabo diferentovanih karcinoma svih stadijuma. Uspešnija lokoregionalna kontrola uznapredovale bolesti postiže se primenom postoperativne radioterapije.

Na osnovu rezultata ove studije smatramo da je najvažnije raditi na preventivi karcinoma jezika i poda usta, borbom protiv konzumacije duvana i alkohola, češćim kontrolama rizične grupe u cilju postavljanja rane dijagnoze. Lokoregionalna proširenost je osnovni faktor koji određuje način i uspeh lečenja. Uznapredovali tumori zahtevaju kombinovano lečenje (hirurgija + postoperativna radioterapija). U hirurškom lečenju prednost imaju metode koje obezbeđuju dobar hirurški pristup tumoru, onkološku radikalnost sa obaveznom disekcijom vrata i primenom rekonstruktivnih metoda u cilju uspostavljanja fiziološke funkcije usne duplje. Potrebno je istaći neophodan timski rad i unaprediti saradnju hirurga, patologa i radiologa. Radioterapija u lečenju početnih lokalnih lezija daje dobre rezultate, nasuprot uznapredovalim tumorima gde ovaj modalitet lečenja nije efikasan. Takođe, smatramo da treba razmotriti i uvođenje metoda brahiterapije u našoj zemlji za lečenje početnih stadijuma tumora i lokalnih recidiva. U lečenju uznapredovalih stadijuma bolesti, s obzirom da se postižu skromni rezultati ispituje se i efikasnost kombinovanja metoda hemioterapije sa radioterapijom i hirurgijom, u multicentričnim kontrolisanim kliničkim studijama koje su u toku.

### 13. SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

<b>RZZS</b>	Republički zavod za statistiku
<b>IZZRS</b>	Institut za zaštitu zdravlja Republike Srbije
<b>SZZUZ</b>	Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja
<b>CEA</b>	Karcinoembrio antigen
<b>SCCA</b>	Antigen ćelija planocelularnog karcinoma
<b>IAP</b>	Imunosupresivni acido protein
<b>AFP</b>	Alfa fetoprotein
<b>UIIC</b>	Međunarodno udruženje za borbu protiv raka
<b>AJCC</b>	Američki komitet za rak

## 14. LITERATURA

1. Airoidi, M., Fazio M., Gandolio S., Ozzelo F., Pedani, F.: Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth. *J. max.-fac. Surg.* 13, 1985, 111-115.
2. 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.
3. Alonso del Hoyo, J., et al.: Primary mandibular reconstruction with bridging plate. *Journal of Cranio Maxillo-Facial Surgery*, 1994, 22, 43-48.
4. Ariyan, S., Chicarilli, Z.N.: Cancer of Upper Aerodigestive System. In: McCarthy, J.G. (urednik) *Plastic surgery, Tumors of the head and neck and skin.* W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1990, Vol 5, 3412-3455.
5. Ariyan, S.: One-Stage Reconstruction for Defects of the Mouth Using a Sternomastoid Myocutaneous Flap. *Plastic & Reconstructive surgery*, 1979, Vol. 63, No. 5. 618-625.
6. Babović, N.: Chemotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma; current role and ours experiences. *Zdravstvena zaštita, suplement*, 1997, 1171-174.
7. Batsakis, J.G.: *Tumors of the head and neck, clinical and pathological considerations.* 2nd edition, Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1979.
8. Berotti, J.A.: Trapezius-Musculocutaneous Island Flap in the Repair of Major Head and Neck Cancer. *Plastic & Reconstructive surgery*, 1980, Vol. 65, No1, 16-21.
9. Bocca, E.: Surgery of the Cervical Lymph Nodes, In: Naumann, H.H., (urednik): *Head nad Neck Surgery.* Volume 4, Neck, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1980, 116-145.
10. Boranić, M.: *Osnove suvremene onkologije.* Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1977.
11. Bradley, P.J., Stell, P.M.: Do lingual flaps interfere speech and eating?. *Br. J. Oral-Surg.*, 1983, 21, 11-15.
12. Brown, B., Barnes, L., Mazariegos J., Taylor, F., Johnson, J., Wagner, R.: Prognostic Factors in Mobile Tongue and Floor of Mouth Carcinoma. *Cancer*, 64, 1989, 1195-1202
13. Brown, R.L., Suh, J.M., Scarborough, J.E., Wilkins, S.A., Smith, R.R.: Snuff Dippers Intraoral Cancer: Clinical characteristics and response to Therapy. *Cancer*, Vol 18, No1, 1965, 2-13.



14. Brusati, R., Collini, M., Bozzetti, A.: Total Glossectomy without Laryngectomy. *J. max.-fac. Surg.* 14, 1986, 57-63.
15. Byers, R.M., Wolf, P.F., Ballantyne, A.J.: Rationale for elective modified Neck dissection. *Head & Neck Surgery*, 1988, 160-167.
16. Chatelain, R., Hoffmeister, B., Haerle, F., Boecking, A., Mittermayer, C.: DNA grading of oral squamous carcinomas. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 18, 1989, 43-46.
17. Conley, B.A., Ord, R.A.: Current status of retinoids in chemoprevention of oral squamous cell carcinoma; an overview. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 24, 1996, 339-345.
18. Conley, J., Patow, C.: *Flaps in Head and Neck Surgery*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1989.
19. Crelin, E.S.: Development of the Upper Respiratory System. *Clinical Symposia CIBA*, Vol. 28, No. 3, 1976.
20. Cunningham, M.J., Johnson, J.T., Myers, E.N., Schramm, V.L., Thearle, P.B.: Cervical Lymph Node Metastasis After local Excision of Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Head and Neck Surg.*, 152, 1986, 361-366.
21. Dimery, I.W.: Head and Neck Cancer. In: Pazdur, R. (urednik): *Medical Oncology a Comprehensive Review*. prr Huntington, New York, 1993.
22. Dimitrijević, M., Krejović, B.: Celularni imunitet bolesnika sa karcinomom larinksa. *Acta Otorhinolaryngologica Serbica*, 1955, Beograd, Vol. I, Br. 1, 61-66.
23. Dimitrijević, M., Milićević, M., Nikolić, Ž., Sjerobabin, I.: Primena miokutanih reznjeva u rekonstrukciji defekata maksilofacijalne regije. *Stomatološki glasnik Srbije*, Beograd, Suppl. 1. 1992, Vol 39, 65-67.
24. Djorđević, M., Babić, M., Drecun, V., Kovčín, V., Cicmil-Sarić, N., Mathe. G.: Epidemiological studies of mortality from malignant tumours of the neck and head in Serbia. *Zdravstvena zaštita, suplement*, 1997, P55.
25. Duančić, V.: *Osnove Histologije Čovjeka*. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1978.
26. Dubner, S., Spiro, R.H.: Median mandibulotomy: A Critical Assessment. *Head & Neck*, 1991, 389-393.
27. Eckel, H.E., Volling, P., Pototschnig, C., Zorowka, P., Thumfart, W.: Transoral Laser Resection With Staged Discontinuous Neck Dissection for Oral Cavity and Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* 105, 1995, 53-60.

28. Edgerton, M.T., Desprey, J.D.: Reconstruction of the oral cavity in the treatment of cancer. *Plast. reconstr. Surg.* 1957, 19, 89-113.
29. Ehlinger, P., Fossion, E., Vrielinck, L.: Carcinoma of the oral cavity in patients over 75 years of age. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 22, 1993, 218-220.
30. Elliott, R.A.: Use of nasolabial skin flap to cover intraoral defects. *Plastic&Reconstructive surgery*, Vol 58. No. 2, 1976, 201-205.
31. Finlay, P.M., Dawson, F., Robertson, A.G., Soutar, D.S.: An evaluation of functional outcome after surgery and radiotherapy for intraoral cancer. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 30, 1992, 14-17
32. Fischbach, W., Mayer, T., Barthel, K.: Squamous Cell Carcinoma Antigen in the Diagnosis and Treatment Follow-Up of Oral and Facial squamous Cell Carcinoma. *Cancer* 65, 1990, 1321-1324.
33. Fruehwald, F.X.: Clinical Examination, CT and US in Tongue Cancer Staging. *Europ. J. Radiol.* 8, 1988, 236-241.
34. Gavrić, M.: *Maksilofacijalna hirurgija*. Draganić, Beograd, 1995.
35. Greenberg, P.D.: Tumor immunology. In: Stites, D.P., Stobo, J.D., Wells, J.V. (urednici): *Basic and Clinical Immunology*. Appleton & Lange, 6th edition, 1987.
36. Greenspan, J.S: Disease of mouth and teeth. In: Stites, D.P., Stobo, J.D., Wells, J.V. (urednik): *Basic and Clinical Immunology*. Appleton & Lange, 6th edition, 1987.
37. Guerry, T.J., Silverman, S., Dedo, H.H.: Carbon dioxide laser resection of superficial oral carcinoma: indications, technique, and results. *Ann Otol Rhinol Laryngo*, 95, 1986, 547-551.
38. Guillamondegui, O. M., Oliver, B., Hayden, R.: Cancer of the Anterior Floor of the Mouth, Selective Choice of Treatment and Analysis of Failures. *The American Journal of Surgery*, 1980, 560-562.
39. Hamberger, A.D., Fletcher, G.H., Guillamondegui, O.M., Byers, R.M.: Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx Treated with Irradiation and Surgery. *Radiology* 119, 1976, 433-438.
40. Hemmer, J., Kreidler, J.: Flow Cytometric DNA Ploidy Analysis of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Cancer* 66, 1990, 317-320.
41. Hemprich, A., Mueller, R.P.: Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 18, 1989, 39-42.

42. 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.
43. Jones, A.S.: Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma. *Arch. Oto. Rhino. Laryngol.* 1993, 250, 8, 446-449.
44. Jovanović, A.: Squamous cell carcinoma of the lip and the oral cavity, An epidemiological study. *Doktorska Disertacija, Univerzitet u Amsterdamu*, 1993.
45. Kalnins, I.K., Leonard, A.G., Sako, K., Razack, M.D., Shedd, D.P.: Correlation between Prognosis and Degree of Lymph Node Involvement in Carcinoma of the Oral Cavity: *The American Journal of Surgery*, 1977, 450-454.
46. Karapandžić, M., Pišćević, A.: Karcinom jezika. Zbornik radova X stomatološke nedelje, *Stomatološki glasnik Srbije*, van. br. 5, 1975, 232-236.
47. Konstantinović, V.S.: Poremećaj funkcija orofacijalne regije posle operativnog lečenja malignih tumora jezika i poda usta. *Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd*, 1996.
48. Kornblut, A.D.: Clinical Evaluation of Tumors of the Oral Cavity. In: Thawley, S.E., i Panje, W.R., (urednici): *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. W.B. Saunders Compnay, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokio, Hong Kong, 1987, 460-479.
49. Krajina, Z.: *Otorinolaringologija i cervikofacijalna kirurgija. Knjiga I, Školska knjiga, Zagreb*, 1983.
50. Krejović, B.: Značaj izbora hirurške metode u lečenju zloćudnih izraštaja larinksa, *Doktorska disertacija. Medicinski fakultet u Beogradu*, 1981.
51. Krejović, B.: Cervikalne limfadenopatije, XIII kongres, udruženje otorinolaringologa Jugoslavije, Priština, 1986, 3-21.
52. Kudo, K., Fujioka, Y.: Clinical course and evaluation of shape and function after reconstruction using various pedicle flaps for oral and maxillofacial defects. *Int. J Oral Maxillofac. Surg.* 1987, 16, 529-539.
53. Kurokawa, H., Tsuru, S., Okada, M., Nakamura, T., Kajiyama, M.: Evaluation of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma in the oral cavity. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 22, 1993, 35-38.



54. Larson, D., Lindberg, R., Lane, E., Goepfert, H.: Major Complications of Radiotherapy in Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx. A 10 Year Retrospective Study. *The American Journal of Surgery*, 146, 1983, 531-536.
55. Lazić, J., Šobić, V. (urednici): *Radiologija. Medicinska knjiga-Medicinske komunikacije*, Beograd, Novi Sad, Niš, Priština, Kragujevac, 1997.
56. 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.* 117, 1991, 1003-1006.
57. Llewelyn, J., Mitchell, R.: Smoking, alcohol and oral cancer in South East Scotland: a 10-year experience.; *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 32, 1994, 146-152.
58. Lore, T.R., Strong, E.W.: Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am. J. Surg.* 1990, 160, 410-414.
59. Lotrić, N., Jovanović, S.: *Deskriptivna i topografska anatomija čoveka. Glava i vrat*, Naučna knjiga, Beograd, 1983.
60. Luce, D., Guenel, P., Brugere, J., Rodriguez, J., Leclers, A., Point, D.: Alcohol and Tobacco consumption in Cancer of the Mouth, Pharynx, and Larynx: A Study of 316 Female Patients. *Laryngoscope*, 98, 1988, 313-316.
61. Mackowiak, P.A.: Microbial Oncogenesis, *the American Journal of Medicine*, January, 1987, 79-97.
62. Marković, Lj., Jovanović, T., Stepanović, S.: *Opšta Virusologija*, Beograd, 1995.
63. Mashberg, A., Merletti F., Boffetta, P., Gandolfo, S., Ozzelo, F., Fracchia, F., Terracini B: Appearance, Site of Occurrence, and Physical and Clinical Characteristics of Oral Carcinoma in Torino, Italy. *Cancer* 63, 1989, 2522-2527.
64. Mashberg, A., Meyers, H.: Anatomical Site and Size of 222 early asymptomatic oral Squamous Cell Carcinomas; *Cancer* 37, 1976, 2149-2157.
65. McGregor, I.A, McGregor, F.M.: *Cancer of the Face and Mouth*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986.
66. Michiwaki, Y., Schmelzeisen, R., Hacki, T., Michi, K.: Functional effects of free jejunum flap used for reconstruction in the oropharyngeal region. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 1993, 21, 153-156.

67. Mikić, A.: Usporedne vrednosti radioterapije i hirurških metoda u lečenju malignih tumora hipofatinksa. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1996.
68. Million, R.R., Cassisi, N.J., Wittes, R.E.: Cancer of the Head and Neck. In: DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (urednici): Cancer Principles & Practice of Oncology. 2nd Edition, Lippincott Company Philadelphia, London, Mexico City, New York, St Louis, Sao Paolo, Sydney, 1985, 407-506.
69. Minić, A.: Značaj pojedinih histoloških parametara za predviđanje regionalnih metastaza karcinoma sluzokože usne duplje. Stom.Glas. S., Vol. 43, 1996, 221-223.
70. Mohit-Tabatabai, M. A., Sobel, H.J., Rush, B. F., Mashberg, A: Relation of Thickness of Floor of Mouth Stage I and II Cancers to Regional Metastasis. Head and Neck Sur., 152, 1986, 351-360.
71. Mueller, H., Slootweg P.J.: Mandibular Invasion by Oral Squamous Cell Carcinoma. J. Cranio-Max.-Fac. Surg. 18, 1990, 80-84.
72. Nehse, G., Tunn, S.: Androgen and progesterone receptors in oral carcinoma. Journal of Cranio-Maxillo-Facial-Surgery, 22, 1994, 114-119.
73. Okamoto, M., Ozeki, S., Watanabe, T., Iida, Y., Tahiro, H.: Cervical Lymph Node Metastasis in Carcinoma of the Tongue. J. Cranio-Max.-Fac. surg. 16, 1988, 31-34.
74. Olasz L., Szabo I., Horvath A.; A Combined Treatment for Advanced Oral Cavity Cancers; Cancer 62, 1988, 1267-1274.
75. Ozeki, S., Tashiro, H., Okamoto, M., Matsushima, T.: Metastasis to the Lingual Lymph Node in Carcinoma of the Tongue: J. max.-fac. Surg. 13, 1985, 277-281.
76. Padovan, I.: Otorinolaringologija, 3 Kirurgija usne šupljine, ždrijela, grla i vrata. Školska knjiga-Zagreb, 1987.
77. Panje, W.R.: Immediate Reconstruction of the Oral Cavity. In: Thawley, S.E., i Panje, W.R., (urednici): Comprehensive Management of Head and Neck Tumors. W.B. Saunders Compnay, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokio, Hong Kong, 1987, 568-593.
78. Pekmezović, T., Jarebinski, M., Adanja, B.: Some epidemiological characteristics of the head and neck cancers in Belgrade population for the period 1983-1996. Zdravstvena zaštita, suplement, 1997, P72.
79. Platz, H., Fies, R., Hudec, M.: Retrospective DOSAK\* Study on Carcinomas of the Oral Cavity: Results and Consequences. J. max.-fac. Surg. 13, 1985, 147-153.

80. Pointon, R.C.S., Gleave, E.N.: Tumours of the Oral Cavity. In: Moore, J.R., (urednik): Surgery of the Mouth and Jaws. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto, Melbourne, 1985.
81. Popović, S., Piletić, O., Mršević, D., Čanković, J., Lačković, V., Đorđević, V., Japundžić, M., Mujović, S., Unković, N.: Histologija. Dečje novine, Beograd, 1984.
82. 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.
83. 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. (urednik): Cancer Management: A Multidisciplinary approach. PRR, Huntington, NY, 1996. 432-467.
84. Rink, B.: Klinisch kontrollierte prospektive Therapiestudie bei Karzinomen der Mundschleimhaut. Disch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 9, 1985, 322-320.
85. Robbins, K.T., Medina, J.E., Wolfe, G.T., Levine, P.A., Sessions, R.B., Pruet, C.W.: Standardizacija terminologije disekcije vrata. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991, 117, 6, 601-605.
86. Rohen, J.W.: Topographische Anatomie. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1984.
87. Roizman, B.: The Herpesviruses. Vol No 3-4, Plenum Press, New York, London, 1985.
88. Ropka, M.E., Godwin W.J., Levine P.A., Sasaki C.T., Kirchner J. C., Cantrell R. W.: Effective Head and Neck Tumor Markers. Arch Otolaryngolog Head and Neck Surg. 117, 1991, 101.
89. Rouviere, H.: Anatomie des lymphatiques de l'home. Masson, 1932, Paris.
90. Salibian, A.H., Rappaport, I., Alison, G.: Functional Oromandibular Reconstruction with the Microvascular Composite Groin Flap. Plastic and Reconstructive Surgery, Vol.76. No.6, 819-825.
91. Schaafsma, H.F., Van Der Veldent, L.A., Manni, J.J., Peters, H., Link, M., Rihter, D.J., Ramaekers F.S.: Increased expression of cytokeratins 8, 18 and vimentin in the invasion front of mucosal squamous cell carcinoma. Journal of pathology, 170, 1993, 77-86.



92. Schliephake, H., Neukam, W.F., Schmelzeisen R., Varoga B., Scnellor H.: Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery. *Journal of Cranio Maxillo-Facial Surgery*, 23, 1995, 243-249.
93. Schuller, D., Wilson, H., Smith, R.E., Batley, F., James, A.D.: Preoperative Reductive Chemotherapy for Locally Advanced Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, and Hypopharynx. *Cancer* 51, 1983, 15-19.
94. Schuller. E.D.: An Assesment of neck node immunoreactivity in head and neck cancer. 1984, Supplement No35, Vol 94, No11, part 2, Published by Laryngoscope.
95. Shah, J.P.: *Head and Neck Surgery*. Mosby-Wolfe, 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, 1996.
96. Shaha A. R.: Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. *Head & Neck*, 13, 1991, 398-402.
97. Shedd, D.P., Hukill, P. B., Bahn, S., Feraro, R.: Further Appraisal of in Vivo Staining Properties of Oral Cancer. *Arch Surg*, 95, 1967, 16-22.
98. 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*, 23, 1995, 133-137.
99. Soutar, D.S., Scheker, L.R., Tanner, S.B., McGregot, I.A.: The radial forearm flap: a versatile method for intraoral reconstruction. *Britisj Journal of Plastic Surgery*, 1983, 36, 1-8.
100. Spiessel, B.: Mundhölekrebs, In: Kuttig, O.H., Drings, P. (urednici) *Standardisierte Krebsbehandlung*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982.
101. Steenbergen, R.D.M., Hermsen, M.A.J.A., Walboomers, J.M.M., Joenje, H., Arwert F., Meijer, C.J.L.M., Snijaders P.J.: Integrated Human Papillomavirus Type 16 and Loss of Heterozygosity at 11q22 18q21 in an Oral Carcinoma and Its Derivative Cell Line. *Cancer Research* 55, 1995, 5465-5471.
102. Steinhart, H.: Growth and spread of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Arch. Oto. Rhino. Laryngol.* 1993, 250, 6, 358-360.
103. Stojičić, G., Đorđević, M., Petrović, Ž., Đurić, B., Šibalić, M.: Dijagnostikovani maligni tumori u bolesnika klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju u periodu deset godina od 1970 do 1979. Simpozijum o malignim tumorima glave i vrata, Beograd, 1984.

104. Škokljević, A., Ristić, J., Čikarić, S., Trbojević, P.: Maligni tumori usne šupljine sa posebnim osvrtom na savremene koncepcije lečenja. Zbornik radova X stomatološke nedelje, Stomatološki glasnik Srbije, van. br. 5, 1975, 237-240.
105. Šljivić, M.B.: Sistematska i topografska Anatomija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1973.
106. Štajner, A.: Tumori maksilofacijalnog područja. Dečje novine, beograd, 1988.
107. Todorović, Lj.: Promena reaktivnosti tkiva posle supervoltažne radioterapije malignih tumora usne šupljine i vrata. Doktorska disertacija, Stomatološki fakultet, Beograd, 1985.
108. Virag, M.: Maligni tumori, U: Bagatin, M., Virag, M. (urednici): Maksilofacijalna kirurgija, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
109. Vokes, E.E.: Head and neck cancer. In: Cavalli, F., Hansen, H.H., Kaye, S.B. (urednici): Text book of Medical Oncology. Martin Dunitz, 1997.
110. Vučićević, S.: Značaj postoperativne radioterapije u lečenju karcinoma larinksa posle totalne laringektomije. Magistarska teza, Beograd, 1995. Beograd.
111. 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.
112. Wiese. K.G., Korbiowska, M., Tyrak, J., Bartkowski, S., Stzpurowska J.; The effect of lidocaine on growth of cells of head and neck squamous cell carcinoma. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 21, 1993, 157-162.
113. Williams, P.L., Warwick, R.G., Dyson, M., Bannister, L.H.: Gray's Anatomy, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1989.
114. Wolff, K.D., Ervens, J., Herzog, K., Hoffmeister, B.: Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1996, 24, 330-338.
115. Yoshimura, Y., Harada, T., Oka, M., Sugihara, T., Kishimoto, H.: Squamous cell carcinoma antigen in the serum of oromaxillary cancer. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 17, 2988, 49-53.
116. 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, 24, 1996, 281-284.



