



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**UTICAJ DUBINE INVAZIJE ORALNOG  
PLANOCELULARNOG KARCINOMA NA POJAVU  
METASTAZA U LIMFNIM ČVOROVIMA VRATA**  
DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

**prof. dr Nada Vučković**

**prof. dr Aleksandar Kiralj**

Kandidat:

**dr Ivana Mijatov**

Novi Sad, 2019.god.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Ivana Mijatov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Nada Vučković Prof.dr Aleksandar Kiralj
Naslov rada: NR	Uticaj dubine invazije oralnog planocelularnog karcinoma na pojavu metastaza u limfnim čvorovima vrata
Jezik publikacije: JP	srpski jezik/latinica
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	8 poglavlja, 143 stranice, 13 slika, 31 grafikon, 22 tabele, 252 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Maksilofacijalna hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	oralne neoplazme; planocelularni karcinom; invazivnost neoplazmi; volumen tumora; pušenje; konzumiranje alkohola; biopsija; metastaze; limfni čvorovi; kompjuterizovana tomografija
UDK	616.31-006.6-02 616.31-006.6-07/-08
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>UVOD: Oralni karcinom je po učestalosti šesta najčešća maligna bolest u svetu čija incidenca varira u različitim geografskim područjima. Predstavlja 5% svih novootkrivenih malignih tumora godišnje i čini 14% svih malignih tumora glave i vrata. Pod oralnim karcinom podrazumevamo planocelularni karcinom obzirom na činjenicu da on čini preko 90% malignih tumora oralne lokalizacije, dok se u manjem procentu javljaju drugi tumori (maligni tumori malih pljuvačnih žlezda, limfomi, mezenhimni tumori). Oralni karcinom podrazumeva karcinome koji se javljaju u sledećim anatomskim regijama: sluznici prednje 2/3 jezika, poda usta, obraza, gingivi gornje i donje vilice, retromolarnom trouglu, kao i sluznici mekog i tvrdog nepca. Najčešća lokalizacija oralnog planocelularnog karcinoma je sluznica pokretnog dela jezika i poda usta. Oralni karcinom se češće javlja kod muškaraca (odnos muškarci:žene je 3:1) verovatno zbog većeg procenta rizičnog ponašanja kod muškaraca. Najčešće se javlja u šestoj i sedmoj deceniji života (medijana je 62 godine) iako se poslednjih godina sve češće javlja kod mlađih od 45 godina.</p>

Faktori rizika za oboljevanje su dobro poznati. Na prvom mestu se izdvaja pušenje duvana (značajna je dužina pušenja, da li pacijent puši lulu ili cigaretu, da li žvaće duvan, kao i dužina trajanja apstinencije). Smatra se da je smrtnost kod oralnog karcinoma direktno povezana sa brojem popušanih cigareta na dan. Preko 75% pacijenata sa oralnim karcinomom anamnestički daje podatak o prekomernoj upotrebi alkohola. Postoji sinergističko dejstvo alkohola i cigareta, dugotrajna ekspozicija ovim faktorima rizika dovodi do pojave "polja kancerizacije", pojave genetske nestabilnosti i razvoja tumora. Kod oralnog planocelularnog karcinoma primećene su hromozomske abnormalnosti koje su rezultat oštećenja DNK i uključuju promene genetskog materijala na hromozomima. Jedna od najčešćih genetskih abnormalnosti kod oralnog planocelularnog karcinoma je mutacija r53 gena koji se nalazi na kratkom kraku hromozoma 17 i predstavlja tumor supresor gen. Planocelularni karcinom nije teško dijagnostikovati kada postane simptomatski. Pacijent se žali na bol, krvavljenje, otalgiju, otežano gutanje, smanjenje pokretljivosti jezika. Neretko je prvi simptom metastatski uvećan limfni čvor na vratu jer bolesnici ne primećuju ili ignorišu oralnu patologiju. Dijagnoza oralnog karcinoma se postavlja na osnovu detaljno uzete anamneze, kliničkog pregleda i patohistološke verifikacije. Oralni planocelularni karcinom se javlja u tri klinike forme: egzofitična, endofitična i infiltrativna. Zlatni standard za dijagnozu oralnog karcinoma je biopsija i patohistološka verifikacija, pri čemu se može primeniti „punch“ biopsija, incizionna biopsija ili ekscizionna biopsija kod manjih promena. TNM „staging“ sistem AJCC (American Joint Committee on Cancer) se danas standardno koristi za klinički „staging“ oralnog karcinoma i bazira se na podacima dobijenim kliničkim pregledom i „imaging“ metodama. Sam „staging“ je bitan kako zbog komunikacije među lekarima koji učestvuju u lečenju bolesnika tako i zbog standardizacije prognoze. T stadijum označava veličinu primarnog tumora, N stadijum označava regionalnu nodalnu zahvaćenost dok M stadijum prikazuje prisustvo udaljenih metastaza.

Terapija patohistološki dokazanog oralnog karcinoma zahteva multidisciplinarni pristup. Osnova terapije oralnog planocelularnog karcinoma je hirurško lečenje koje podrazumeva ablativno i rekonstruktivno hirurško lečenje. Osnovni princip ablativne hirurgije kod oralnog karcinoma je resekcija primarnog tumora sa najmanje 1cm negativnim hirurškim marginama. Pored ablacije tumora hirurško lečenje podrazumeva i uklanjanje regionalnih limfnih čvorova vrata. Cilj disekcije vrata je da se kod klinički evidentnih metastaza iste uklone (terapijska disekcija) ili da se uklone okultne metastaze koje su klinički neevidentne (elektivna disekcija). Oralni planocelularni karcinom spada u tumore sa visokom stopom smrtnosti, većom nego što je kod limfoma, laringealnog karcinoma, karcinoma testisa i endokrinih karcinoma. Stopa petogodišnjeg preživljavanja je direktno povezana sa veličinom tumora, prisustvom metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i prisustvom udaljenih metastaza. Prosečno trogodišnje preživljavanje bolesnika sa oralnim karcinomom je 52% dok je prosečno petogodišnje preživljavanje oko 39% i ove stope se nisu mnogo menjale tokom godina bez obzira na nova saznanja i nove pristupe lečenju oralnog planocelularnog karcinoma.

CILJEVI: Ciljevi istraživanja su da se utvrdi da li postoji korelacija debljine OPK izmerene kompjuterizovanom tomografijom i svetlosnim mikroskopom, da li dubina invazije OPK i volume tumora mogu biti prediktivni faktor za razvoj regionalnih cervikalnih metastaza kod oralnog planocelularnog karcinoma.

MATERIJAL I METODE: Istraživanje je uključilo 65 konsekutivnih bolesnika oba pola lečenih od oralnog karcinoma na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine. Dijagnoza oralnog karcinoma je postavljena na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i biopsije. U sklopu TNM „staging“-a bolesnika načinjen je pregled glave i vrata i grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom (CT) na osnovu kog smo dobili podatak o dimenzijama tumora. Na osnovu kliničkog nalaza i analize CT nalaza planiralo se operativno lečenje u skladu sa bolesnikovim TNM statusom.

Postoperativni patohistoški preparati je pregledan od strane istog patologa. Parametri koji će su određivani su sledeći:

1. Veličina tumora (2 dimenzije) izmerene na osnovu CT pregleda izražene u cm
2. Debljina tumora izmerena na osnovu CT pregleda izražena u cm
3. Veličina tumora (2 dijametra) na makroskopskom preparatu izražena u cm
4. Debljina tumora na mikroskopskom preparatu izmerena svetlosnim mikroskopom izražena u cm
5. Dubina invazije tumora na mikroskopskom preparatu izmerena svetlosnim mikroskopom izražena u mm
6. Volumen tumora koji se izračunavao prema formuli:  
 **$VT = \pi/6 \times \text{maksimalni dijametar tumora A} \times \text{minimalni dijametar tumora B} \times \text{dubina invazije tumora}$**  i izražava se u  $\text{cm}^3$
7. Broj metastatski izmenjenih limfnih čvorova u disekatu vrata
8. Ukupan broj patohistološki ispitanih limfnih čvorova u disekatu vrata

Nakon prikupljanja planiranog materijala urađena je statistička obrada podataka. Statistička analiza podataka je uključila metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, učestalost), kao i standardne parametrijske i neparametrijske testove za komparacije dve grupe (Studentov T test, Mann–Whitney U test, hi-kvadrat test). U fazi statističke analize međusobnih uticaja i povezanosti prikupljenih podataka korišćen je Pearsonov test korelacije. Sva testiranja sprovedena su na nivou statističke značajnosti  $p < 0,05$ . REZULTATI: Istraživanje je obuhvatilo 65 bolesnika, od kojih je 82% bilo muškog pola prosečne starosti 59 godina. 83% bolesnika su se izjašnjavali kao pušači, dok je 69% bolesnika navelo da redovno koristi alkohol

	<p>Svim pacijentima je tokom hirurškog lečenja OPK rađena disekcija vrata i to najčešće selektivna disekcija vrata (91%). Kod 30 bolesnika je utvrđeno postojanje cervikalnih regionalnih metastaza na operativnom preparatu te su bolesnici podeljeni u dve grupe: sa prisustvom i bez prisustva metastaza u limfnim čvorovima vrata. Utvrđeno je da se ove dve grupe statistički značajno razlikuju u dubini invazije tumora i volumenu tumora. Utvrđeno je takođe da postoji statistički značajna korelacija između debljine tumora izmerene CT pregledom i debljine tumora izmerene svetlosnim mikroskopom. Dokazano je da dubina invazije tumora veća od 7mm i zapremina tumora veća od 4cm<sup>3</sup> predstavljaju prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza. ZAKLJUČAK: Na osnovu istraživanja izvedeni su zaključci koji ukazuju na to da postoji statistički značajna korelacija između debljine tumora OPK izmerene CTpregledom i svetlosnim mikroskopom te se debljina tumora izmerena CT pregledom može koristiti za planiranje operativnog zahvata prilikom lečenja OPK. Dubina invazije tumora veća od 7mm i volumen tumora veći od 4 cm<sup>3</sup> predstavljaju prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza te su značajni za određivanje stadijuma bolesti.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	14.09.2017.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D Thesis, Medical faculty
Author: AU	Ivana Mijatov
Mentor: MN	Prof.dr Nada Vučković Prof.dr Aleksandar Kiralj
Title: TI	The effect of depth of tumor invasion on neck lymph node metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma
Language of text: LT	serbian/latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3



Physical description: PD	Ph.D Thesis contents: chapters: 8; pages: 143; pictures 13; graphs: 31; tables: 22; literature 252
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Maxillofacial surgery
Subject, Key words SKW	Mouth Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell; Neoplasm Invasiveness; Tumor Burden; Smoking; Alcohol Drinking; Biopsy; Neoplasm Metastasis; Lymph Nodes; Tomography, X-Ray Computed
UC	616.31-006.6-02 616.31-006.6-07/-08
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	Note: N
Abstract: AB	INTRODUCTION: Oral cancer is the sixth most common malignant disease in the world which incidence varies based on geographic area. It represents 5% of all newly discovered malignant tumors annually and constitutes 14 % of all malignant tumors of head and neck. Squamous cell carcinoma is considered to be a type of oral cancer because more than 90 % of malignant tumors that occur in oral cavity are squamous cell carcinomas while other tumors (malignant tumor of minor salivary gland, lymphoma, sarcoma) rarely occur. Oral cancer is the cancer found in the following anatomic regions: mucosa of front two-thirds of the tongue, the floor of the mouth, cheeks, upper and lower gingiva, retromolar trigone as well as mucosa of soft and hard palates. Oral squamous cell carcinoma is most commonly localized in mucous membrane of the movable part of the tongue and floor of the mouth. Men are more affected than women (male to female ratio is 3:1) probably because of men's riskier behavior. It is most commonly diagnosed in the sixth and seventh decade of life (the median is 62 years old) although

it has been diagnosed in patients younger than 45 in recent years. Risk factors of oral squamous cell carcinoma are well known. The major factor is tobacco smoking (the period of smoking is significant, it is also important to consider whether a patient smokes a pipe or cigarette, whether he/she chews tobacco as well as the period of abstinence). The mortality rate is believed to be directly related to the number of cigarettes smoked a day. An excessive use of alcohol has been reported in over 75% of patients with oral cancer. There is a synergistic effect of alcohol and cigarette consumption and long-term exposure to these risk factors results in 'field of cancerization', genetic instability and tumor development. Chromosome abnormalities, which are caused by DNA damage and include the change in genetic material of chromosomes, have been reported in patients with oral squamous cell carcinoma. One of the most common genetic abnormalities in patients with oral squamous cell carcinoma is a mutation of p53 gene which is located on a short arm of chromosome 17 and represents a tumor suppressor gene. Oral squamous cell carcinoma is not difficult to diagnose when it becomes symptomatic. The patient complains of pain, bleeding, otalgia, swallowing difficulties, decreased tongue mobility. The first symptom is rarely metastatic lymph node on the neck because patients either do not notice or ignore oral pathology. The oral cancer is diagnosed based on the detailed anamnesis, physical examination and pathohistological verification. The oral squamous cell carcinoma occurs in three clinical forms: exophytic, endophytic and infiltrative form. The gold standard for diagnosis of oral cancer is biopsy and pathohistological verification. However, in case of smaller changes, punch biopsy, incisional and excisional biopsies can also be applied. TNM staging system of AJCC (American Joint Committee on Cancer) is nowadays used for clinical staging of oral cancer and it is based on the data acquired by clinical examination and imaging methods. Not only is the staging itself important for communication between the doctors involved in treatment, but it is also important for standardization of prognosis.

T describes the size of primary tumor, N describes regional nodal spread and M describes distant metastasis. The treatment of histopathologically proven oral cancer requires multidisciplinary approach. The main treatment of oral squamous cell carcinoma is surgical treatment which involves ablative and reconstructive surgical treatment. The basic principle of ablative surgery for oral cancer is the resection of primary tumor with at least 1 cm negative surgical margins. Apart from tumor ablation surgical treatment also involves removal of regional lymph nodes on the neck. The aim of neck dissection is to remove clinically evident metastasis (therapeutic dissection) or to remove occult metastasis that are not clinically evident (elective dissection). The oral squamous cell carcinoma is the cancer with high mortality rate. The mortality rate is higher than the mortality rate for lymphoma, laryngeal cancer, testicular cancer and endocrine cancer. The five-year survival rate is directly related to the size of the tumor, presence of metastasis in regional lymph nodes and distant metastasis. The average three-year survival rate of the patients with oral cancer is 52% and the average five-year survival rate is 39%. These rates have not changed a lot over the years regardless of new knowledge and approaches in treatment of oral squamous cell carcinoma. AIMS: The aims of the study are to determine whether there is a correlation between the depth of invasion of oral squamous cell carcinoma determined by computed tomography and light microscope and whether the invasion depth of OSCC and tumor volume can be predictive factors of development of regional cervical metastases in case of oral squamous cell carcinoma. MATERIAL AND METHODS: The study covered 65 consecutive patients of both sexes who received treatment for oral cancer at the Clinic for Maxillofacial Surgery of the Clinical Center of Vojvodina. The diagnosis of oral cancer was established based on the anamnesis, physical examination and biopsies. The TNM 'staging' of the cancer involved the examination of the patient's head and thorax by computed tomography (CT) which enabled us to obtain reliable data about the tumor size.

After obtaining clinical findings and CT results, the patients' treatment was planned based on their TNM status. A postoperative histopathological examination was performed by the same pathologist and the following parameters were determined:

1. Tumor size (2 dimensions) measured by CT and expressed in cm
2. Tumor thickness measured by CT and expressed in cm
3. Tumor size (2 diameters) on microscopic device and expressed in cm
4. Tumor thickness on microscopic device measured by light microscope and expressed in cm
5. Depth of tumor invasion on microscopic device measured by light microscope and expressed in cm
6. Tumor volume calculated based on the following formula:  $V_T = \pi/6 \times \text{maximum tumor diameter A} \times \text{minimum tumor diameter B} \times \text{depth of tumor invasion}$  and expressed in  $\text{cm}^3$
7. The number of metastatic lymph nodes in the neck dissection
8. Total number of pathohistologically tested lymph nodes in the neck dissection

Upon collecting the planned material, statistical analysis of all data was carried out. The statistical analysis included the methods of descriptive statistics (mean value, standard deviation, frequency) and standard parametric and non-parametric tests for comparison of two groups (Student's T test, Whitney U test, chi-square test). The Pearson's Test of Correlation was used in the phase of statistical analysis of interaction effects and correlation of obtained data. All tests were performed at the level of statistical significance of  $p < 0.05$ . RESULTS: The study covered 65 patients, out of which 82% were male patients aged 59. 83% of patients said they smoked and 69% of patients stated that they consumed alcohol regularly. A neck dissection was performed in all patients during surgical treatment of OSCC and it was selective neck dissection (91%). Cervical regional metastasis was found in 30 patients so

	<p>they were divided into two groups: the group of patients who had metastasis in the lymph nodes and the group of patients with no metastasis in lymph nodes of the neck. It was determined that there was a statistically significant difference in depth of invasion and tumor volume between these two groups. The statistically significant difference was also determined between the thickness of tumor measured by CT and thickness of tumor measured by light microscope. Moreover, the depth of invasion of tumor greater than 7mm and volume of tumor greater than 4cm<sup>3</sup> were proven to represent a predictive factor of development of regional cervical metastasis.</p> <p>CONCLUSION: The study results show that there is a statistically significant correlation between the thickness of OSCC tumor measured by CT and the thickness measured by light microscope, so the thickness of tumor measured by CT can be used for planning the surgery during the treatment of OSCC. The depth of tumor invasion greater than 7 mm and tumor volume greater than 4 cm<sup>3</sup> represent a predictive factor of development of cervical metastasis, which means that they are significant for determining the stage of disease.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	14.09.2017.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member: member:

*“Remember to look up at the stars and not down at your feet. Try to make sense of what you see and wonder about what makes the universe exist. Be curious. And however difficult life may seem, there is always something you can do and succeed at. It matters that you don't just give up.”*

*“Zapamtite da uvek gledate prema zvezdama, a ne prema stopalima. Pokušajte razumeti ono što vidite i uzroke postojanja svemira. Budite znatiželjni i koliko god se život činio teškim, uvek postoji nešto što možete učiniti i uspeti u tome. Važno je ne odustajati”*

*Stephen Hawking*

*Želja za znanjem, za učenjem, kod čoveka je urođena. Učenje je oblik ličnog rasta, obogaćivanje mišljenja, put ka usavršavanju, potpunijem iskorišćavanju ličnih potencijala i vodi ka bogatijem i ispunjenijem životu. Još je Seneka rekao: “Non scholae, sed vitae discimus.” (Ne učimo za školu, nego za život), i zaista, svako novo saznanje obogaćuje život. Kad se upuštamo u nešto novo i nepoznato, treba se osloboditi svih ograničenja, svih predrasuda i očekivanja. Najbolji način da se čovek upusti u učenje jest da mu se potpuno otvori, s razigranošću i radoznalošću deteta i da sa spremnošću i hrabrošću prihvatiti sve što to učenje donosi. U ovo istraživanje sam krenula upravo sa takvim osećanjima, vođena ljudima visokog intelektualnog i naučnog morala kojima dugujem zahvalnost:*

*Zahvaljujem se mentorima, prof.dr Nadi Vučković i prof. dr Aleksandru Kiralju na ukazanom poverenju, nesebičnoj pomoći i iskrenoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se svim zaposlenim na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju KC Vojvodine, kao i svim zaposlenim u Centru za histologiju i patologiju KC Vojvodine.*

*Posebnu zahvalnost dugujem dr Slavici Seničar i ass.dr Aleksandru Spasiću na svom trudu, energiji, radu i nesebičnoj pomoći koju su mi pružili tokom ovog istraživanja.*

*Zahvaljujem se prof. dr Miroslavu P. Iliću na svim sugestijama i pomoći.*

*Zahvaljujem se majci Bosiljki, na neiscrpnom strpljenju i moralnoj podršci tokom izrade ove disertacije, kao i ohrabrenjima tokom celokupnog školovanja.*

*Zahvaljujem se sestri Dragani, sestrićima Nemanji i Nikoli na podršci i ohrabrenjima i tehničkoj pomoći tokom izrade ove disertacije.*

*Zahvaljujem se svima koji su na bilo koji načini pomogli izradu ovog rada.*

*Hvala Saši za sve savršene zajedničke trenutke, što deli samnom i lepe i ružne momente i što smo zajedno stvorili “tvrđavu koju je teško srušiti”.*

*Mojoj Sofiji, za svu magiju koju je dala životu....*



## SADRŽAJ

1.	Uvod .....	1
1.1	Maligni tumori glave i vrata .....	1
1.2	Oralni planocelularni karcinom .....	1
1.2.1	Anatomija oralne regije .....	1
1.2.2	Histologija oralne regije .....	4
1.2.3	Epidemiologija planocelularnog karcinoma oralne regije .....	6
1.2.4	Etiologija planocelularnog karcinoma oralne regije .....	7
1.2.5	Molekularna patogeneza karcinoma oralne regije .....	10
1.2.6	Premaligne lezije i stanja s povećanim rizikom nastanka karcinoma oralne regije .....	13
1.2.7	TNM klasifikacija karcinoma oralne regije .....	15
1.2.8	Klinička prezentacija karcinoma oralne regije .....	19
1.2.9	Putevi metastaziranja karcinoma oralne regije .....	22
1.2.10	Hirurško lečenje karcinoma oralne regije .....	29
1.2.11	Radioterapija oralnog karcinoma .....	41
1.2.12	Hemioterapija oralnog karcinoma .....	42
1.2.13	Prognoza i preživljavanje pacijenata sa karcinomom oralne regije .....	43
2.	Ciljevi i hipoteze .....	45
2.1	Ciljevi istraživanja .....	45
2.2	Hipoteze .....	45
3.	Materijal i metode .....	46
3.1	Način izbora, veličina i kreiranje uzorka .....	46
3.2	Operativno lečenje .....	50
3.3	Statističke metode .....	53
4.	Rezultati .....	55
4.1	Osnovne karakteristike ispitanika i primarnog tumora .....	55

4.1.1	Pol i starost bolesnika .....	56
4.1.2	Pušačke navike .....	56
4.1.3	Navika konzumiranja alkohola .....	58
4.1.4	Karakteristike tumora .....	59
4.2	Poređenje bolesnika sa cervikalnim metastazama i bez cervikalnih metastaza .....	66
4.3	Hipoteze .....	71
5.	Diskusija .....	81
6.	Zaključci .....	118
7.	Literatura .....	119
8.	Lista skraćenica .....	142

## 1. UVOD

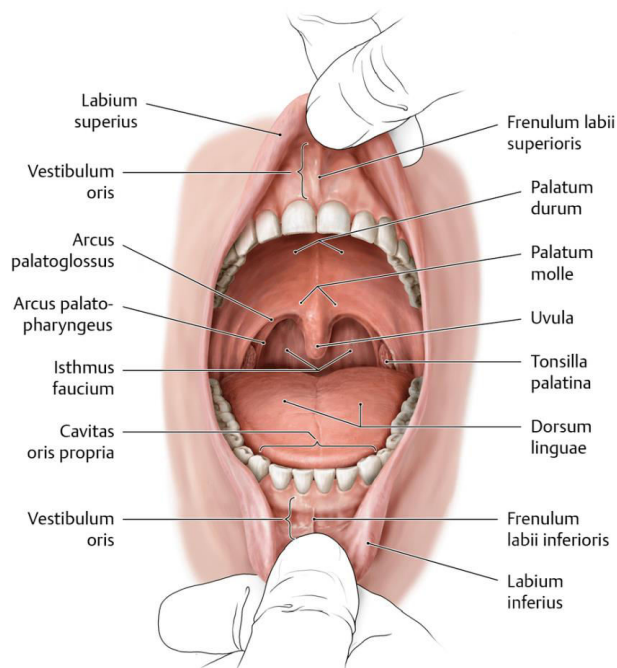
### 1.1 Maligni tumori glave i vrata

Maligni tumori glave i vrata prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (ICD-10) predstavljaju heterogenu grupu tumora koji se javljaju u regiji kože glave i vrata, na gornjoj i donjoj usni, sluznici usne duplje, orofarinksu, epifarinksu, hipofarinksu, pljuvačnim žlezdama, larinksu, paranazalnim šupljinama i tireoidnoj i paratireoidnim žlezdama. Ovi tumori nisu toliko učestali u Evropi koliko u nekim drugim delovima sveta (Indijskom podkontinentu). Maligni tumori ovih lokalizacija imaju različitu kliničku sliku i mogu biti različitog histopatološkog tipa. Sama lokalizacija tumora je specifična obzirom da organi glave i vrata imaju ulogu u govoru, gutanju, osećaju mirisa i ukusa te se kao posledica postojanja ali i lečenja tumora ovih regija mogu javiti sekvele koje utiču u velikoj meri na kvalitet života obolelih. Karcinomi glave i vrata čine grupu malignih tumora glave i vrata, čine oko 6% svih malignih tumora. Kada kažemo karcinom glave i vrata na prvom mestu mislimo na planocelularni karcinom koji se razvija iz pločasto slojevitog epitela sluznice orofarinksa i gornjeg aerodigestivnog trakta, dok se ređe javljaju neke druge vrste karcinoma (adenokarcinom, adenoid cistični karcinom, mukoepidermoidni karcinom). Predmet naučnog istraživanja maksilofacijalnih hirurga je planocelularni karcinom oralne regije koji je i tema ove studije.

### 1.2 Oralni planocelularni karcinom

#### 1.2.1 Anatomija oralne regije

Usna duplja (*cavum oris*) predstavlja početni deo digestivnog trakta ali i sekundarni respiratorni put. Ovalnog je oblika i podeljena je na predvorje usne duplje (*vestibulum oris*) i usnu duplju u užem smislu (*cavum oris proprium*) (1). Usna duplja je ograničena napred usnama, bočno obrazima, dole podom usta i gore nepcem (slika 1). Koštanu osnovu usne šupljine predstavljaju gornja i donja vilica (*maxilla* i *mandibula*).



**Slika 1. Usna duplja (2)**

**Predvorje usne duplje** (*vestibulum oris*) je ograničeno usnama, obrazom i desnim gornje i donje vilice i predstavlja početak usne duplje.

Usne (*labia oris*) predstavljaju nabore mišićnog porekla na početku usne duplje koji se sastoje od kože, potkožnog tkiva, mišićnog sloja, podsluzokože i sluzokože. Bočno su gornja i donja usna spojene komisurama (*commissura labiorum*). Slobodni deo usne se naziva usnica (*vermilion*). U visini usnice pločastoslojeviti deo gubi svoj rožnati sloj i crvena boja ovog dela usne potiče od bogate kapilarne mreže koja je smeštena u *lamini propriae*. Usne su bogate malim pljuvačnim žlezdama koje vlaže unutrašnju stranu. Sa unutrašnje strane usne su obložene pločastoslojevitim epitelom bez orožavanja (1).

Obraz (*bucca*) se sastoji od kože, potkožnog tkiva, mišića (*m. buccinator*) i sluznice. Obrazna sluznica predstavlja sluznicu koja je ograničena napred usnama, a nazad se proteže do vertikalnog sluzokožnog nabora kojeg gradi fibrozna traka koja se proteže od vrha krilastog nastavka klinaste kosti do donje vilice (*raphe pterygomandibularis*), dok je prema gore odnosno prema dole ograničena alveolarnim nastavkom gornje i donje vilice. Lateralni zid predvorja usne duplje čini *m. buccinator*.

Desni (*gingivae*) predstavljaju sluzokožu usne duplje izgrađene od epitela mastikatornog tipa i pokrivaju zubne nastavke gornje i donje vilice i vrat zuba. Izgrađene su od pločastog slojevitog epitela sa orožavanjem, poseduju *lamina propriu* bogatu papilama, bez malih pljuvačnih žlezda. Desni su prirasle čvrsto uz vrat zuba i ne dozvoljavaju prodiranje stranog tela u alveolu i oboljenje *peridontium*-a. Alveolarni greben uključuje zubni nastavak maksile odnosno mandibule sa naležećom sluznicom. Alveolarni greben mandibule se prostire od jedne do druge grane donje vilice (*ramus mandibulae*) odnosno od bukalnog sulkusa do dna usta dok se alveolarni greben gornje vilice prostire od jednog do drugog prednjeg nepčanog luka odnosno od bukalnog sulkusa do tvrdog nepca (1).

**Usna duplja u užem smislu** (*cavum oris proprium*) je od nosne duplje odvojena tvrdim (*palatum durum*) i mekim nepcem (*palatum molle*). Osnovu usne duplje u užem smislu čini usna prečaga (*diaphragma oris*) koju čine: *m. digastricus*, *m. mylohyoideus*, *m. geniohyoideus*. Preko svog zadnjeg otvora, ždrelnog suženja (*isthmus faucium*) usna duplja komunicira sa ždrelom (2).

Pod usta (*baseos oris*) predstavlja deo sluznice usne duplje u užem smislu srpastog oblika koji se proteže od zubnog nastavka donje vilice do donje strane jezika. Ispod sluznice pod usta smešteni su mišići (*m.mylohyoideus*, *m.hyoglossus*). Pod usta je uzicom jezika (*frenulum*) podeljen na desnu i levu stranu. Sa svake strane uzice jezika, nalaze se kvržice na kojima se otvaraju izvodni kanali podviličnih pljuvačinih žlezdi. *Warthon*-ov izvodni kanal, podjezična pljuvačna žlezda sa izvodnim kanalom i *n.lingualis* smešteni su između sluznice pod usta i *m.mylohyoideus*-a(1,3).

Jezik (*lingua*) je pljosnati pokretni mišićno-sluzokožni organ čije su prednje dve trećine ispred graničnog žleba (*sulcus terminalis*) smeštene u usnoj šupljini dok koren jezika pripada orofarinksu. Oralni deo jezika se sastoji iz vrha jezika (*apex linguae*), i tela (*corpus linguae*) na kom razlikujemo lateralni rub i dorzalnu i ventralnu površinu. Granicu između korena i tela jezika predstavlja granični žleb (*sulcus terminalis*). On se nalazi na gornjoj strani jezika i oblika je slova V. Od ovog žleba prema vrhu jezika pruža se središnji žleb (*sulcus medianus*). Sluznica jezika ima posebne funkcionalne i morfološke karakteristike. Ispred graničnog žleba na gornjoj strani jezika nalaze se sluzokožna ispupčenja (*papillae*). Razlikujemo končaste (*papillae filiformes*), kupaste (*papillae conicae*), pečurkaste (*papillae fungiformes*), listaste (*papillae foliate*) i opšančene (*papillae vallatae*) (3). Ova ispupčenja imaju ulogu da mrve meke zalogaje pritiskom na tvrdo nepce, a poseduju i gustativna telašca koja imaju ulogu u čulu ukusa. Podsluzokoža gornje strane jezika je čvrsto srasla sa vezivnim slojem sluzokože i naziva se

jezična aponeuroza (*aponeurosis linguae*). Od donje strane jezične aponeuroze pruža se sagitalna pregrada (*septum linguae*) koja deli jezik na levu i desnu polovinu i zajedno sa aponeurozom čini fibrozni skelet jezika. Sve mišiće jezika oživčava dvanaesti kranijalni živac (*n. hypoglossus*) (1).

Retromolarni prostor (*trigonum retromolare*) je topografski prostor usne duplje. Predstavlja trouglasti prostor oralne sluznice koji prekriva početak grane donje vilice (*ramus mandibulae*) a vrh trougla se završava na tuberu gornje vilice. Lateralna strana trougla je u kontaktu sa sluznicom obraza, a medijalna sa prednjim nepčanim lukom (3).

Tvrdo nepce (*palatum durum*) gradi prednje dve trećine krova usne duplje. Koštanu osnovu tvrdog nepca grade nepčani nastavci gornje vilice (*processus palatinus*) i horizontalni list nepčane kosti (*lamina horizontalis ossis palatine*). Iza sekutića na nepcu se nalazi sluzokožna kvržica (*papilla incisivi*). Sluznica iza sekutića na nepcu obrazuje nabore (*plicae palatinae*) koji učestvuju u mrvljenju hrane (2).

Meko nepce (*palatum molle*) predstavlja duplikaturu sluznice u kojoj su smešteni mišići i fibrozna opna (*aponeurosis veli palatini*). Na njegovom zadnjem delu nalazi se resica (*uvula*). Lateralno od resice silaze dva nepčana luka (*arcus palatoglossus* i *arcus palatopharyngeus*). U mekom nepcu se nalazi pet pari mišića koji pomažu prilikom govora i gutanja (1,3).

### 1.2.2 Histologija oralne regije

Epitel usne duplje je ektodermalnog porekla i predstavlja pločastoslojeviti epitel bez orožavanja. U embrionalnom period razvoja je tanak i čini ga mali broj ćelija. U trećem mesecu intrauterinog života ovaj epitel sazreva i poseduje sve osobine zrelog epitela (4).

Oralna mukoza predstavlja epitel koji čine pločasto slojeviti epitel (*lamina epithelialis*) i rastresito vezivno tkivo (*lamina propria*). U skladu sa specifičnostima oralnu mukozu možemo podeliti na: zastornu, mastikatornu i specijalizovanu oralnu mukozu (4,5).

**Zastorna mukoza** čini 60% mukoze oralne duplje. Ova vrsta mukoze oblaže unutrašnju stranu usana, unutrašnju stranu obraza, meko nepce, pod usne duplje, ventralnu stranu jezika i tonzile. Sastoji se od pločastoslojevitog epitela bez orožavanja rastresitog veziva i veoma je fleksibilna.

**Mastikatorna mukoza** čini oko 25% mukoze oralne regije. Ova mukoza oblaže gingivu i tvrdo nepce kao i dorzalnu površinu jezika, odnosno one delove usne duplje koji su izloženi mastikaciji i trenju. Ova vrsta mukoze se karakteriše nešto debljim epitelom koji čini pločasto

slojeviti epitel sa orožavanjem pri čemu možemo imati keratinizovan epitel. *Lamina propria* je sačinjena od gustog iregularnog fibroznog vezivnog tkiva. Ova vrsta mukoze je čvrsto vezana za podlogu i praktično nepokretna, čini mukoperiost u regiji alveolarnih nastavaka i tvrdog nepca, obzirom da je vezana za kost.

**Specijalizovana mukoza** čini 15 % oralne mukoze i specijalizovana je za čulo ukusa, locirana je na dorzumu jezika delovima nepca i farinksa. Sadrži papile sa gustatornim korpuskulima i sačinjena je od pločastoslojevitog epitela bez orožavanja i *laminae propriae*. Na vrhovima papilla nalazi se parakeratinizovan epitel.

Nekeratinizirajući oralni epitel sastoji se iz tri sloja: bazalni, spinozni i superficijalni sloj. Keratinizirajući oralni epitel ima slojeve identične epidermisu (bazalni, spinozni, granulozni i keratinizirajući). Keratinizirajući pločasto slojeviti epitel je podeljen u dve podklase: ortokeratinizirajući epitel (karakterističan za epidermis) i parakeratinizirajući epitel (karakteristiše ga nedostatak ili redukcija granuloznog sloja, a ćelije keratinizirajućeg sloja sadrže piknotično jedro i veoma oskudne organele) (4,5).

U sastav oralne mukoze ulaze keratinociti i nekeratinociti (melanociti, Langerhansove i Merkelove ćelije). Keratinociti se nalaze u svim slojevima oralnog epitela, oni su najbrojnije ćelije. Karakteriše ih sadržaj keratinskih vlakana i dezmozomi koji ove ćelije povezuju međusobno. Langerhansove ćelije su antigen prezentujuće ćelije smeštene iznad bazalnog sloja i imaju ulogu u prezentaciji antigena T limfocitima. Melanociti su dendritične pigment produkujuće ćelije locirane u bazalnom sloju epitela i bogate su melanozomima. Merkelove ćelije su mehanoreceptori koji su smešteni u bazalnom sloju i u kontaktu su sa nervnim završecima (4). U epitelu gingive je smešten veliki broj ovih ćelija.

Bazalna membrana oralnog epitela je izvijugana. Debljina epitela je na svakom mestu u usnoj duplji različita, pa je i propustljivost epitela direktno proporcionalna debljini epitela. Oralni epitel je najtanji na sluznici poda usta.

*Lamina propria* oralne mukoze se sastoji iz papilarnog sloja (rastresito vezivno tkivo) i retikularnog sloja (gustog kolagenog vezivnog tkiva).

Epitel oralne regije se starenjem menja, dolazi do atrofičnih promena i istanjenja epitela kao i porasta kolagenih vlakana u lamini propriji. Kao posledica ovih promena može doći do promena čula ukusa, kao i poremećaja sekrecije pljuvačke i suvoće usta.

### 1.2.3 Epidemiologija planocelularnog karcinoma oralne regije

Planocelularni karcinom oralne regije (OPK) spada u 10 najčešćih lokalizacija malignih tumora i javlja u 5% svih novootkrivenih tumora na svetu godišnje. Spada u 14% svih malignih tumora glave i vrata (6). U zemljama u razvoju oralni karcinom je treći po učestalosti, odmah iza karcinoma debelog creva i grlića materice (Šri Lanka, Indija, Pakistan, Bangladeš, Brazil). U nekim delovima Indije oralni karcinom predstavlja gotovo 50% svih malignih tumora (7). U razvijenim zemljama ova vrsta malignih tumora je nešto ređa. Procenjuje se da je po učestalosti u Evropi ovaj maligni tumor na osmom mestu, iako ovi podaci variraju u odnosu na zemlju. Najveća incidenca oralnog karcinoma u Evropi je u Centralnoj i Istočnoj Evropi, naročito u Mađarskoj, Slovačkoj i Severnoj Francuskoj (8). Oralnom karcinomu se posvećuje malo pažnje iako u svetu godišnje oboli oko 200000 ljudi (2018.godine je u svetu registrovano 354854 novoobolelih prema podacima *Globocan*-a, dok je u Srbiji registrovano 726 novoobolela slučaja) (8).

Oralni planocelularni karcinom se češće javlja kod muškaraca nego kod žena (odnos muškarci:žene je 3:1), što se objašnjava većim procentom rizičnog ponašanja kod muškaraca nego kod žena. Prosečna incidence kod muškaraca je 6,6/100000 dok je mortalitet 3,1/100000, dok je kod žena incidenca 2,9/100000 a mortalitet 1,4/100000 (8). Najčešće se javlja u srednjim godinama života, mediana u SAD je 62 godine, čak 70% svih oralnih karcinoma se javlja u rasponu od 45 do 75 godine iako se poslednjih godina iz nepoznatog razloga povećala incidence OPK među populacijom mlađom od 45 godina (6). Ovo povećanje incidence kod mlađih osoba se povezuje sa nekim imunodeficientnim stanjima kod kojih je povećan rizik od razvoja oralnog planocelularnog karcinoma (*Li Fraumeni*-ov sindrom, *Plummer-Vinson*-ov sindrom, *Fanconi*-jeva anemija, primena hemioterapije, terapija imunosupresivima zbog transplantacije organa). Povezanost povećanja incidence OPK sa ovim stanjima nije dokazana.

Najčešća lokalizacija oralnog planocelularnog karcinoma je sluznica jezika (20-40%) i sluznica poda usta (15-20%), dok su ostale lokalizacije oralne regije zahvaćene u znatno manjem procentu (6,7).

Prosečno petogodišnje preživljavanje pacijenata sa oralnim planocelularnim karcinomom bez obzira na pol je 50% (7). Pripadnici crne rase imaju nešto lošije petogodišnje preživljavanje od belaca. Kao najvažniji prognostički faktor izdvaja se stadijum bolesti. Kod bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom bolest se otkriva u uznapredovalom stadijumu kada već



postoji izražena simpatologija, što značajno otežava lečenje pacijenata i utiče na nepovoljan ishod.

#### 1.2.4 Etiologija planocelularnog karcinoma oralne regije

Najznačajniji etiološki faktori za razvoj oralnog karcinoma su na prvom mestu konzumiranje alkohola i duvana u obliku pušenja. Ova dva etiološka faktora su odgovorna za razvoj preko 75% oralnih karcinoma. Dokazano je da pušenje duvana i alkohol imaju sinergističko dejstvo. U zapadnim zemljama pušenje cigareta i upotreba žestokih alkoholnih pića su glavni faktor rizika za razvoj oralnog karcinoma dok je u Indiji i drugim azijskim zemljama kao glavni faktor izdvojen žvakanje duvana i betel oraha.

Smatra se da je smrtnost kod oralnog karcinoma uzrokovanog pušenjem duvana direktno povezana sa brojem popušanih cigareta na dan. Velika studija EU grupe za duvan i oralno zdravlje o povezanosti pušenja i razvoja oralnog karcinoma rađena je 1999.godine i pušenje se izdvojilo kao nezavisan faktor rizika za razvoj oralnog karcinoma i u poređenju sa nepušačima pušači imaju 6-8 puta veći rizik za razvoj oralnog karcinoma (9). Anamnestički je značajno obratiti pažnju na dužinu pušenja, da li bolesnik puši lulu ili cigarete, da li koristi burmut (u eng. literaturi *snuff*) ili žvaće duvan, kao i dužina trajanja apstinencije ukoliko je bolesnik prestao da puši. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (IARC) je potvrdila da je pušenje različitih oblika duvana (lule, cigare i cigareta) karcinogeno za ljude (10). Žvakanje duvana dovodi do pojačane ekspozicije nitrozamina koji su specifični za duvan, a izdvojeni su kao značajni karcinogeni i nakupljaju se u usnoj duplji tokom procesa žvakanja duvana. Više od 300 različitih karcinogenata je identifikovano u duvanskom dimu. Ove materije dovode do oštećenja ćelijske DNK. Većina tih materija je rastvorljivo u pljuvački i deluje lokalno na oralnu sluznicu. Proizvodi duvanskog dima, kao što je benzo-[ $\alpha$ ]-piren, se metabolišu različitim oksidativnim enzimima (naročito citohrom p450) čime dolazi do stvaranja karcinogenih intermedijatora (11). Karcinogene supstance dovode do mutacije gena p53 koja je veoma česta kod OPK i to češća kod pušača nego kod nepušača. Promene na sluznici gornjeg aerodigestivnog trakta uzrokovane pušenjem su reverzibilne, te se prestankom pušenja može smanjiti rizik za razvoj OPK (apstinencija od 1-9 godina smanjuje rizik za 30%, preko 9 godina za 50%, dok apstinencija duža od 17 godina izjednačava rizik za razvoj OPK kod pušača i nepušača) (10). Pasivno pušenje takođe povećava rizik za razvoj oralnog karcinoma (ukoliko je bolesnik izložen pasivnom

pušenju kod kuće duže od 15 godina rizik za oboljevanje se povećava do 2,28 puta) (10,12). Oblik pušenja duvana koji se naziva reverzno pušenje je naročito popularno u Indiji i jugoistočnoj Aziji. Pored štetnog dejstva produkata duvanskog dima reverzno pušenje dovodi i do hroničnog oštećenja oralne sluznice zbog stvaranja opekotina koje su takođe osnova za razvoj karcinoma (10).

Preko 75% pacijenata sa oralnim karcinomom u anamnezi navodi prekomernu upotrebu alkohola. Smatra se da postoji izražena povezanost alkohola i razvoja karcinoma poda usta i bukalne sluznice kao i sinergističko ali ne i kumulativno dejstvo konzumacije alkohola i pušenja duvana (11). Etanol u alkoholnim pićima je klasifikovan kao karcinogen za čoveka. Samo dejstvo alkohola nije tačno utvrđeno, veruje se da deluje lokalno na ćelije epitela čineći ih manje otpornim i time permeabilnijim za uticaj drugih karcinogena. Prema drugim teorijama alkohol smanjuje protok pljuvačke i tako povećava dužinu ekspozicije epitelnih ćelija usne sluznice dejstvu samog alkohola, ali i drugim potencijalnim karcinogenima. Predpostavlja se da ingestirani alkohol, odnosno njegovi metaboliti, resorpcijom u krv i otpuštanjem u pljuvačku ponovno dolaze u usnu šupljinu i tamo produženim kontaktom sa sluznicom uzrokuju karcinogena oštećenja (13). Alkohol je nezavisni faktor rizika za razvoj OPK i rizik je oko šest puta veći za nastanak karcinoma usne šupljine kod prekomernih konzumenta alkohola nego kod onih koji to nisu. Naročito se izdvaja konzumiranje žestokoh pića. U italijanskoj studiji koju je sproveo *Bagnardi V.* sa saradnicima, alkohol je posmatran kao nezavisan faktor rizika. Dokazano je da pacijenti koji dnevno uzimaju preko 120g alkohola (12 viskija) imaju 4-6 puta veći rizik za razvoj oralnog karcinoma (14). U švedskoj studiji koja je proučavala efekat uticaja alkohola dokazano je da umereni unos alkohola (<10g dnevno) ne povećava značajno rizik za razvoj karcinoma ali da visok unos (>50g/dan) deluje kao nezavisan faktor rizika (15). Smatra se da je rizik za razvoj oralnog karcinoma kod prekomernog unosa alkohola veći nego kod dugotrajnog pušenja duvana. Proučavano je sinergističko delovanje alkohola i pušenja te je dokazano da kod osobe koja puši i konzumira alcohol, ukoliko dodje do povećanja dnevnog unosa alkohola, značajnije više povećava rizik za razvoj oralnog karcinoma, nego ukoliko se udvostruči broj dnevno popušanih cigareta (16). Rađena su istraživanja kako bi se dokazala povezanost pojave OPK sa prekomernom upotrebom tečnosti za ispiranje usta, međutim takva povezanost nije dokazana (17).

Konstatna i dugotrajna ekspozicija pušenju duvana i alkoholu dovodi do pojave „polja kancerizacije“ na oralnoj sluznici, pojave genetske nestabilnosti i razvoja tumora. Smatra se da

muškarac koji puši i konzumira alkohol ima 38 puta veću šansu da dobije oralni karcinom nego muškarac koji ne pije i ne puši (17,18). Takođe su rađene studije koje su ispitivale delovanje drugih navika kao što je pijenje kafe i čaja na pojavu OPK. Redovno konzumiranje umerene količine kafe redukuje rizik od stvaranja oralnog karcinoma kod pušača za 36% delujući antioksidantno i antimutageno (18).

Žvakanje betel oraha je takođe važan etiološki faktor za razvoj OPK. U Indiji je zbog ove navike karcinom usne šupljine najčešći tumor kod muškaraca, a treći po učestalosti kod žena. Planocelularni karcinom obraza tzv “indijski oralni karcinom” je najučestaliji u Indiji upravo zbog ove navike. Žvakanje čistog betelovog oraha nosi i do 16 puta veći rizik za nastanak karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta, a najšeće se žvaće mešavima betelovog lišća u koje su umotani areka orah, duvan, i razni dodaci za ukus (u engl. literaturi *bettel quid*) što ima dodatno izrazito karcinogeno delovanje na usnu šupljinu i orofarinks (19). Areka orah je u Indiji dostupan za žvakanje čak i u oblicima osveživača daha pomešan s raznim ukusima, a takav može dovesti do stvaranja submukozne fibroze odnosno prekanceroze. Produkti koji nastaju žvakanjem betel oraha i areka oraha oštećuju direktno mukožu gornjeg aerodigestivnog trakta i dovode do razvoja tumora indukujući genske mutacije (20).

Hipovitaminoze i malnutricije se takođe smatraju važnim etiološkim faktorom za razvoj OPK (21). Incidenca OPK je češća kod pacijenata sa sideropenijskom anemijom koja se javlja kod *Plummer-Vilson*-ovog sindroma i kod pacijenata sa hipovitaminozom A, E i C. Voće i povrće bogato vitaminima A i C je u literaturi opisano kao protektivni faktor za razvoj OPK, dok su meso i ljuta paprika opisani kao faktori rizika. Iako se nisu izdvojili posebni nutrijenti značajni za razvoj OPK, voće i povrće bogato vitaminima A i C,  $\beta$ -karotenom, i vitaminom E, koji ima antioksidantna svojstva deluju protektivno na oralnu sluznicu i smanjuju rizik od nastanka OPK.

Loša oralna higijena se izdvaja kao poseban etiološki faktor, prema nekim teorijama oralna mikroflora može dovesti do razgradnje etanola u acetaldehid koji je kancerogen. Dekubitalni ulkusi nastali od loše adaptiranih proteza kao i traumatski ulkusi od nesaniranih zuba deluju sinergistički sa drugim etiološkim faktorima ali se ne izdvajaju kao nezavisni faktori rizika (22).

Brojni virusi, pored pušenja i alkohola, se smatraju važnim etiološkim faktorima za razvoj oralnog karcinoma. Na prvom mestu HSV 1 i HPV6 i HPV16 i HPV 18. HPV je epitelotropički DNK virus. Ove infekcije se najčešće prenose seksualnim putem. Oralni karcinom povezan sa HPV virusnom infekcijom ima posebne karakteristike (23). Pacijenti su mlađi (40-50 godina), ne navode druge oblike rizičnog ponašanja značajne za razvoj OPK (pušenje duvana i konzumacije

alkohola), a tumor se obično prezentuje kao tumor manjih dimenzija pri čemu su regionalni limfni čvorovi obično rano zahvaćeni, tumor je radiosenzitivan i senzitivan na hemioterapiju (24). Pacijenti kod kojih je utvrđeno da je karcinom povezan sa virusnom infekcijom imaju bolju prognozu nego pacijenti kod kojih je pojava karcinoma povezana sa konzumiranjem alkohola i pušenjem duvana (25). HPV infekcija je češće uzrok orofaringealnog karcinoma dok nije dokazan kao etiološki faktor kod oralnih karcinoma.

Genetska predispozicija za razvoj OPK zauzima posebno mesto u etiološkim faktorima OPK, iako nije otkriven gen značajan za razvoj OPK. Pojava OPK u prvom kolenu povećava rizik za nastanak OPK za 1,7 puta kod članova porodice koji spadaju u rizične grupe (26). Polimorfizam gena koji učestvuju u kodiranju enzima za metabolizam alkohola i duvana dovodi do povećanja rizika za razvoj bolesti.

Različita imunodeficientna stanja (HIV infekcije i limfomi) mogu biti predisponirajući faktor za razvoj OPK. Tako je Kapošijev sarkom, najčešći oralni malignitet kod HIV pozitivnih pacijenata, povezan sa HPV-8 infekcijom kao etiološkim agensom, dok je non-Hodgkinov limfom kod HIV pozitivnih pacijenata povezan sa EBV infekcijom. Kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji zbog transplantacije ili kod HIV pozitivnih pacijenata imamo povećanu incidencu planocelularnog karcinoma usne ali ne i OPK (27).

Kod infekcije *Candidom albicans* dolazi do proliferacije epitela i može doći do produkcije karcinogena i prokarcinogena što je dokazano u in vitro uslovima. Klinički se hronična hiperplastična kandidijaza predstavlja kao nodularni mukozni plak i predstavlja potencijalno malignu epitelnu leziju (28).

### 1.2.5 Molekularna patogeneza karcinoma oralne regije

Smatra se da planocelularni karcinom oralne lokalizacije nastaje iz premalignih progenitorskih ćelija koje se nekontrolisano razmnožavaju i nastanak karcinoma je praćen brojnim mutacijama i genetskim alteracijama. Inicijalni korak je kada normalna matična (*stem*) ćelija pretrpi genetske mutacije i dalje stvara klonske jedinice ćelija sa istom mutacijom (*patch*). Daljim genetskim alteracijama dolazi do genetske promena ovih ćelija i stvaranja "polja" čijom daljom divergencijom dolazi do razvoja tumora. Sve ove genetske alteracije rezultat su inaktivacije tumor supresor gena i aktivacije proto-onkogeno putem delecije, *point* mutacije, promocije metilacije i genske amplifikacije (29).

U preko 70% slučajeva postoji gubitak hormozoma u regiji 9p21, što predstavlja najčešću genetsku alteraciju u skvamoznim displazijama i planocelularnom karcinomu. Smatra se da je gubitak heterozigota u 9p21 najraniji proces u patogenezi planocelularnog karcinoma glave i vrata i može se naći i u prekancerozama ali i u skvamoznim displazijama (30). Gen CDKN2A koji je lociran na hromozomu 9p21 kodira dva različita proteina (p16 i p14) koji su značajni u procesu regulacije u G1 stadijumu ćelijskog ciklusa. Protein p16 je u slučajevima planocelularnog karcinoma glave i vrata često inaktiviran preko homozigotne delecije, promocije metilacije ili *point* mutacije (29,30).

Pored promena u regiji 9p21 kod planocelularnog karcinoma glave i vrata često se sreće i gubitak hromozoma 3p koji se takođe smatra inicijanim događajem u procesu nastanka skvamozne displazije i invazivnog planocelularnog karcinoma. 3p14 sadrži histidinsku triadu gena FIHT (tumor supresor gene) koji su kod manjeg procenta planocelularnog karcinoma oralne lokalizacije inaktivirani delecijom egzona. Pored ovog gen RSSF1A mapiran na 3p21 je inaktiviran hipermetilacijom i ova alteracija se sreće kod malog procenta OPK (30).

U oko 50% slučajeva OPK sreće se gubitak heterozigota na 17p i *point* mutaciju p53, ove mutacije su karakteristične po tome što se javljaju u uznapređovalom stadijumu odnosno predstavljaju progresiju epitelne displazije u invazivni karcinom (31). Prema istraživanju *Boyl*-a i saradnika koje je obuhvatilo 102 invazivna karcinoma kod 43% slučajeva invazivnog karcinoma bila je prisutna p53 mutacija i u 19% slučajeva p53 mutacije u neinvazivnim lezijama (32).

Prekomerna ekspresija ciklina D1 i amplifikacija 11q13 sreće se kod slučajeva koji uključuju rano prisustvo regionalnih metastaza i lošu prognozu bolesti. Ciklin D1 indukuje fosforilaciju proteina Rb omogućavajući progresiju iz G1 u S fazu ćelijskog ciklusa. Do fosforilacije proteina Rb dolazi zbog amplifikacije ciklina D1 i inaktivacije p16 što vodi povećanju fosforilacije proteina Rb i progresije ćelijskog ciklusa iz G1 u S fazu (33). Amplifikacija ciklina D1 se kod OPK sreće u oko 40% slučajeva, a sreće se i kod epitelnih displazija (31).

Kod 80-100% planocelularnog karcinoma imamo prekomernu ekspresiju receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR). Ova vrsta receptora ima značajnu ulogu u karcinogenezi, progresiji bolesti i prognozi bolesti. Kod tumora oralne regije i orofarinksa postoji visok procenat prekomerne ekspresije EGFR (34). Kada se ekstracelularni ligand veže za EGFR dolazi do dimerizacije receptora, autofosforilacije i aktivacije intracelularnih silaznih onkogenih signala transdukcije (Ras, Raf, MAP-kinaza, JAK-STAT, P13/AKT) što dovodi do proliferacije ćelija angiogeneze i inaktivacije apoptoze. Za OPK sa prekomernom ekspresijom EGFR

karakteristično je da se prekomerna ekspresija EGFR javlja u uznapredovalim stadijumima bolesti, kod loše diferentovanih tumora, da slabo reaguje na hemioterapiju, povećava stepen rezistencije na hemioterapiju, ali je radiosenzitivan (31,34).

Smatra se da se najveći broj genskih alteracija kod planocelularnog karcinoma glave i vrata javlja tokom tranzicije normalne mukoze u premalignu leziju, čak u mnogo većem broju nego iz premaligne lezije u invazivni karcinom.

“Polja kancerizacije” je kao pojam prvi put opisao *Slaughter* 1953.god. kada je pokušao da objasni nastanak multiplih nezavisnih tumora u regiji mukoze glave i vrata. On je postavio teoriju da je multicentrično poreklo tumora posledica postojanja polja kancerizacije na sluznici glave i vrata. “Polja kancerizacije” bi najjednostavnije opisali kao zone na sluznici gornjeg aerodigestivnog trakta koja je dugotrajno izložena karcinogenima što dovodi do genetskih alteracija u tim poljima i razvoja multilokularnih primarnih tumora zbog nezavisnih genetskih alteracija u tim regijama (35). Mnoga istraživanja su kasnije rađena kako bi se potvrdila *Slaughter*-ova teorija (inaktivacija hromozoma X, analiza mikrosatelita, analiza p53) ali je utvrđeno da su najčešće ovi multilokularni tumori klonalno povezani i da nastaju iz zajedničkog pretumorskog progenitora. Takođe je pretpostavljeno da su multipli tumori nastali procesom migracije i transformacije ćelija mukoze gornjeg aerodigestivnog trakta, ili intraepitelnom migracijom ili mikrometastaziranjem putem salive. Ni jedna od ovih hipoteza međutim nije dokazana. Iako nova genetska saznanja u određenoj meri potvrđuju koncept nastanka karcinoma preko “polja kancerizacije” mnoga pitanja su i dalje otvorena (odnos pretumorskih i invazivnih tumorskih lezija u ovim poljima kao i način širenja istih, udaljeni tumori mogu imati gubitak istih alela, a povezani tumori mogu imati različite tipove alela koji nastaju tokom progresije tumora) što ostavlja prostor za dalja istraživanja genetičarima i molekularnim biologima.

Veliki problem predstavlja i razvoj OPK iste lokalizacije nakon tretmana primarnog tumora. *Braakhuis* je predložio klasifikaciju ovih sekundarnih tumora prema stepenu klonalne povezanosti na:

1. “polja lezija” koje imaju monkolonsko poreklo, ali nemaju invazivnu prirodu i ne pokazuju tendenciju metastaziranja
2. “pravi drugi primarni tumor” koji pokazuje različite genetske alteracije u odnosu na primarni tumor

3. “drugo polje tumora” kod lezija koje pokazuju zajedničko genetsko poreklo sa primarnim tumorom, ali se razlikuju u kasnijim stadijumima, pokazuju slične alelske nestabilnosti ali lezije pokazuju različite genotipove u kasnijim stadijumima bolesti (36).

Kod 3-32% pacijenata operisanih od OPK i pored histopatološki negativnih margina javljaju se recidivi tumora. Rađena su različita genetska ispitivanja hirurških margina i utvrđeno je da se kod oko 50% pacijenata sa kompletnom resekcijom tumora u sluznici hirurških margina nalazi p53 mutacija. Međutim, ni jedan klinički ili patološki pokazatelj ne može sa sigurnošću biti prediktor pojave lokalnog recidiva tumora. Jedan od značajnijih faktora je eIF4E koji je faktor inicijacije sinteze protein kod eukariota i povišen je u gotovo svim slučajevima planocelularnog karcinoma glave i vrata. Rađene su različite studije kako se bi se utvrdio značaj prekomerne ekspresije eIF4E proto-onkogeno u hirurškim marginama i utvrđeno je da pacijenti sa eIF4E pozitivnim marginama imaju znatno veću šansu za razvoj recidiva tumora nego pacijenti sa eIF4E negativnim hirurškim marginama. eIF4E se pokazao kao senzitivniji indikator lokalnog recidiva od p53 (37).

Kod OPK je pojava regionalnih metastaza u limfnim čvorovima vrata značajan prognostički faktor. Aktivacija kaskade matriks metaloproteinaza dovodi do degradacije ekstracelularnog matriksa što je ključni molekularni događaj za razvoj metastatske diseminacije.

Dalja genetska istraživanja na polju oralnih planocelularnih karcinoma dovela bi do identifikacije prognostičkih i prediktivnih faktora koji bi unapredili terapiju na molekularnom nivou. Integracija molekularne biologije u onkološku terapiju predstavlja izazove za buduće generacije, kao i dalja istraživanja na polju onkogeneze tumora.

### **1.2.6 Premaligne lezije i stanja s povećanim rizikom nastanka karcinoma oralne regije**

Prekanceroze oralne regije se definišu kao morfološki izmenjeno tkivo oralne sluznice u kojima je veća mogućnost da se razvije karcinom nego na nepromenjenoj sluznici (eritroplakija i leukoplakija), dok su premaligna stanja generalizovana stanja sa povećanim rizikom za razvoj oralnog karcinoma (lichen planus i submukozna fibroza) (38). Radna grupa Svetske zdravstvene organizacije je 2005. godine sve oralne lezije koje imaju predispoziciju maligne transformacije definisala kao “potencijalno maligne poremećaje” u cilju izbegavanja dalje konfuzije oko definicije ovih lezija (39).

**Leukoplakija** je definisana kao beo hiperkeratotični plak ili sloj na sluznici koji se ne može drugačije definisati ni klinički ni histopatološki. Današnja definicija leukoplakije iz 2007.godine navodi da je leukoplakija beli plak na oralnoj sluznici koji isključuje druga poznata stanja i bolesti koja ne nose povećan rizik za razvoj oralnog karcinoma (38,40). Smatra se da je prevalencije leukoplakije 1,1% do 11,7% sa srednjom prevalencom 2,9% (41). Češće se sreće kod ljudi koji imaju manje od 40 godina i javlja se šest puta češće kod pušača nego kod nepušača. Na osnovu kliničkog nalaza leukoplakije delimo na homogene (ravne, nabrane i plavkaste) i nehomogene (verukozna, nodularna, ulcerativna i eritroleukoplakiju) (40). Proliferativna verukozna leukoplakija je poseban tip nehomogene leukoplakije koju je opisao prvi put *Hensen* 1985.godine i karakteriše se multifokalnom prezentacijom, visokim malignim potencijalom i rezistencijom na terapijom (41). Histopatološki razlikujemo displastičnu i nedisplastičnu leukoplakiju. Najčešća lokalizacija oralne leukoplakije je sluznica obraza, vermilion usana, i gingiva. Ukoliko se nalazi na jeziku ili podu usta leukoplakija pokazuje veći maligni potencijal. Smatra se da oko 10-18% svih leukoplakija pređe u oralni karcinom (42). Faktori rizika za malignu transformaciju su: ženski pol, dugo trajanje leukoplakije, nehomogeni tip leukoplakije, lokalizacije na jeziku i podu usta, prisustvo displazije, leukoplakija kod nepušača i ukoliko je veća od 200mm<sup>2</sup>. Kako bi smanjili mogućnost maligne transformacije preporučuje se hirurška ekscizija svake leukoplakije kod koje postoji više od dva faktora rizika za malignu transformaciju.

**Eritroplakija** se definiše kao crveni baršunasti plak na oralnoj mukozi koji se ni klinički ni histopatološki ne može drugačije definisati (43). Klinička slika odgovara ravnoj ili čak udubljenoj eritematoznoj promeni na oralnoj mukozi bez prisustva keratotičnih lezija. Klinički lezije su retko veće od 1,5cm, histopatološki je uvek prisutan umeren ili značajan stepen displazije (44). Stepene maligne transformacije je visok (14-50%). Prevalenca eritroplakija je 0,02-0,83% i češće se javlja kod starijih osoba muškog pola i to na mekom nepcu, podu usta i bukalnoj mukozi (43,44). Etiopatogeneza je nepoznata ali se smatra da žvakanje duvana i prekomerna upotreba alkohola imaju značajnu ulogu u nastanku eritroplakija. U literaturi se navodi i visok stepen p53 mutacije u ovoj oralnoj prekacerozi.

**Oralni lichen planus** predstavlja oralnu manifestaciju hroničnog dermatološkog oboljenja. Lichen planus je prvi put opisan 1869.godine od strane *Erasmus Wilson*-a i predstavlja hronično autoimuno, inflamatorno oboljenje kože, oralne mukoze, genitalne mukoze, skalpa i noktiju čija je prevalenca 0,5-3% (43). Javlja se najčešće kod žena u šestoj deceniji života. Kao etiološki



faktori navode se genetski faktori, stomatološki materijal (amalgam, metal, zlato, kompozitni material), lekovi (antimalarici, kardiološki lekovi, NSAID), infektivni agensi (HSV, EBV, CMV, HSV-6, HCV i HPV), stanja autoimune deficijencije, alergeni iz hrane, stres, loše navike, trauma, dijabetes, hipertenzija, bolesti creva i razni maligniteti (45). Najčešća lokalizacija oralnog *lichen planus*-a (OLP) je dorzum jezika, bukalna mukoza i gingiva. Mogu se javiti sledeći tipovi OLP: papularni, retikularni, oblika plaka, atrofični, erozivni i bulozni. Najčešći je retikularni tip koji se karakteriše belim *Wickham*-ovim strijama. Lezije su obično obostrane, simetrične i asimptomatske. Maligna transformacija se javlja kod 0-10% pacijenata, a naročito je povećan rizik od maligne transformacije kod erozivne i atrofične forme kao i promena na bočnoj strani jezika (45).

**Oralnu submukoznu fibrozu** je prvi put opisao *Schwartz* 1952. godine kao jukstaepitelnu fibrozu oralne duplje sa fibroelastičnim promenama u lamini proprii i atrofijom epitela kao posledicom jukstaepitelne inflamatorne reakcije (46). Najčešće se sreće u Aziji (Indija, Pakistan) kod oba pola podjednako u drugoj i trećoj deceniji života. Etiologija je multifaktorijalna, klinički se na oralnoj mukozni javljaju promene u vidu atrofičkih promena, pigmentnih promena, ulceracija i hiperplazije kao i displazije mukoze dok se submukozno javljaju fibroza, difuzni hronični inflamatorni infiltrat, atrofija malih pljuvačnih žlezda, skeletnih mišića, edem i kongestija (43). Maligno alteriše od 2,4-7,6% slučajeva oralne submukozne fibroze (46).

### 1.2.7 TNM klasifikacija karcinoma oralne regije

TNM klasifikacija malignih tumora je sistem određivanja stadijuma bolesti ili *staging*-a maligniteta koji je razvio prof. *Pierre Denoix* u periodu 1943-1952. godine analizirajući veličinu i proširenost primarnog tumora, prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, kao i prisustvo udaljenih metastaza. Sam sistem je najviše razvijen od strane *Union for International Cancer Control* (UICC) u cilju uspostavljanja konsenzusa i standarda za klasifikaciju malignih tumora kao i *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). UICC i AJCC sistem klasifikacije su usaglašeni 1987. godine kao jedinstven TNM sistem klasifikacije malignih tumora. Ovaj sistem klasifikacije se koristi za *staging* malignih tumora i procenu odgovora na terapiju malignih tumora i procenu preživljavanja. TNM sistem opisuje stadijum malignog tumora alfanumeričkim kodom pri čemu se opisuju tri najznačajnije karakteristike malignih tumora (47):

T (Tx-T4) stadijum opisuje veličinu i proširenost samog tumora

N (Nx-N3) stadijum opisuje broj i veličinu metastatski izmenjenih limfnih čvorova

M (M0-M1) stadijum opisuje prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza.

Pored ove tri najvažnije karakteristike u TNM klasifikaciju se uvrštavaju i sledeće karakteristike tumora:

G (1-4) stepen diferencijacije tumorskih ćelija

S (0-3) nivo serumskih tumor markera

R (0-2) radikalnost hirurške ekscizije tumora

L (0-1) invazija limfnih sudova

V (0-2) invazija vena (mikroskopska, makroskopska)

C (1-5) modifikator pouzdanosti navedenih parametara

Tokom navođenja TNM stadijuma koriste se i sledeći prefiksi kako bi se još preciznije opisao stadijum malignog tumora:

c prefiks označava TNM stadijum određen kliničkim pregledom pacijenta

p prefiks označava TNM stadijum koji se opisuje nakon histopatološkog pregleda preparata

y prefiks označava TNM stadijum nakon hemioterapije, radioterapije ili neoadjuvantne terapije

r prefiks označava TNM stadijum kod rekurentnih malignih tumora

a prefiks determiniše TNM stadijum nakon obdukcije

u prefiks označava TNM stadijum određen ultrazvukom

TNM sistem klasifikacije se danas širom sveta koristi za *staging* većine primarnih solidnih malignih tumora i karcinoma ali se ne može koristiti kod difuznih maligniteta kao što je leukemija, dok je njegova upotreba u *staging*-u difuznih limfoma i ovarijalnih karcinoma takođe veoma ograničena. Potrebno je naglasiti da se ovaj sistem vremenom menjao i usavršavao razvojem tehnologije i novih preciznijih dijagnostičkih metoda kao i novih saznanja o biologiji i lečenju malignih tumora. Do sada je objavljeno 8 revizija TNM klasifikacije malignih tumora AJCC. Od 2018.godine koristi se osma revizija TNM klasifikacije tumora. Različiti tipovi malignih tumora imaju svoje jedinstvene TNM klasifikacije.

TNM klasifikacija oralnih karcinoma prema 8. reviziji AJCC iz 2018.godine podrazumeva sledeće karakteristike (48) :

Primarni tumor (T)

*T<sub>x</sub>* - primarni tumor se ne može proceniti

*Tis - carcinoma in situ*

*T1* - tumor  $\leq 2$ cm u najvećem dijametri sa dubinom invazije  $\leq 5$ mm

*T2* - tumor  $> 2$ cm ali  $\leq 4$ cm u najvećem dijametri sa dubinom invazije  $\leq 10$ mm ili tumor  $\leq 2$ cm sa dubinom invazije  $> 5$ mm i  $\leq 10$ mm

*T3* - tumor  $> 4$ cm u najvećem dijametri ili svaki tumor sa dubinom invazije  $\geq 10$ mm

*T4* - tumor invadira okolne strukture oralne regije

*T4a* - tumor invadira okolne strukture: korteks donje ili gornje vilice, ekstrizičke mišiće jezika (*m.genioglossus*, *m.hyoglossus*, *m.palattoglossus*, *m.styloglossus*), maksilarni sinus ili kožu lica

*T4b* - uznapredovala lokalna bolest sa invazijom mastikatornog prostora, pterigoidnog prostora, baze lobanje i/ili unutrašnje karotidne arterije.

Regionalni limfni čvorovi (N)

*Nx* - ne može se proceniti stanje regionalnih limfnih čvorova

*N0* - nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

*N1* - metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru  $\leq 3$ cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja

*N2* - metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru  $> 3$ cm ali  $\leq 6$ cm u najvećem dijametri ili ipsilateralne multiple metastaze u limfnim čvorovima  $> 6$ cm u najvećem dijametri ili bilateralni ili kontralateralni metastatski izmenjenim limfni čvorovi  $> 6$ cm u najvećem dijametri.

*N2a* - metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru  $> 3$ cm ali  $\leq 6$ cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja ili metastaza u jednom limfnom čvoru  $< 3$ cm sa ektranodalnim širenjem

*N2b* - ipsilateralne multiple metastaze u limfnim čvorovima  $> 6$ cm u najvećem dijamteru bez ektranodalnog širenja

*N2c* - bilateralni ili kontralateralni metastatski izmenjenim limfni čvorovi  $> 6$ cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja

*N3* - metastaza u limfnim čvorovima  $> 6$ cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja ili metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru veća od 3cm sa ektranodalnim širenjem ili multiple ipsilateralne, kontralateralne ili bilateralne metastaze u limfnim čvorovima sa ektranodalnim širenjem ili jedna kontralateralna metastaza u limfnom čvoru manja od 3cm sa ektranodalnim širenjem

*N3a* - metastaza u limfnom čvoru > 6cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja

*N3b* - metastaza u limfnom čvoru > 3cm sa ektranodalnim širenjem, multiple ipsilateralne, kontralateralne i bilateralne metastaze u limfnim čvorovima sa ektranodalnim širenjem ili jedna kontralateralna metastaza u limfnim čvoru manja od 3cm sa ektranodalnim širenjem.

Udaljene metastaze (M)

*M0* - nema udaljenih metastaza

*M1* - prisustvo udaljenih metastaza.

Stadijumi bolesti prema TNM klasifikacije oralnih karcinoma prikazani su u tabeli 1.

**Tabela 1. Stadijumi bolesti prema TNM klasifikaciji oralnog karcinoma**

Stadijum bolesti	T status	N status	M status
<b>Stadijum 0</b>	T is	N0	M0
<b>Stadijum 1</b>	T1	N0	M0
<b>Stadijum 2</b>	T2	N0	M0
<b>Stadijum 3</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadijum 4a</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
<b>Stadijum 4b</b>	bilo koji T status	N3	M0
	T4b	bilo koji N status	M0
<b>Stadijum 4c</b>	bilo koji T status	bilo koji N status	M1

### 1.2.8 Klinička prezentacija karcinoma oralne regije

Ključ uspešnosti lečenja oralnog karcinoma je rano otkrivanje tumora. Oralni pregled sproveden kako od strane stomatologa tako i od strane lekara opšte prakse je značajan za rano otkrivanje karcinoma. Ako se uzme u obzir da je bolest ozbiljna, da je procenat petogodišnjeg preživljavanja značajno veći u ranim stadijumima bolesti, da je lečenje u ranijim stadijumima lakše za pacijenta kao i to da je oralni pregled jednostavna i tehnički nezahtevna metoda može se zaključiti da je sprovođenje godišnjeg oralnog pregleda kod rizičnih grupa od strane stomatologa i lekara opšte prakse opravdano. Sistematski *screening* pregled za oralni karcinom trebao bi obuhvatiti inspekciju i palpaciju vrata, intraoralnog mekog tkiva i periodontalnog tkiva (49). Prisustvo palpabilnih limfnih nodusa, kao i prisustvo promena na oralnoj sluznici su klinički značajni. Rano suspektna lezija odlikuje se promenom boje i teksture sluznice, manja je od 1cm, nije lako palpabilna i ne indurira submukozno tkivo.

*American cancer society* preporučuje za osobe mlađe od 21 do 40 godina oralni pregled jednom u tri godine, a jednom godišnje za osobe starije od 40 godina. Lekar opšte prakse bi u okviru fizikalnog pregleda pacijenta trebao uključiti oralni pregled za rano otkrivanje oralnog karcinoma (49). Pacijenti stariji od 40 godina koji imaju istoriju visokorizičnog ponašanja trebalo bi jednom godišnje da budu pregledani. Lekar opšte prakse i stomatolozi imaju važnu ulogu u edukaciji populacije o faktorima rizika i znacima i simptomima oralnog karcinoma koji podrazumevaju (51):

- Ranicu na sluznici koja ne zarasta duže od 14 dana nakon uklanjanja iritirajućeg faktora
- Crvene ili bele mrlje na gingivama, jeziku, ili podu usta
- Osećaj stranog tela u grlu
- Otežano žvakanje i gutanje, smanjena pokretljivost jezika, otezan govor i trizmus
- Utrnulost jezika ili drugih delova usne šupljine
- Otok u predelu vilice koji otežava nošenje protetske nadoknade
- Klačenje zuba
- *Fetor ex ore*

Svaka sumnjiva lezija mora se bioprirati kako bi se patohistološki potvrdio ili odbacio karcinom. Poslednjih godina se sve više pažnje posvećuje *screening*-u OPK kako bi se identifikovala promena na oralnoj sluznici u najranijem obliku što značajno olakšava lečenje (51). Do sada nije uvedena ni jedna pouzdana *screening* metoda ali se istražuju različite tehnike kako bi se povećala senzitivnost i specifičnost oralnog pregleda. Neke od *screening* metoda koje se ispituju su sledeće:

1. Toluidin plavo je metahromatska vitalna boja koja se vezuje za nukleusa se visokim DNA ili RNA sadržajem kao što je u slučaju kod prekancerozna ili kanceroznih lezija. Bojenje toluidin plavim se koristi kao dopuna oralnom pregledu a senzitivnost za karcinom je u literaturi opisana od 80 do 100% (52,53). Nedostatak specifičnosti ove metode (54%) dovodi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza što je i razlog što se ova tehnika ne koristi samostalno u *screening*-u oralnog karcinoma (53). Potencijalno suspektne lezije se markiraju plavom bojom. Toluidin plava ima veliku senzitivnost za detekciju *carcinoma in situ* (CIS) kod rizične populacije (96,7%), ali se lažno pozitivni rezultati javljaju u 8-10% i povezani su sa keratotičkim lezijama, hroničnim ulceroznim lezijama i laceracijama (54).
2. *Brush* biopsija oralne sluznice je prvi put opisana u *screeningu* oralnog karcinoma 1999. godine. Procedura je relativno jednostavna, rezultati se očitavaju kao: pozitivni, negativni i atipični (55). Kod ove tehnike se uklanja ceo transepitelni sloj za citološko ispitivanje. Tehnika se sastoji u struganju mukoze (rotacijom četkice 5-15 puta pod pritiskom) a potom se materijal ispituje patolog (ispituju se tkivni molekularni markeri, DNA citometrija, citomorfometrija i imunohistohemijska analiza) (56).
3. Fluoroskopska vizualizacija (*VELscope*) i druge optičke metode su metode u fazi ispitivanja. Interakcijom svetlosti i tkiva mogu se istaći promene u strukturi tkiva i metabolizmu tkiva (57). *ViziLite* sistem se koristi za ranu detekciju mukoznih lezija. Nakon ispiranja usta 1% sirćetnom kiselinom posmatra se sluznica pod hemiluminiscentnim svetlom. Tkivo ima sposobnost fluorescencije zbog prisustva fluorescentnih hromofora (fluorofora) u ćeliji (58). Fluorescencija kod OPK se može detektovati komercijalnim tehnikama od kojih jedino direktna vizualizacija *VELscop* aparatom pokazuje ohrabljujuće rezultate (57,58). Ukoliko postoji na mestu pregleda abnormalno tkivo javlja se karakteristična promena boje fluorescencije koja se može

vizuelno interpretirati (normalna mukoza se prikazuje kao svetlo zelena, abnormalna mukoza se prikazuje kao tamno zelena).

4. Analizom pljuvačke mogu se naći genetske alteracije u oralnom epitelu u eksfolijativnim ćelijama u salivi (povećan nivo promotora hipermetilacije kao i povećan salivarni nivo *Capnotocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* i *Streptococcus mitis*) međutim ova metoda nije pokazala zadovoljavajući stepen senzitivnosti (57).

Planocelularni karcinom oralne regije nije teško dijagnostikovati kada postane simptomatski. Bolesnik se žali na bol, krvavljenje, otalgiju, otežano gutanje, smanjene pokretljivosti jezika, pečenje, krvarenje, prisustvo rane u ustima koja ne zarasta, prisustvo ekstrakcione rane koja ne zarasta, rasklimanost zuba, ispad kranijalnih živaca itd. Neretko je prvi simptom pojava regionalnih metastaza (pojava uvećanih limfnih čvorova vrata) jer bolesnik ne primećuje ili ignoriše oralnu simptomatologiju. Simptomatologija zavisi takođe i od anatomske lokalizacije tumora: otežan govor i otežana pokretljivost jezika (*Sebil-ov* znak) se javljaju kod karcinoma jezika usled infiltracije intrizičkih mišića jezika tumorom, rasklimani zubi se javljaju kao simptom karcinoma gingive donje i gornje vilice kao i kod uznapredovalog karcinoma poda usta sa infiltracijom donje vilice, trizmus se najčešće javlja kod karcinoma retromolarne regije zbog infiltracije pterigoidne muskulature. Najčešće se prezentuje ulceracijom sa okolnom tumorskom induracijom koja je bolna na dodir i krvari iako se može prezentovati i endofitičnom infiltracijom sa mnogo većom infiltracijskom komponentom nego što je promena na sluznici (*iceberg* fenomen) (50). U 90% slučajeva OPK se javlja u pljuvačnom bazenu potkovičastog oblika (ventralnoj strani i lateralnom rubu jezika, sublingvalnom i retromolarnom području) koje čini oko 20% ukupne površine oralne mukoze i to zbog produženog delovanja pljuvačke sa kancerogenima na ovu sluznicu (49). Oralni karcinom se može javiti u tri kliničke forme: ulcerozna, egzofitična i infiltrativna forma (pored ovih opisane su još i verukozna forma i bazaloidni planocelularni karcinom koje su veoma retke forme OPK) (49).

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike i pregleda pacijenta. Klinički pregled mora obuhvatati kompletan pregled sluznice usne duplje, palpaciju muskulature jezika, poda usta, obraza, palpaciju salivarnih žlezda i regionalnih limfnih žlezda na vratu.

Konačna dijagnoza tumora postavlja se patohistološkom analizom materijala dobijenog biopsijom koja predstavlja zlatni standard. Biopsija može biti *punch* biopsija, inciziona ili eksciziona biopsija za male lezije. Bioprirano tkivo mora biti uzeto sa reprezentativnog dela

tumora, ukoliko je tumor velik predlaže se uzimanje nekoliko uzoraka tkiva kako bi se izbegli lažno negativni rezultati (59).

### **1.2.9 Putevi metastaziranja karcinoma oralne regije**

Napredak u hirurškom lečenju oralnog karcinoma i uvođenja novih tehnika rekonstrukcije defekta kako bi se poboljšao život pacijenata obolelih od ovog karcinoma, kao i uvođenje novih onkoloških tretmana nije dovelo do poboljšanja petogodišnjeg preživljavanja pacijenata obolelih od ovog OPK za proteklih 50 godina (60). Najznačajniju ulogu u ovako lošem procentu petogodišnjeg preživljavanja imaju visok procenat lokalnih i udaljenih metastaza.

Po definiciji metastaza predstavlja širenje bolesti iz jednog u drugi organ pri čemu oni nisu povezani krvnim i limfnim putem ili seroznim površinama (61). Sam razvoj metastaze malignog tumora je složen proces u kom različiti geni i proizvodi različitih gena imaju značajnu ulogu. Kod limfogenih metastaza nekoliko različitih proteina ima značajnu ulogu u procesu angiogeneze i limfogeneze i predstavljaju promotore limfogene metastaze. Da bi došlo do pojave regionalne metastaze potrebno je da tumorske ćelije prodru u male krvne sudove kako bi pronašle put do limfnih sudova koje učestvuju u limfnoj drenaži tumora, i migrirale u regionalne limfne čvorove u kojima formiraju fokuse mikrometastaza (62). U slučaju udaljenih metastaza angiogeneza, tumorska invazija lokalne strome i vaskularnog sistema, cirkulacija tumorskih ćelija, zaustavljanje tumorskih ćelija u određeni organ i formiranje kolonija u sekundarnom organu imaju najznačajniju ulogu. Preduslov za razvoj udaljenih metastaza je tumorska invazija lokalne strome i vaskularnog sistema za čiju pojavu je značajna tumorska invazija bazalne membrane, degradacija komponenti ekstracelularnog matriksa, stromalna migracija malignih ćelija i invazija tumorskih ćelija u okolne krvne i limfne sudove (63). Različite studije su pokazale da ove diseminovane maligne ćelije menjaju okolnu stromu nove metastatske mikrosredine tako da ona u potpunosti odgovara stromi mikrosredine primarnog tumora u kojoj je tumor rastao.

Razvoj metastaza je povezan sa velikim brojem različitih molekula koji učestvuju u ćelijskoj adheziji, migraciji i invaziji. Angiogeneza je jedan od najznačajnijih procesa važnih za razvoj tumora, u regulaciji angiogeneze učestvuju različiti genski produkti. Kompleksni odnosi između pozitivnih i negativnih regulatora ovih procesa utiču na stepen neovaskularizacije tumora, a smatra se i da limfogeni faktori imaju značajnu ulogu u procesu metastaziranja. Najznačajniji



faktori koji utiču na proces metastaziranja su: vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), matriks metaloproteinaza (MMP), endostatin, E-kadherin, aktivator plazminogena i dr.(64).

Ključnu ulogu u procesu angiogeneze ima **vaskularni endotelni faktor rasta**. Tumorske ćelije u cirkulaciju ulaze penetracijom kroz kapilare koji imaju fragmentiranu bazalnu membranu. Vaskularni endotelni faktor rasta je visoko potentan angiogenetski agens koji dovodi do povećanja permeabilnosti krvnih sudova i povećava rast, proliferaciju, migraciju i diferencijaciju endotelnih ćelija (62,64). Ovaj faktor promoviše angiogenezu kod različitih tipova tumora. Kod oralnog planocelularnog karcinoma prisustvo ovog faktora je povezano sa lošom prognozom (65,66,67).

**Matriks metaloproteinaze** su grupa proteina koji predstavljaju pozitivan regulator metastaziranja, imaju sposobnost razgrađivanja vezivnog tkiva (bazalna membrana) što predstavlja značajan korak u započinjanju procesa metastaziranja. Kako bi probio bazalnu membranu i invadirao okolnu stromu tumor mora proizvoditi enzime koji mogu razgraditi ekstracelularni matriks (64). Matriks metaloproteinaze predstavljaju proteolitičke enzime za čiju funkciju je neophodno postojanje  $Zn^{2+}$  kao katalizatora i aktivatora plazminogena. MMP-2 i MMP-9 su najznačajniji predstavnici ove grupe i imaju sposobnost razgrađivanja vezivnog tkiva, bazalne membrane i kolagena što je najznačajniji događaj u procesu tumorske invazije i metastaziranja. Kod oralnog planocelularnog karcinoma aktivacija MMP-2 je značajnija od aktivacije MMP-9, i povišena vrednost ove metaloproteinaze je povezana sa pojavom metastaza u limfnim čvorovima. Smatra se da je MMP-2 selektivniji molekularni prognostički marker od MMP-9 (65,66,67).

**Endostatin** je protein koji poseduje specifičnu inhibitornu funkciju na proliferaciju endotelnih ćelija u novoformiranim krvnim sudovima i predstavlja najznačajniji negativni regulatorni protein angiogeneze. Smatra se da je nivo endostatina u plazmi kod pacijenata sa oralnim planocelularnim karcinomom povezana sa histološkim stepenom, recidivima i stepenom preživljavanja (62,64). Nivo endostatina je niži kod pacijenata sa multiplim metastazama u limfnim čvorovima u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo metastaza u limfnim čvorovima. Smatra se da je razlika u nivou endostatina kod ove dve grupe povezano sa nivoom kolagena tip XVIII (smanjena ekspresija endostatina je posledica produkcije prekusora kolagena tip XVIII) (65,66,67).

**E-kadherin** je pozitivan regulator metastaze i promoviše ćelijsku adheziju. Niska ekspresija ovog faktora je povezana sa kasnim cervikalnim metastazama kod oralnog planocelularnog karcinoma (66,67).

**Aktivator plazminogena** je neutralni protein koji ima ulogu u sintezi plazmina iz plazminogena. **Plazmin** je fibrinolitički enzim koji dovodi do razgrađivanja laminina i kolagena tip IV (65,66,67).

Sa evolutivne tačke gledišta, oralni planocelularni karcinom prolazi kroz nekoliko faza: karcinoma *in situ*, mikroinvazivni karcinom, invazivni karcinom sa invazijom strome, invazivni karcinom sa limfogenim metastazama. Značajan momenat u prelasku preinvazivnog u invazivni karcinom je proboj bazalne membrane. Povećanje degradacije bazalne membrane je povezano sa povećanjem invazivnosti i metastatskog potencijala primarnog tumora (66,67). Promene u adherenciji tumorskih ćelija može olakšati invaziju, metastaziranje i neovaskularizaciju. Invazija okolnog tkiva i regionalno i udaljeno metastaziranje je osnovna karakteristika malignih tumora. Gubitak adhezije tumorskih ćelija i produkcija enzima i medijatora koji olakšavaju invaziju tumorskih ćelija epitelijalnih tumora u vezivno tkivo su izuzetno značajni za inicijaciju ovih procesa. Razvoj invazivnog karcinoma je povezan sa fokalnim razgrađivanjem bazalne membrane i ekstracelularnog matriksa, i odvajanjem i migracijom tumorskih ćelija u submukozno vezivno tkivo (64).

Angiogeneza predstavlja značajan proces koji determiniše rast tumora. Prvi je na značaj angiogeneze ukazao *Folkman* 1972.godine, postavivši hipotezu da je rast tumora zavisao od angiogeneze. Tumor se u „prevaskularnoj“ fazi karakteriše linearnim rastom, odsustvom intratumoralnih krvnih sudova i volumenom manjim od 1mm<sup>3</sup>. Kada tumor jednom postane vaskularizovan, dotok hranjivih materija i metabolička razmena sa domaćinom postaje izraženija i dolazi do rasta tumora i promene samih karakteristika tumora. U „vaskularnoj“ fazi tumor poseduje izraženu intratumoralnu kapilarnu mrežu, ima volumen veći od 1mm<sup>3</sup> i ima izražen eksponencijalni rast. Rast tumora dovodi do povećanja potrebe tumora za nutrijensima i kiseonikom što dovodi do stvaranja novih krvnih sudova. Povećanje tumora preko 0,5cm prevazilazi mogućnost difuzije kiseonika iz postojećih krvnih sudova i zahteva stvaranje novih krvnih sudova (67,68). Proces stvaranja novih krvnih sudova u tumoru zove se neoangiogeneza. Angiogeneza je kontrolisana vaskularnim endotelijalnim faktorom rasta i korelira sa progresijom tumora i pojavom metastaza (68). Neovaskularizacija i angiogeneza su procesi koji predstavljaju deo organogeneze, reprodukcije, zarastanja rana i u ovim procesima su autoreglativni.

Patološka angiogeneza nije samoograničavajuća i nastaje zbog promena u autoregulatornim mehanizmima. Sposobnost tumora da stimuliše angiogenezu direktno određuje sposobnost metastaziranja tumora. Veličina tumora je limitirana difuzijom nutritivnih materija iz postojećih krvnih sudova. Uključivanjem krvnih sudova domaćina u intratumoralnu cirkulaciju tumor pokušava da zaobiđe ovo ograničenje.

Prisustvo intratumoralne limfangiogeneze je takođe važan prognostički faktor kod pacijenata bez regionalnih limfnih metastaza. Različite studije ukazuju na značaj dubine invazije tumora i prisustva intratumorske limfangiogeneze u predviđanju recidiva i preživljavanja kod oralnog karcinoma (69). Dubina invazije tumora determiniše blizinu tumora limfnim i krvnim sudovima i olakšava tumoru dalje širenje. Kod oralnog planocelularnog karcinoma metastaziranje je u većini slučajeva limfogeno i kod prisustva limfogenih metastaza se mogu naći dilatacije limfnih sudova (69,70). Uloga intratumoralne limfangiogeneze u progresiji oralnog planocelularnog karcinoma međutim još uvek nije dovoljno ispitana.

Neoangiogeneza i rast tumora je povezana sa povećanjem inflamatornih ćelija i proliferacijom fibrozne strome. Promotori rasta tumora i metastaziranja su granulociti domaćina koji oslobađaju faktore rasta i proteinaze koje stimulišu rast tumora (65,70). Oralni planocelularni karcinom indukuje proliferaciju stromalnih fibroblasta. Metastaziranje podrazumeva naseljavanje ćelija tumora u drugom organu i stvaranje novih krvnih sudova. Predilekciona mesta za razvoj metastaza kod oralnog planocelularnog karcinoma su limfni čvorovi vrata, pluća, jetra i kosti.

Metastaziranje je rezultat disbalansa između faktora koji favorizuju i koji koče stvaranje sekundarnog tumora (71). Metastaziranje se odvija kroz nekoliko faza:

1. Razvoj primarnog tumora kod genetski podložnog domaćina
2. Promocija i progresija malignih ćelija i genskih mutacija koji dovode do klonske ekspanzije
3. Nekonrolisane proliferacije klonova malignih ćelija zbog delovanja autokrinih faktora rasta i receptora faktora rasta (71).

Rizik od širenja tumora je povezan sa lokalizacijom primarnog tumora, lokalnim i regionalnim širenjem tumora i fenotipom tumora. Sposobnost tumora da aktivira onkogene, deaktivira tumor supresor gene, prezentuje adhezivne molekule i sintetiše autokrine i parakrine faktore rasta, proteaze i imunosupresivne citokine favorizuje razvoj metastaza (72,73).

Aktiviranje tumor supresor i antimetastatskih gena, jačanje imunološkog odgovora domaćina i sinteza inhibitora proteinaza i angiogeneze inhibira stvaranje metastaza. Razvoj regionalnih i udaljenih metastaza počinje inicijacijom primarnog tumora i završava se formiranjem metastatskih klonova. Tumorska invazija podrazumeva pripajanje tumora za bazalnu membranu, razgradnju komponenti ekstracelularnog matriksa i migraciju malignih ćelija u okolnu stromu (72,73). Udaljene metastaze se razvijaju ili mehaničkom impakcijom tumorskih ćelija ili pripajanjem za površinu endotelnih ćelija. Mehanička impakcija tumora (tumorska embolizacija) nastaje kada se prečnik embolusa (koji čine tumorske ćelije, limfociti, trombociti) približi dijametru krvnih sudova, tumor adherira za površinu endotelnih ćelija i počinje da raste (73,74). Drugi mehanizam podrazumeva pripajanje pojedinačne tumorske ćelije za ekspaniranu bazalnu membranu na subendotelijalnoj strani kapilanog lumena. *Fidler* je opisao mehanizam stvaranja udaljenih metastaza u određenim organima kroz teoriju o „semenu i tlu“, što podrazumeva da tumor ima sposobnost da metastazira u sve organe podjednako ali se javljaju metastaze samo u organima koji obezbeđuju odgovarajuće faktore rasta („tlo“), tumorske ćelije koje cirkulišu imaju receptore samo za specifične endotelne ćelije ciljanih organa („seme“), cirkulišuće tumorske ćelije imaju receptore za specifične hemotaksične faktore koje proizvode ciljani organi (74).

*Lindberg* je 1972.god. prvi postavio teoriju da je lokalizacija regionalnih cervikalnih metastaza kod karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta povezana sa lokalizacijom primarnog tumora. Pokazao je takođe da je kod tumora pokretnog dela jezika, poda usta, retromolarne regije i mekog nepca incidenca cervikalnih metastaza povezana sa veličinom primarnog tumora, dok kod karcinoma tonzilarne regije, korena jezika, supraglotičnog larinksa i hipofarinksa to nije slučaj. Kod oralnog planocelularnog karcinoma najčešće se metastaze javljaju u ipsilateralnim regijama vrata i to u I, II i III regiji (75,76,77). *Linberg* je pokazao da se može predvideti regija gde će oralni planocelularni karcinom metastazirati (tako se zna da karcinom pokretnog dela jezika metastazira u regijama I-III retko IV i V).

Do sada su načinjena različita ispitivanja povezanosti određenih kliničkopatoloških faktora na pojavu metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima, pa je naglašeno da veličina tumora, dubina invazije tumora, stepen diferencijacije tumora, način invazije, mikrovaskularna invazija i histološki stepen maligniteta mogu imati uticaj na razvoj cervikalnih metastaza. Prisustvo cervikalnih metastaza je glavni prognostički faktor kod oralnog planocelularnog karcinoma.

Ukoliko je pN takav da postoji više od tri metastatski izmenjena limfna čvora i ekstrakapsularno širenje rizik za pojavu recidiva bolesti je visok (78,79).

Kod 50% pacijenata sa oralnim planocelularnim karcinomom u momentu otkrivanja bolesti su prisutne cervikalne limfnodusne metastaze. Kliničkim pregledom i palpacijom je teško dijagnostikovati ove metastaze u početnom stadijumu. Različite radiološke metode danas imaju značajnu ulogu u *staging*-u oralnog planocelularnog karcinoma (80,81).

Ultrazvuk (UZ) je radiološka tehnika kojom se mogu dijagnostikovati promene u veličini, marginama i ultrazvučnim karakteristikama limfnih čvorova. Međutim, senzitivnost ove metode je veoma niska. Danas se UZ u dijagnostici cervikalnih metastaza najčešće koristi u kombinaciji sa aspiracionom biopsijom (FNAB) suspektnog limfnog čvora (80).

Kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (MRI) su danas standardne radiološke metode u *staging*-u oralnog planocelularnog karcinoma. Na osnovu ovih dijagnostičkih metoda dobijamo informacije o veličini tumora, stanju neurovaskularne peteljke, kao i da li postoji infiltracija karotidnih arterija i jugularnih vena, pterigoidnih mišića i donje vilice, što nam je značajno kako za *staging* tako i za planiranje daljeg lečenja. Takođe dobijamo informacije o stanju regionalnih limfnih čvorova, prisustvu ekstrakapsularne diseminacije, nekroze u limfnom čvoru kao i konglomeraciji limfnih nodusa. Veličina limfnog nodusa je značajan indikator prisustva metastaza. Uopšteno možemo reći da ukoliko je manji aksijalni dijametar subdigastričnih limfnih čvorova  $\geq 15\text{mm}$ , submandibularnih  $\geq 12\text{mm}$  i ostalih cervikalnih  $\geq 10\text{mm}$  suspektno je prisustvo metastaza u njima. Veličina limfnog čvora nije patognomoničan indikator za određivanje metastaza u limfnim čvorovima. Ove tehnike omogućavaju odličnu vizualizaciju ovih anatomskih regija ali ne daju značajne informacije o biologiji limfnih čvorova (80).

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je tehnika koja daje obećavajuće rezultate u dijagnostici okultnih i mikrometastaza obzirom da je po nekim istraživanjima procenat dijagnostikovanih metastaza manjih od 1cm ovom tehnikom oko 70% (82).

I dalje je otvoreno pitanje postavljanja dijagnoze N0 statusa na limfnim čvorovima vrata. Ova dijagnoza se može postaviti na osnovu kliničkog pregleda što je naravno nepouzdan metod. Danas se za dijagnostikovanje N0 statusa na limfnim čvorovima vrata koriste standardne radiološke metode (UZ, CT, MRI, PET scan) ali se može koristiti i limfoscintigrafija i određivanje i biopsija sentinel limfnog čvora uz detekciju ručnom gama kamerom ili aplikacija kontrastne boje kao i disekcija vrata (80). Limfoscintigrafija i biopsija sentinel limfnog čvora se

još uvek ne koriste rutinski kod OPK. Na osmom internacionalnom simpozijumu posvećenom biopsiji sentinel limfnog čvora kod oralnog karcinoma održanom 2018. godine u Londonu multidisciplinarnim pristupom postignut je konsenzus o indikacijama za biopsiju sentinel limfnog čvora kod OPK. Konsenzus grupa indikuje obavezan radiološki pregled (UZ, CT ili MRI) vrata preoperativno kako bi se izbegla intervencija kod jasno pozitivnog vrata. Naglašeno je takođe da biopsija limfnog čvora čuvara nije alternativa elektivnoj disekciji vrata, već predstavlja dijagnostičku metodu kojom se vrši *staging* limfnih čvorova vrata i ukoliko je bioprirani limfni čvor pozitivan potrebno je sprovesti dalje hirurško lečenje u vidu disekcije vrata. Biopsija limfnog čvora stražara se preporučuje kod T1 i T2 tumora, ali uvođenjem dubine invazije tumora u TNM klasifikaciju postavlja se pitanje da li i ona može predstavljati indikaciju sa biopsiju sentinel limfnog čvora (81). Za sada se smatra da dubina invazije tumora sama po sebi ne može biti kriterijum za indikaciju za biopsiju sentinel limfnog čvora. Kao radionuklid kod biopsije sentinel limfnog čvora glave i vrata koristi se tehnicijum-99m a od vitalnih boja najčešće indocijanin zelena. U slučaju postojanja pozitivnog sentinel limfnog čvora kod OPK indikovana je disekcija vrata, dok se u slučaju negativnog sentinel limfnog čvora predlaže dalje UZ praćenje bolesnika svaka tri meseca bar dve godine (81). Poslednjih godina se uvode inovacije u samu tehniku biopsije limfnog čvora stražara koje podrazumevaju intraoperativnu dijagnozu metastaza, biopsiju sentinel limfnog čvora navigacionim sistemima, biopsiju limfnog čvora stražara na kontralateralnoj strani vrata kod bolesnika sa velikim primarnim tumorom i N+ statusom na ipsilateralnoj strani vrata, kao i upotreba biopsije limfnog čvora stražara kod drugih tumora glave i vrata (nemelanocitnih tumora kože, pljuvačnih žlezda, larinksa, orofarinksa i tireoidne žlezde) (80). Biopsija sentinel limfnog čvora je tehnika koja uz jasno definisane indikacije može postati standardna procedura u lečenju malignih tumora glave i vrata.

Udaljene metastaze se definišu kao širenje tumora sa primarne lokalizacije na druge organske sisteme. Razvoj udaljenih metastaza je izuzetno teško predvideti. Kod oralnog planocelularnog karcinoma hematogene udaljene metastaze se najčešće javljaju u plućima (58%), kostima (22%-kičmeni pršljenovi, rebra i lobanja) i jetri (82). Klinički T stadijum, N stadijum, lokalizacija tumora, debljina tumora, diferencijacija, put invazije, hematogena i limfogeno invazija, perineuralna invazija, invazija kosti i hrskavice, i status regionalnih limfnih čvorova su značajni za nastanak udaljenih metastaza. Incidenca udaljenih metastaza je povezana sa kliničkim stadijumom tumora, sa naročitim povećanjem incidence kod pacijenata sa nodalnim metastazama. Povećana incidenca udaljenih metastaza se naročito javlja kod pacijenata sa N3

stadijumom i izraženom vaskularnom i limfogenom invazijom kao i ekstrakapsularnim širenjem tumora.

Neregionalna limfnodusna diseminacija se kod oralnog planocelularnog karcinoma definiše kao udaljena metastaza pri čemu prisustvo metastaski izmenjenih limfnih čvorova u gornjem medijastinumu i aksilama može biti deo regionalne diseminacije tumora. Objašnjene postojanja ovih lokalizacija metastaza se može tražiti u retrogradnoj diseminaciji tumora zbog blokade limfnog sistema, diseminaciju tumora nakon recidiva u oralnoj regiji, hematogenoj diseminaciji i metastazama iz sekundarnog tumora (83).

Za dijagnozu udaljenih metastaza koriste se standardne radiološke tehnike:

1. Radiografija (RTG) pluća
2. CT, MRI i PET
3. UZ i UZ vođena aspiraciona biopsija

kao i različiti endoskopski pregledi, i histološka i citološka ispitivanja. Kod rizičnih bolesnika obolelih od oralnog planocelularnog karcinoma se rutinski sprovodi *screening* u cilju ranog otkrivanja udaljenih metastaza obzirom da su one često asimptomatske (84).

### 1.2.10 Hirurško lečenje karcinoma oralne regije

Terapija patohistološki dokazanog oralnog karcinoma zahteva multidisciplinarni pristup i podrazumeva hirurško lečenje, radioterapiju i hemoterapiju. Kamen temeljac lečenja oralnog karcinoma je hirurško lečenje koje podrazumeva ablativno i rekonstruktivno hirurško lečenje. Prilikom planiranja hirurškog lečenja pacijenata sa oralnim karcinomom mora se obratiti pažnja i na potencijalne komplikacije: starost pacijenta nije povezana sa povećanim komplikacijama ali komorbiditet jeste (85). Pored ovih faktora i na sledeće faktore se mora skrenuti pažnja prilikom planiranja operativnog zahvata:

1. Disajni put
2. Perioperativna upotreba antibiotika
3. Alkoholna apstinencija
4. Duboka venska tromboza
5. Nadoknada tečnosti

6. Potreba za transfuzijom

7. Nutricija

Osnovni princip ablativne hirurgije kod oralnog karcinoma je resekcija primarnog tumora sa najmanje 1cm negativnim hirurškim marginama. Ukoliko je tumor ograničen samo na usnu duplju, bez klinički i radiološki evidentnih regionalnih metastaza (N0) a veličina tumora je T1, T2 intraoralna resekcija tumora je metoda izbora uz redovno praćenje pacijenata obzirom da se mogu razviti regionalne metastaze koje su u trenutku operacije bile klinički okultne (85,86).

Blok resekcija podrazumeva resekciju tumora u usnoj šupljini u kontinuitetu sa disekatom vrata. U kliničkoj praksi ovu operaciju nazivamo *commando* operacija ili *composite resection* (85). Sam naziv ima istorijski interesantnu pozadinu, potiče iz II svetskog rata. Hirurzi bolnice *Memorial Sloan Kettering Centre* su ovu operaciju nazvali tako jer se tumoru pristupa sa dve strane (kroz vrat i usta) što su poistovetili sa akcijom iskrcavanja komandosa na Normandiju kada su saveznici neprijatelja opkolili sa dve strane. Blok resekcija je tehnika izbora u sledećim slučajevima:

1. Ukoliko je tumor T3 ili T4 te je pristup kroz vrat adekvatan za ablaciju tumora a nema evidentnih regionalnih cervikalnih metastaza te se uz ablaciju tumora radi elektivna disekcija vrata
2. Ukoliko nema regionalnih metastaza na vratu a pristup kroz vrat se koristi za resekciju ili rekonstrukciju primarnog tumora kada se takođe radi elektivna disekcija vrata
3. U slučaju postojanja evidentnih regionalnih metastaza na vratu kada se radi terapijska disekcija vrata.

Hirurška tehnika blok disekcije i resekcije OPK podrazumeva:

1. *Pull through* tehniku ukoliko je tumor udaljen više od 1cm od donje vilice te se mandibula ne mora resecirati (86).
2. Labiomandibulotomiju ili mandibularni *swing* gde se incizija pravi kroz bradu i donju usnu (može biti medijalna, paramedijalna i lateralna), uvek se osteotomira mandibula čime se otvara put za pristup tumoru, naročito tumorima u zadnjem delu usne šupljine. Nakon ablacije tumora načini se osteosinteza donje vilice a usna se ušiva po slojevima (87.88).
3. Segmentna resekcija donje vilice u bloku sa disekatom vrata podrazumeva resekciju određenih delova donje vilice u slučajevima kada je tumor na rastojanju od donje vilice



manjem od 1cm, u bloku zajedno sa disekatom vrata. Moguća je i marginalna resekcija donje vilice u predelu gornje ivice kod tumora koji su blizu kosti ali ne postoji invazija kosti ili kod tumora kod kojih postoji samo kortikalna invazija, pri čemu se ovom tehnikom čuva kontinuitet donje vilice. Marginalna resekcija je moguća kod vilica koje nisu bezube i atrofične, a ovom tehnikom se omogućava dobar funkcionalni i estetski efekat (85,86).

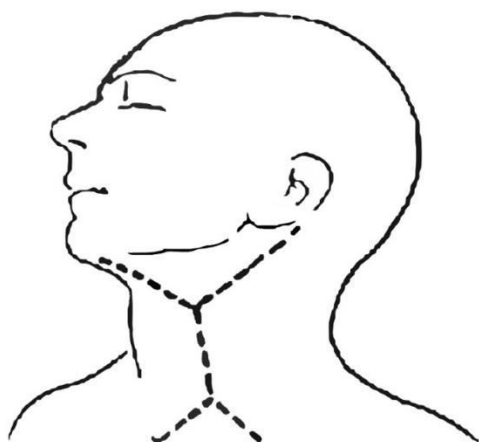
Procena infiltracije kosti tumor se sprovodi na osnovu preoperativnog CT pregleda. Ukoliko se radiološki i klinički ne uočava infiltracija kosti ne mora se raditi resekcija donje vilice. Ukoliko je tumor na rastojanju manjem od 1cm od donje vilice ili postoji samo lokalizovana kortikalna invazija jednog korteksa može se raditi marginalna resekcija vilice a ukoliko postoji evidentna radiološka i klinička infiltracija donje vilice tumorom može se raditi segmentna resekcija do makroskopski zdravog tkiva uz očuvanje dovoljno zdrave kosti kako bi se planirala dalja rekonstrukcija vilice radi postizanja funkcionalnih i estetskih rezultata.

Maligni tumori glave i vrata najčešće metastaziraju u cervikalne limfne čvorove. U glavi i vratu smešteno je oko 300 limfnih čvorova što čini 30% svih limfnih čvorova u telu. Hirurška procedura kojom se masno i vezivno tkivo vrata zajedno sa limfnim čvorovima određenog kompartimenta vrata uklanja naziva se disekcija vrata. Disekcije vrata se najčešće izvode kod karcinoma oralne regije, orofaringealne i nazofaringealne regije ali i kod maligniteta kože glave i vrata, štitaste žlezde i pljuvačnih žlezda.

Hirurško lečenje malignih tumora vrata je opisano još u ranom 19. veku i prisustvo cervikalnih metastaza kod pacijenata tada je poistovećivano sa inkurabilnošću i visokim mortalitetom. Još je *Maximilian von Chelius* 1847.godine primetio da „kada se jednom tumor u ustima proširi na submandibularnu žlezdu nije moguće potpuno uklanjanje bolesti“ (89). Već tada su hirurzi i lekari shvatali da se mora razviti novi, moderan koncept lečenja cervikalnih metastaza. *Virchow*-ova „celularna teorija“ početkom 19. veka dovela je i do promene hirurških stavova kod lečenja cervikalnih tumora. *John Collins Warren* je 1846. godine izveo eksciziju cervikalnog tumora pod opštom anestezijom (što svakako predstavlja i početak razvoja opšte anestezije koja dozvoljava duže i ekstenzivnije operacije, obezbeđuje hemodinamsku kontrolu i veći komfor za pacijenta) (89). U 19. veku počinje i veće interesovanje i prepoznavanje značaja onkologije glave i vrata. Zapaža se da se kod tumora gornjeg aerodigestivnog trakta javljaju tumori na vratu koji predstavljaju limfatično širenje primarne bolesti. Krajem 19. veka opisana je i prva disekcija vrata, pri čemu je još uvek kontraverzno ko je izveo ovu operaciju. *Rinaldo* je

2007. godine istakao značaj četiri velika hirurga 19. veka u pokušaju *en block* disekcije vrata kod cervikalnih metastaza: *Kocher-a*, *Billroth-a*, *von Langenbeck-a* i *Volkman-a* (89,90,91). Oni su stručnoj javnosti predstavljali pojedinačne ili male serije slučaja disekcija vrata sa ili bez udruženog primarnog tumora, sa veoma lošim prognozama po pacijenta.

*Emil Theodor Kocher* je 1880 opisao danas dobro poznatu „Y“ inciziju ( duž prednje ivice sternokleidomastoidnog mišića od vrha mastoidnog nastavka do klavikule sa kratkom ekstenzijom koja omogućava ekspoziciju submandibularnog trougla) koju je koristio za uklanjanje submandibularne žlezde i limfatika gornjih spratova vrata zajedno sa uklanjanjem tumora poda usta i jezika transcervikalnim pristupom (90,91)



**Slika 2. Kocher-ova „Y“ incizija**

Izraz „*Kocher-ova incizija*“ (slika 3.) je prvi put koristio *Henry Butlin* 1885.godine u radu u kom je predstavio seriju slučajeva hirurškog lečenja karcinoma jezika, kada je zaključio da su bolesnici kojima je su resecirani submandibularni limfni čvorovi imali bolju prognozu od pacijenata kod kojih nije načinjena resekcija limfnih čvorova. U ovom radu koristi prvi put izraz „profilaktička“ resekcija submandibularnih limfnih čvorova vrata koju preporučuje kod svih slučajeva karcinoma jezika. *Butlin* je tako prvi postavio pitanje koje muči sve hirurge koji se bave onkohirurgijom glave i vrata a tiče se tretmana klinički negativnog vrata.

Poljski hirurg *Jawdyski* je 1888.godine prvi izveo radikalnu disekciju vrata koja je podrazumevala evakuaciju svih limfnih čvorova vrata od mandibule do sternuma, untrašnje jugularne vene, sternokleidomastoidnog mišića i XI kranijalnog nerva (93,94). U operaciji koju

je opisao *Jawdyski* načinjeno je i ligiranje spoljašnje karotidne arterije pošto je bila infiltrisana tumorom.

Početakom 20.veka *George Crile* je publikovao seriju slučajeva „cervikalne limfadenektomije“ koja je izvođena u cilju lečenja limfatičkog širenja maligniteta glave i vrata. Svoja iskustva je predstavio 1905. godine na godišnjem skupu hirurškog i ginekološkog udruženja da bi ih 1906.godine objavio u *Journal of American Medical Association*. Predstavio je seriju od 132 slučaja u kojoj je ilustrovao i detaljno objasnio proceduru cervikalne limfadenektomije koja je zasnovana na osnovnim principima limfatičkog širenja maligne bolesti koja je postavio *Halsted* kod lečenja karcinoma dojki (94). U svom radu Crile je predstavio novi princip lečenja metastatskih limfnih čvorova na vratu koji je obuhvatio *en blok* eksciziju svih superficijalnih limfnih čvorova vrata, dok je predložio manje obimnu disekciju kod klinički negativnih limfnih čvorova. Njegovi rezultati su pokazali poboljšanu stopu preživljavanja i manje recidiva kod pacijenata kod kojih je rađena radikalna disekcija vrata. Njegov rad je veoma značajan: u momentu objavljivanja predstavljao je rad sa najvećom serijom pacijenata, prvi je postavio pitanja o značaju elektivne disekcije vrata, u svom radu analizirao je prognozu i stopu preživljavanja pacijenata sa cervikalnim metastazama, i na kraju prepoznao je da terapija cervikalnih metaza ne može samo značiti pojedinačnu eksciziju cervikalnih limfnih čvorova već mora podrazumevati kompletnu cervikalnu limfadenektomiju. Njegov rad predstavlja prvi publikovani algoritam lečenja cervikalnih metastaza.

Tokom 20.veka hirurzi vođeni *Cril*-ovim saznanjima su bili mnogo agresivniji u terapiji cervikalnih metastaza. *Bleir* i *Brown* su prvi objavili značaj radioterapije u terapiji cervikalnih metastaza. 1933.godine opisali su hirurške tehnike lečenja cervikalnih metastaza, indikacije i kontraindikacije za operativno lečenje i postavili kriterijum “neoperabilne bolesti“ koji se u velikom procentu podudaraju sa današnjim kriterijumima (93).

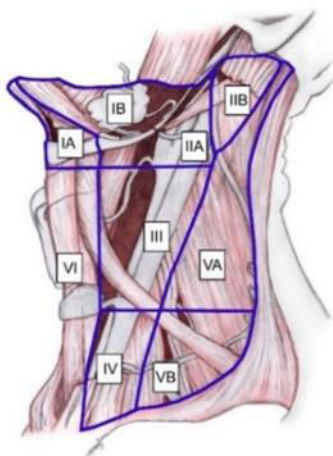
Radikalna disekcija vrata postaje glavna operativna tehnika za lečenje cervikalnih metastaza a jedan od glavnih zagovornika ove tehnike bio je *Hayes Martin* koji je 1951.godine predstavio rezultate 1450 slučajeva radikalne disekcije vrata u slučaju prisustva cervikalnih metastaza (94).

*Suarez* je 1963.godine objavio rad u kom je opisao različite puteve limfatične drenaže glave i vrata u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora. *Suarez*-ov rad je prvi ukazao na značaj novih vrsta disekcija vrata: modifikovane radikalne i selektivne disekcije (95). U drugoj polovini dvadesetog veka radovi mnogih hirurga su ispitivali stepen recidiva bolesti kod pacijenata kod kojih je rađena radikalna disekcija vrata i modifikacija iste (*Jesse, Spiro, Byers, Mendenhall,*

Lindberg) i ova saznanja su dovela do postavljanja novog algoritma za lečenje cervikalnih metastaza kod karcinoma gornjih aerodigestivnih puteva (96).

*Comeittee for Head and Neck Surgery and Oncology American Academy of Otorhinology-Head and Neck Surgery* je 1991.godine je postavio nove smernice, klasifikaciju i nomenklaturu disekcija vrata koja je opšteprihvataena. Ova klasifikacija se zasniva na klasifikaciji cervikalnih limfnih čvorova u različite numeričke regione vrata, sam sistem je jednostavan za upotrebu i postao je prihvaćen među hirurzima i radiolozima (97,98). Vrat je prema ovoj klasifikaciji podeljen u sledeće nivoe i podnivoe (100,101,102):

1. I A regija vrata obuhvata submentalne limfne čvorove
2. I B regija vrata obuhvata submandibularne limfne čvorove
3. IIA i IIB regija obuhvata gornji jugularni lanac
4. III regija obuhvata srednji jugularni lanac
5. IV regija obuhvata donji jugularni lanac
6. VA obuhvata akcesorne limfne čvorove
7. VB obuhvata supraklavikularne limfne čvorove
8. VI regija obuhvata limfne čvorove prednje strane vrata



Slika 3. Regije vrata (preuzeto sa <https://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>)

Retrofaringealni, periparotidni, facijalni i subokcipitalni limfni čvorovi nisu obuhvaćeni ovom podelom. Klasifikacija disekcija vrata podrazumeva sledeću podelu disekcija vrata:

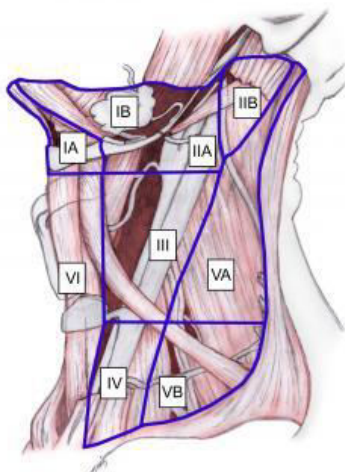
1. Radikalna disekcija vrata
2. Modifikovana radikalna disekcija vrata
3. Selektivna disekcija vrata
4. Proširena radikalna disekcija vrata (97,98)

**Tabela 2. Granice regiona vrata**

nivo vrata	gornje granica	donja granica	medijalna granica	lateralna granica
IA	Simfiza	telo hioidne kosti	prednji trbuh kontralateralnog digastričnog mišića	prednji trbuh ipsilateralnog digastričnog mišića
IB	telo donje vilice	zadnji trbuh digastričnog mišića	prednji trbuh digastričnog mišića	stilohioidni mišić
IIA	baza lobanje	donja ivica hioidne kosti	stilohioidni mišić	n.accessorius
IIB	baza lobanje	donja ivica hioidne kosti	n. accessorius	lateralna ivica sternokleidomastoidnog mišića
III	donja ivica hioidne kosti	krikoidna hrskavica	sternohioidni mišić	lateralna ivica sternokleidomastoidnog mišića
IV	donja ivica krikoidne hrskavice	klavikula	sternohioidni mišić	lateralna ivica sternokleidomastoidnog mišića
VA	vrh spoja trapezijusa i sternokleidomastoidnog mišića	donji aspekt krikoidne hrskavice	padnja ivica sternokleidomastoidnog mišića	prednja ivica trapeziusa
VB	donja ivica krikoidne hrskavice	klavikula	zadnja ivica sternokleidomastoidnog mišića	prednja ivica trapeziusa
VI	hioidna kost	sternum	zajednička karotidna arterija	zajednička karotidna arterija

**Radikalna disekcija vrata** podrazumeva *en blok* disekciju masnog i vezivnog tkiva vrata koja uključuje limfne čvorove od prve do pete regije vrata i limfne čvorove koje obuhvataju rep parotidne žlezde, resekciju XI kranijalnog nerva, unutrašnje jugularne vene i sternokleidomastoidnog mišića (slika 4.). Radikalna disekcija vrata ne uključuje evakuaciju postaurikularnih, subokcipitalnih, perifacijalnih i retrofaringealnih limfnih čvorova. Iako je ranije bila standardna procedura za lečenje cervikalnih metastaza, indikacije za radikalnu disekciju vrata danas podrazumevaju (103):

- a) uznapredovale cervikalne metastaze (N2 i N3 stadijum)
- b) radiološki ili kliničko prisustvo ektranodalnog širenja
- c) izraženo ekstrakapsularno širenje bolesti na akcesorni živac, sternokleidomastoidni živac i unutrašnju jugularnu venu
- d) izraženo širenje metastaza na platizmu i cervikalnu kožu
- e) rekurentne ili perzistentne metastaze nakon prethodnih disekcija vrata, zračne terapije, hemioterapije ili kombinacija ovih terapija.



**Slika 4. Radikalna disekcija vrata**

(preuzeto sa <https://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>)

Kontraindikacije za izvođenje radikalne disekcije vrata su:

1. Primarni tumor koji ne može biti kontrolisan intraoperativno
2. N0 vrat
3. Prisustvo udaljenih metastaza
4. Tumorska masa koja je fiksirana i invadira duboku fasciju vrata i bazu lobanje
5. Cirkumferentna invazija karotidnih krvnih sudova (103).

**Modifikovana radikalna disekcija vrata** podrazumeva uklanjanje svih grupa limfnih čvorova koji se uklanjaju kod radikalne disekcije vrata pri čemu se prezervira jedna ili više od sledećih anatomskih struktura: unutrašnja jugularna vena, sternokleidomastoidni mišić ili

akcesorni nerv. Prema istraživanju Diaz-a i saradnika sa *Anderson Cancer Center* iz 1996. godine prezerviranje ovih struktura ne smanjuje uspešnost operacije (104). U samom imenu procedure mora se naglasiti koja od navedenih struktura je prezervirana, tako da razlikujemo:

1. Tip I modifikovane radikalne disekcije vrata kod koje je prezerviran akcesorni živac
2. Tip II modifikovane radikalne disekcije vrata kod koje je prezerviran akcesorni živac i unutrašnja jugularna vena
3. Tip III modifikovane radikalne disekcije vrata kod koje su prezervirani i akcesorni živac i unutrašnja jugularna vena i sternokleidomastoidni mišić.

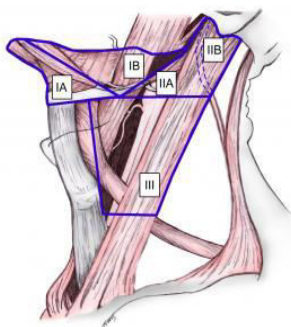
Indikacije za modifikovanu radikalnu disekciju vrata obuhvataju klinički palpabilne metastaze na vratu kod kojih nemamo infiltraciju predhodno navedenih anatomskim struktura tumorom (104,105):

- a) Indikacija za modifikovanu radikalnu disekciju vrata tip I su klinički palpabilni metastatski izmenjeni limfni čvorovi koji ne infiltrišu akcesorni živac
- b) Indikacija za modifikovanu radikalnu disekciju vrata tip II je pristustvo metastatske mase koja infiltriše sternokleidomastoidni mišić ali ne infiltriše unutrašnju jugularnu venu i akcesorni živac
- c) Indikacija za modifikovanu radikalnu disekciju tip III su klinički palpabilni metastatski limfni čvorovi koji ne invadiraju ni jednu od nelimfatičnih struktura. Ovaj tip se primenjuje kod disekcije koja se izvodi kod karcinoma štitaste žlezde i prema nekim autorima kod planocelularnog karcinoma larinksa i hipofarinksa.

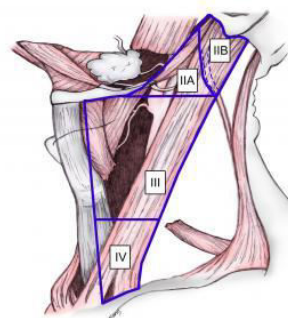
**Selektivna disekcija vrata** podrazumeva disekciju vrata kod koje je jedna ili više grupa limfnih čvorova koji se uklanjaju kod radikalne disekcije vrata prezervirana (104). Klasifikacija selektivne disekcije vrata podrazumeva prema klasifikaciji iz 1991.godine:

1. Supraomohoidnu disekciju vrata (slika 5)(evakuaciju I-III regije vrata)
2. Lateralnu disekciju vrata (slika 6) (evakuaciju II-IV regije vrata)
3. Disekciju prednjeg kompartmenta vrata (slika 7) (evakuaciju VI regije vrata)
4. Posterolateralnu disekciju vrata (slika 8) ( evakuaciju II-V regije vrata) (105).

Od 2002.godine koristi se nova klasifikacija selektivnih disekcija vrata koja opisuje samo regije vrata u kojima je izvršena evakuacija limfnih čvorova (supraomohoidna disekcija je tako selektivna disekcija vrata I-III) (106,107).

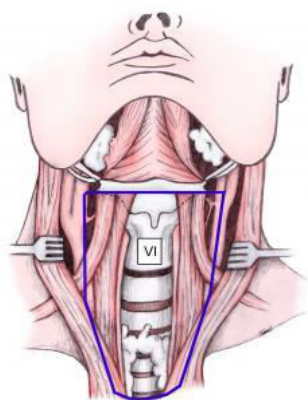


Slika 5. Supraomohoidna disekcija vrata

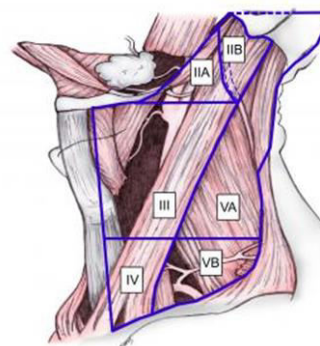


Slika 6. Lateralna disekcija vrata

(preuzeto sa <https://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>)



Slika 7. Disekcija prednjeg kompartenta vrata



Slika 8. Posterolateralna disekcija vrata

(preuzeto sa <https://emedicine.medscape.com/article/849834-overview>)

Selektivna disekcija vrata I-III regije je tehnika koja se koristi u terapiji oralnih karcinoma kod N0 i N1 stadijuma. Sama operacija podrazumeva resekciju sadržaja submandibularnog trougla, i masnog i vezivnog tkiva sa limfnim čvorovima duž unutrašnje jugularne vene do nivoa tetive omohoidnog mišića. Unutrašnja jugularna vena i akcesorni živac su prezervirani kao i sternokleidomastorini mišić. Zbog karakteristične limfne drenaže jezika neki autori preporučuju



kod karcinoma jezika disekciju do nivoa klavikule odnosno i IV regije vrata. Indikacije za selektivnu disekciju vrata su (107,108):

- a) Lateralna disekcija vrata (nivo II-IV) je indicovana kod tumora larinksa, orofarinksa i hipofarinksa T2 stadijuma i N0 ili N1 i T1N1 stadijuma
- b) Supraomohoidna disekcija vrata (nivo I-III) je indicovana kod planocelularnog karcinoma oralne regije T2-T4 N0 stadijuma ili TxN1stadijuma
- c) Bilateralna selektivna disekcija vrata je indicovana kod tumora jezika, oralnog karcinoma lokalizovanog u medijalnoj liniji i tumora korena jezika kao i kod T3 i T4 karcinoma supraglotične regije
- d) Disekcija prednje strane vrata (regija VI) je indicovana kod malignih tumora štitaste žlezde, larinksa, traheje i cervikalnog ezofagusa.

Kontraindikacije za selektivnu disekciju vrata su (108):

1. N2 i N3 stadijum
2. Recidiv metastaza nakon radioterapije
3. Infiltracija akcesornog lanca
4. Melanom sa klinički palpabilnim limfnim čvorovima

**Proširena radikalna disekcija vrata** podrazmeva uklanjanje i nekih limfatičkih i nelimfatičkih struktura koje se standardno ne uklanjaju kod radikalne disekcije vrata zbog uznapredovale bolesti. Podrazumeva eksciziju nekih od sledećih struktura: retrofaringealnih limfnih čvorova, hipoglosnog živca, prevertebralne muskulature, karotidne arterije, klavikule.

Kontraindikacije za hirurško lečenje cervikalnih metastaza podrazumevaju generalne kontraindikacije (kardiopulmonalno nekompenzovan pacijent), nemogućnost otklanjanja tumorske mase, proboj tumora u duboku cervikalnu fasciju, supraklavikularni trougao, nemogućnost potpunog uklanjanja bolesti zbog širenja tumora u okolne anatomske strukture: bazu lobanje, vertebralnu fasciju, karotidnu arteriju, frenični živac i brahijalni pleksus. Kontraindikacije za selektivnu disekciju vrata obuhvataju N2 i N3 bolest, recidiv nakon radioterapije, i melanom sa klinički palpabilnim limfnim čvorovima.

**Superselektivna disekcija vrata** je nova kategorija disekcija vrata koja nije svrstana u postojeću klasifikaciju i podrazumeva disekciju dva ili manje prostora vrata uz prezervaciju svih neurovaskularnih i mišićnih struktura (109). Ova disekcija je indicovana kod klinički N0 stadijuma na vratu i kod postojanja uvećanih limfnih čvorova na vratu nakon hemoterapije.

Komplikacije disekcije vrata se mogu podeliti u tri kategorije: komplikacije operativne rane, neuralne komplikacije i vaskularne komplikacije (101) Prevenција komplikacija podrazumeva pažljivo upoznavanje operatora sa anamnezom pacijenta, sa prehodnim hirurškim lečenjem i terapijom tumora. Imunosupresivna stanja u vidu neregulisanog *diabetes mellitus*-a i malnutricije moraju se preoperativno korigovati kako bi se smanjila mogućnost pojave komplikacija. Preoperativna radioterapija takođe usporava zarastanje rane i povećava rizik postoperativnih komplikacija. Pušenje pogoršava pulmonarnu disfunkciju i može smanjiti vaskularnu perfuziju. Nisko molekularni heparin se koristi za prevenciju duboke venske tromboze i plućne embolije. Intraoperativno može doći do krvavljenja, gasne embolije zbog loše postavljene venske ligature, limforeje zbog povrede *ductus thoracicus*-a, aritmije zbog manipulacije oko karotidnog bulbosa i ova stanja se moraju promptno rešiti. Pažljiva disekcija i hemostaza tokom izvođenja procedure su bitni kako bi se izbegle intraoperativne i postoperativne komplikacije.

Poštovanje pravila asepsa i antiseptika i dobra hirurška tehnika sa minimalnim oštećenjem tkiva imaju najvažniju ulogu u sprečavanju infekcija rane. Incidenca infekcija rane nakon operacija na vratu je veoma niska. Profilaktički se mogu ordinirati antibiotici u prvih 24-72 sata postoperativno. Infekcije rane mogu dovesti do nekroze kože i dehiscencije i nekroze reznja. Infekcije postoperativne rane se manifestuju kao celulitis sa eritemom, induracijom, apscesna formacija (od postojećeg seroma ili hematoma) ili fistula. Infekcije rane se tretiraju lokalno (incizija i evakuacija apscesa), i sistemskom primenom antibiotika.

Neuralne komplikacije disekcije vrata podrazumeva povredu senzornih i motornih grana nerava usled čega se mogu javiti senzorni i motorni deficiiti koji mogu spontano proći ili ostati permanentni.

Vaskularne komplikacije disekcije vrata su retke, u oko 1% disekcija vrata javlja se hematom. Pažljiva disekcija i preparacija tokom izvođenja operacije su veoma bitni radi prevencije hematoma (111). Hematom se može izbeći pažljivom hemostazom, pasivnom ili kontinuiranom sukcionom drenažom rane. Vazдушna embolija se može javiti zbog loše postavljene venske ligature te je zato još jednom potrebno naglasiti značaj intraoperativne hemostaze. Akutna postoperativna ruptura karotidne arterije sa javlja u oko 3-4% radikalnih disekcija vrata sa stopom mortaliteta 50%. Nekroza, infekcija, faringokutana fistula, predhodna radioterapija, infiltracija arterijskog zida tumorom su faktori koji mogu dovesti do spontane rupture karotidne arterije. Hilusna fistula se može javiti kao komplikacija radikalane disekcije vrata i zahteva lečenje u smislu nutritivne, hirurške i farmakološke terapije.

Prisustvo cervikalnih metastaza kod malignih tumora gornjeg aerodigestivnog trakta je znak progresije bolesti. Primarna terapija cervikalnih metastaza je i dalje samo hirurško lečenje. Razvojem tehnike i nauke uvode se novi algoritmi u lečenju onkoloških pacijenata, tako da je danas limfoscintigrafija i *sentinel node* biopsija standard kod lečenja karcinoma dojke i melanoma, dok se kod lečenja oralnih karcinoma još uvek ne koristi rutinski. Razvoj tehnike i tehnologije će možda dovesti do uvođenja sofisticiranijih metoda u lečenju cervikalnih metastaza, međutim disekcija vrata je danas najvažniji korak u lečenju cervikalnih metastaza i taj standard se nije menjao od kad je tehnika disekcije prvi put opisana.

### 1.2.11. Radioterapija oralnog karcinoma

Pored hirurškog lečenja radioterapija predstavlja važnu terapijsku opciju u lečenju oralnog karcinoma. Radioterapija se može sprovoditi kao primarna kod pacijenata koji odbiju hirurško lečenje i kod inoperabilnih pacijenata ili kao adjuvantna radioterapija i to najkasnije 6 nedelja nakon hirurškog lečenja u punoj tumorskoj dozi 60-70Gy kako bi se poboljšala lokalna i regionalna kontrola bolesti uništavanjem preostalih ćelija tumora (112). Primarna uloga radioterapije u lečenju karcinoma oralne regije je u postoperativnom tretmanu u slučaju kada postoji:

1. Jedan ili više pozitivnih limfnih čvorova u vratu
2. Ekstrakapsularno širenje (preživljavanje pacijenata 27%)
3. Loši histološki faktori tumora (ekstenzivna perineuralna ili perivaskularna invazija kao i pozitivne margine)
4. T3 ili T4 primarni tumor

Vreme započinjanja zračenja je 6 nedelja nakon operativnog lečenja i optimalni rezultati su ukoliko se zračenje završi unutar 100 dana od operacije. T3 i T4 tumori se najuspešnije leče kombinacijom hirurškog lečenja i radioterapije. Najčešće komplikacije radioterapije oralnog karcinoma su kserostomija i osteoradionekroza vilice.

### 1.2.12 Hemioterapija oralnog karcinoma

Hemioterapija predstavlja poslednji terapijski modalitet kod lečenja oralnog karcinoma. Može se sprovoditi:

1. Adjuvantno nakon radioterapije ili operacije u cilju uništavanja potencijalnih mikrometastaza
2. Neoadjuvantno kod bolesnika kod kojih se ne može sprovesti hirurško lečenje ili bi ono bilo isuviše mutilantno
3. Komplementarno pre ili tokom zračenja kako bi se pojačao lokoregionalni odgovor.

Pokazalo se da neoadjuvantna hemioterapija uz radioterapiju produžava *disease free period* (113).

Lekovi koji se koriste kod terapije oralnog karcinoma su:

1. Cisplatin
2. Carboplatin
3. 5-fluorouracil (5-FU)
4. Paclitaxel (Taxol)
5. Docetaxel (Taxotera)
6. Hydroxyurea
7. Metotrexat
8. Belomycin
9. Capecitabine

Lekovi se mogu davati pojedinačno ili u kombinaciji najčešće se koristi kombinacija cisplatin-5-FU koja daje najbolje rezultate ili cisplatin-5-FU-docetaxel. Hemioterapija se daje u ciklusima sa pauzama između ciklusa kako bi došlo do oporavka organizma od neželjenih dejstava hemioterapije.

Neželjeni efekti hemioterapije su:

1. gubitak kose
2. kserostomija
3. gubitak apetita
4. mučnina i povraćanje
5. dijareja

6. poremećaj krvne slike (smanjenje broja leukocita, trombocita, anemija)
7. slabost

Pored standardne hemioterapije u fazi ispitivanja su i nove hemioterapijske metode. Biološka terapija (imunoterapija, bioterapija ili terapija modifikovanja biološkog odgovora) je nova terapijska opcija u lečenju oralnog karcinoma i podrazumeva aktiviranje imunog sistema domaćina direktno ili indirektno u borbi protiv karcinoma. U tu svrhu laboratorijski se izoluju antitela, citokini ili drugi medijatori imunog sistema koji mogu menjati interakciju imunog odgovora domaćina. Sam mehanizam delovanja ovih modifikatora biološkog odgovora je različit: mogu zaustavljati proces rasta tumora, mogu činiti ćelije tumora prepoznatljivijim imunom sistemu, pojačati delovanje T ćelija NK ćelija i makrofaga, blokirati procese koje menjaju normalnu ćeliju u pretumorsku ćeliju itd. U Srbiji se koristi cetuxibab (inhibitor EGFR, zaštićeno ime Erbitux) kod bolesnika sa OPK sa lokalno uznapredovalim inoperabilnim statusom u kombinaciji sa radioterapijom, kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana upotreba preparata platine koji se inače koriste u standardnoj hemioterapiji OPK u kombinaciji sa 5-FU, i kod bolesnika sa rekurentnom bolesti bez ulceracija, koja se ne može hirurški tretirati.

Tumorske vakcine, genska terapija i target terapija su terapijski modaliteti u fazi ispitivanja od kojih se očekuje da će dati manje neželjenih efekata i imati bolje rezultate nego dosadašnji primenjeni terapijski modaliteti.

### **1.2.13 Prognoza i preživljavanje pacijenata sa karcinomom oralne regije**

Oralni karcinom spada u tumore sa visokom stopom smrtnosti, većom nego što je kod *Hodgkin* limfoma, laringealnog karcinoma, karcinoma testis i endokrinih karcinoma. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa oralnim karcinomom je direktno povezano sa veličinom tumora, prisustvom metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i udaljenih metastaza. Prosečno petogodišnje preživljavanje po stadijumima bolesti prema AJCC je:

I stadijum 65-70%

II stadijum 50-55%

III stadijum 38-44%

IV stadijum 24-28% (114).

Ovi podaci samo govore koliko je značajno rano otkrivanje i lečenje bolesti u početnoj fazi. Prosečno trogodišnje preživljavanje pacijenata sa oralnim karcinomom je 52% dok je prosečno petogodišnje oko 39% (114).

Pacijenti lečeni od oralnog karcinoma prate se doživotno od strane hirurga i onkologa i to:

1. svaka dva meseca prve godine
2. svaka tri meseca druge godine
3. svaka četiri meseca treće godine
4. svakih šest meseci četvrte i pete godine
5. jednom godišnje nakon toga do kraja života.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

### **2.1 Ciljevi istraživanja**

Ciljevi istraživanja su sledeći:

1. Utvrditi da li postoji korelacija između debljine tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerene CT pregledom i histopatološkim merenjem.
2. Utvrditi da li dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom predstavlja prediktivni faktor za pojavu cervikalnih metastaza.
3. Utvrditi da li volumen tumora izmeren na osnovu histopatoloških merenja predstavlja prediktivni faktor za pojavu cervikalnih metastaza.

### **2.2 Hipoteze**

1. Postoji pozitivna korelacija između debljine tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerene CT pregledom i debljine tumora izmerene histopatološkim merenjem.
2. Dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm predstavlja prediktivni faktor za pojavu cervikalnih metastaza.
3. Volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma veći od 1,5cm<sup>3</sup> predstavlja prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Način izbora, veličina i kreiranje uzorka

Istraživanje je obuhvatilo 65 konsekutivnih punoletnih bolesnika oba pola lečenih na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine kod kojih je na osnovu anamneze, kliničke slike i *punch* biopsije utvrđeno postojanje oralnog planocelularnog karcinoma. Bolesnici su u polikliničku službu Klinike za maksilofacijalnu i oralnu hirurgiju Vojvodine upućivani od strane nadležnog lekara ili stomatologa zbog postojanja promena na oralnoj sluznici. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su potpisali dobrovoljni pristanak za učešće u njemu. Na osnovu anamnestičkih podataka utvrđena je starost, pol, rizično ponašanje bolesnika u smislu konzumacije alkohola sa akcentom na vrstu alkoholnog pića kao i količinu i dužinu trajanja konzumacije alkohola, kao i na pušenje duvana sa akcentom na dužinu trajanja pušenja i dnevnu količinu cigareta koju pacijent konzumira. Kao nepušači su svrstani oni bolesnici koji nisu nikada pušili ili su pušili manje od 10 kutija godišnje (broj cigareta dnevno x broj godina pušačkog staža/20). U nekonzumente alkohola su svrstani oni koji nisu nikada svakodnevno konzumirali alkohol ili su ga konzumirali povremeno (jednom/dva puta nedeljno). Svakodnevna konzumacija jednog alkoholnog pića (2 dl vina ili 3 dl piva ili 0,1 dl žestokog pića) udvostručuje rizik za nastanak oralnog karcinoma.

Kliničkim pregledom bolesnika utvrđena je lokalizacija suspektne promene na oralnoj sluznici kao i klinički oblik (ulcerozna, vegetativna ili infiltrativna forma) (slika 9) i indikovana je biopsija suspektne lezije radi histopatološke verifikacije postojanja malignog tumora. Kliničkim pregledom se takođe utvrđuje opšte stanje bolesnika pri čemu se određuje *Karnofsky scor* (KPS) koji služi za procenu prognoze lečenja pacijenta, što je manji indeks lošija je verovatnoća preživljavanja. Pacijenti koji imaju KPS manji od 70 nisu uključeni u istraživanje.



Tabela 3. KPS indeks

KPS	STEPEN FUNKCIONALNOG KAPACITETA
100	Nema simptoma bolesti, bolesnik obavlja svakodnevne aktivnosti
90	Bolesnik obavlja svakodnevne aktivnosti, ima blage simptome bolesti
80	Bolesnik obavlja normalne aktivnosti sa naporom, simptomi bolesti su izraženiji
70	Bolesnik je sposoban da brine o sebi ali je nesposoban je da obavlja svakodnevni rad
60	Bolesniku je potrebna povremena pomoć, ali je sposoban da se brine za većinu ličnih potreba
50	Bolesniku je potrebna pomoć u obavljanju ličnih potreba i povremena medicinska nega
40	Bolesnik je nesposoban da se brine o sebi zahteva posebnu pažnju i pomoć
30	Teško onesposobljen bolesnik koji zahteva hospitalizaciju
20	Veoma težak bolesnik koji zahteva hospitalizaciju i aktivnu suportivnu terapiju
10	Moribundan bolesnik sa teškom progresijom koja napreduje ka fatalnom ishodu
0	Smrt

Nakon detaljne anamneze i kliničkog pregleda bolesnicima je načinjena *punch* biopsija tumora koja podrazumeva biopsiju tkiva tumora sa makroskopski najreprezentativnijeg mesta pri čemu se tkivo za biopsiju uzima specijalnim instrumentom, kleštima za biopsiju (slika 10), a ne uzima

se puna debljina tumora. Ukoliko je potrebno može se uzeti više uzoraka tkiva sa različitim delova tumora pri čemu se izbegava centralni ulcerisani deo velikih tumora obzirom da nekroza koja postoji u tim delovima tumora može biti uzrok neadekvatnog histopatološkog uzorka. Prema studiji *Kinsukawa* i saradnika, kod incizione biopsije tumora kod dva od deset pacijenata se 15 minuta nakon biopsije uočavaju citokeratini u perifernoj krvi što može dovesti do diseminacije tumorskih ćelija i metastaziranja (115). Iako je incidenca ovakvog načina metastaziranja izuzetno niska, kod oralnog planocelularnog karcinoma se preporučuje *punch* biopsija, ili čak i upotreba hemoterapeutika pre biopsije kako bi se smanjio rizik od metastaziranja ovim putem. Svim bolesnicima u istraživanju je načinjena *punch* biopsija kleštima za biopsiju u lokalnoj anesteziji, a tkivni uzorak je transportovan u formalinu u Centar za histologiju i patologiju Kliničkog centra Vojvodine gde je nakon obrade pregledan od strane patologa.



**Slika 9. OPK lokalizovan na jeziku sa leve strane**



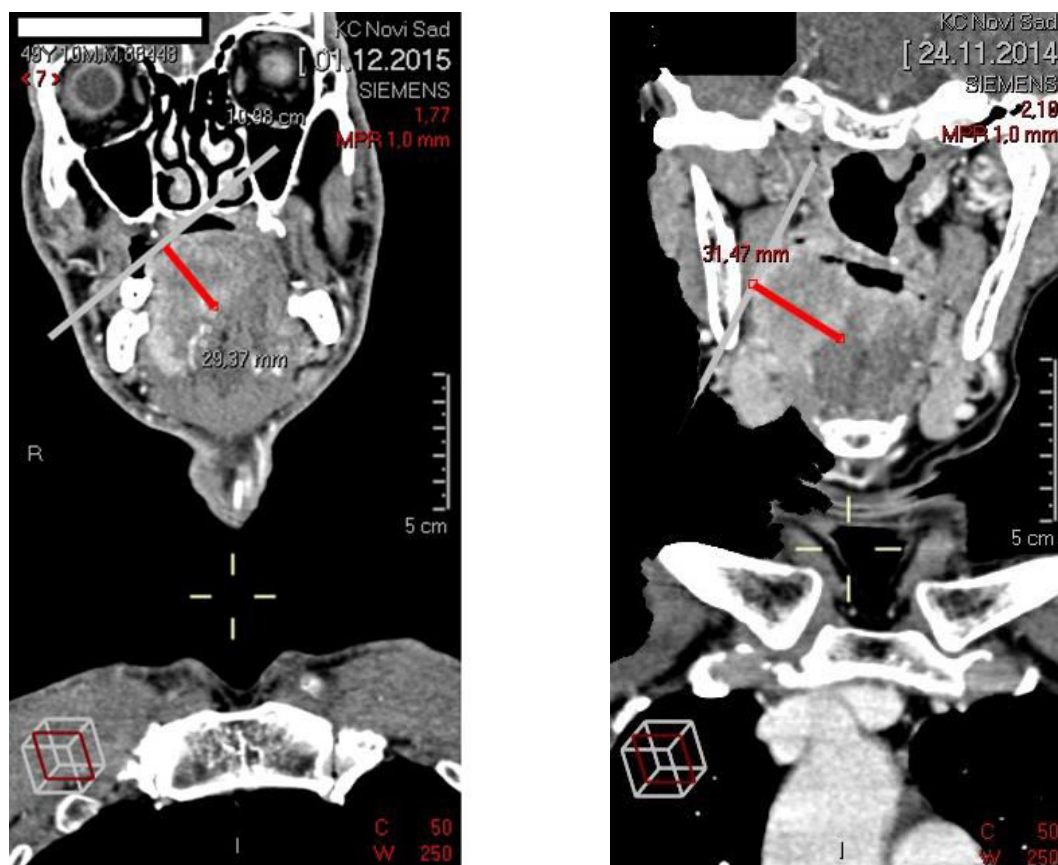
**Slika 10. Instrument za uzimanje biopsije**

Nakon histopatološke verifikacije postojanja OPK bolesnicima je na Klinici za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine načinjen pregled glave, vrata i grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom. CT pregled je načinjen po protokolu za CT pregled glave i vrata i grudnog koša pri čemu je pozicija jezika u ustima bila takva da je vrh jezika dodirivao lingvalnu stranu centralnih sekutića donje vilice. U istraživanju su svi CT pregledi rađeni na aparatima: *Sensation Cardiac 64* (Siemens, Erlangen, Nemačka), *Definition Flash 128* (Siemens, Erlangen, Nemačka). Analiza snimaka i merenje parametara je rađeno u kompjuterskim programima: *Leonardo* (Siemens), *Syngo via* (Siemens) i *Carestream PACS*.

Analizom snimaka nastalih ovim pregledom dobijeni su sledeći parametri:

1. Najveći dijametar tumora A izražen u cm
2. Odgovarajući poprečni dijametar tumora B izražen u cm
3. Debljina tumora izražena u cm koja se meri na normali od tangente površine tumora do mesta najdublje infiltracije na koronalnom CT sminku (slika 11)
4. Veličina i broj limfnih žlezda u regijama vrata
5. Radiološki TNM status.

## 6. Prisustvo sekundarnih depozita u plućnom parenhimu.



Slika 11. Merenje debljine tumora na CT snimku

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici kod kojih je tumor uznapredovao te su bili hirurški inoperabilni, bolesnici kod kojih je utvrđeno postojanje udaljenih metastaza ili primarnih malignih tumora druge lokalizacije, bolesnici lošeg opšteg stanja kao i bolesnici koji su ranije lečeni od neke druge maligne bolesti.

### 3.2 Operativno lečenje

Na osnovu kliničkog pregleda i analize CT snimaka planirano je operativno lečenje koje je podrazumevalo eksciziju tumora sa marginama od najmanje 1cm uz prateću resekciju donje vilice ukoliko je potrebno, odnosno ukoliko je CT pregledom utvrđena infiltracija kosti ili ukoliko je pristup tumoru zahtevao istu, kao i odgovarajuću disekciju vrata u skladu sa kliničkim nalazom i TNM statusom. Kod bolesnika u ovom istraživanju rađena je supraomohoidna

disekcija vrata (nivo I-III) kod bolesnika sa T2-T4 N0 M0 stadijumom, bilateralna selektivna disekcija vrata kod bolesnika sa tumorom jezika lokalizovanog u medijalnoj liniji kao i radikalna disekcija vrata kod bolesnika sa uznapredovalim cervikalnim metastazama (N2 i N3 stadijum), radiološkim ili kliničkim prisustvom ektranodalnog širenja, izraženim ekstrakapsularnim širenjem bolesti na akcesorni živac, sternokleidomastoidni živac i unutrašnju jugularnu venu i izraženim širenjem metastaza na platizmu i cervikalnu kožu.

Svež, nefiksiran operativni uzorak tkiva je stavljen na podlogu i orijentisan pri čemu su obeležene regije vrata na disekatu vrata, unutrašnja jugularna vena na disekatu vrata, akcesorni živac, dok je tumor orijentisan na osnovu položaja istog u usnoj duplji, obeležene su gornja, donja, desna i leva strana (slika 12). Preparat je obrađen prema protokolu *European Society of Pathology* i *American Society for Clinical Pathology* za tumore glave i vrata i pregledan od strane istog patologa. Parametri koji su određivani na operativnom uzorku tkiva su:

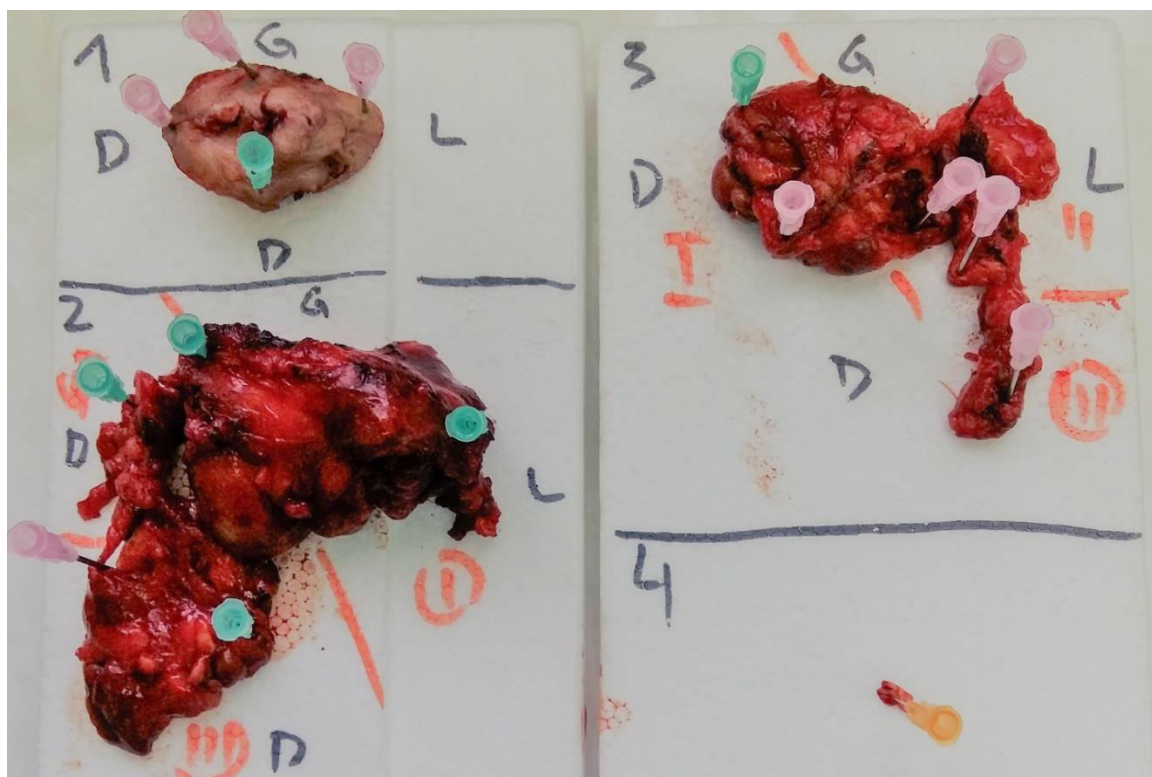
1. Najveći dijametar tumora (dimenzija A) izražen u cm određuje se na makroskopskom nefiksiranom preparatu tumora
2. Najmanja dijametar tumora (dimenzija B) izražen u cm određuje se na makroskopskom nefiksiranom orijentisanom preparatu tumora
3. Debljina tumora izražena u cm se meri perpendikularno od površine tumora do mesta najdublje invazije tumora (slika 13)
4. Dubina invazije tumora izražena u mm se meri od nivoa bazalne membrane najbliže intaktne sluznice na mikroskopskom preparatu tumora do najdublje lokalizacije tumorskih ćelija (slika 13)
5. Histološki stepen diferencijacije tumora (dobro, srednje ili lose diferentovan tumor)
6. Hirurške margine tumora podrazumevaju prisustvo karcinoma ili displazije na marginama resećiranog tumora
7. Prisustvo intraepitelijalne displazije koja može biti nekeratinizirajuća ili keratinizirajuća a po stepenu blaga, umerena ili izražena
8. Prisustvo perivaskularne invazije tumora određuje se svetlosnim mikroskopom na preparatu i označava se kao prisutno (1) ili odsutno (0)
9. Prisustvo perineuralne invazije tumora (neurotropizam) određuje se svetlosnim mikroskopom na preparatu i označava se kao prisutno (1) ili odsutno (0)

10. Ukupan broj patohistološki ispitanih limfnih čvorova u disekatu vrata kao i broj ispitanih limfnih čvorova u pojedinačnim regijama vrata
11. Broj metastatski izmenjenih limfnih čvorova po regijama vrata u disekatu vrata
12. Dimenzije metastaza u ispitanim limfnim čvorovima izražena u cm
13. Prisustvo ekстранodalnog širenja tumora određuje se svetlosnim mikroskopom na preparatu i označava se kao prisutno (1) ili odsutno (0) i podrazumeva ekstenziju tumora kroz kapsulu limfnog čvora u okolno tkivo
14. Patohistološki TNM status.

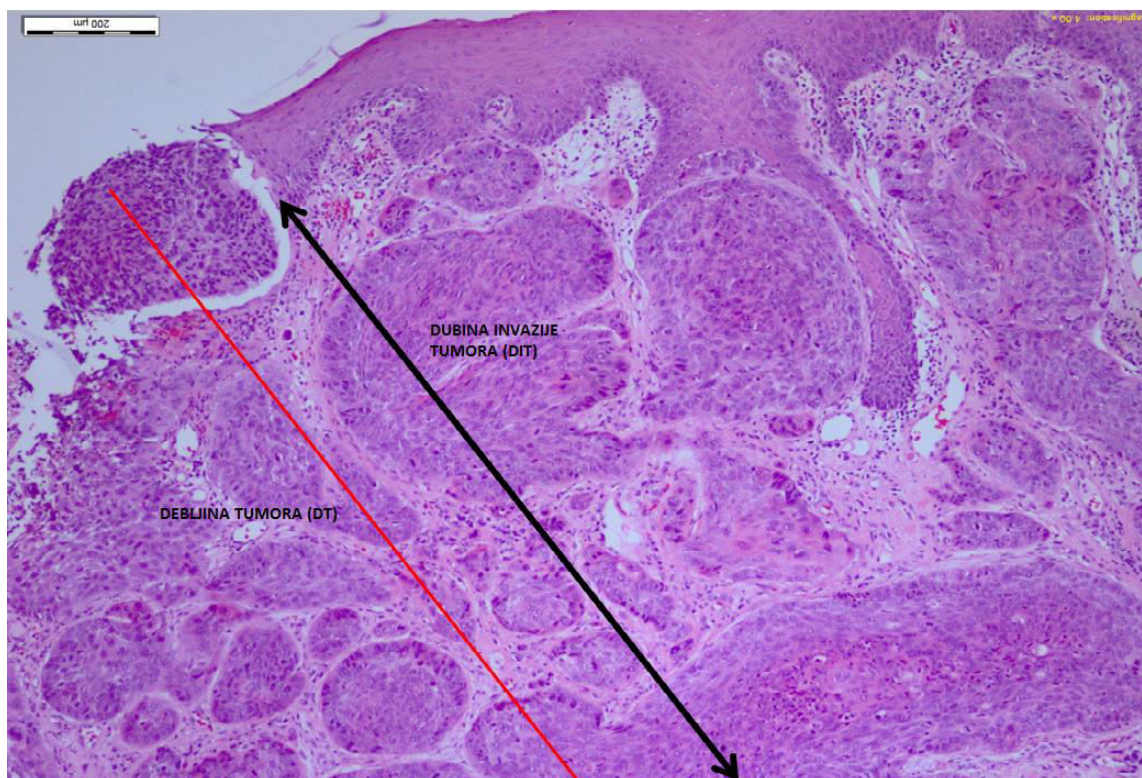
Na osnovu dobijenih podataka izračunavao se volumen tumora (VT) prema formuli

$$VT = \pi/6 \times \text{dimenzija A (cm)} \times \text{dimenzija B (cm)} \times \text{debljina tumora (cm)}$$

gde  $\pi$  predstavlja matematičku konstantu koja iznosi 3,14159, dimenzija A najveći dijametar tumora, dimenzija B najmanji dijametar tumora. Ova formula predstavlja modifikovanu formulu za izračunavanje zapremine elipsoida i koristi se za izračunavanje zapremine OPK obzirom da njihov oblik najviše podseća na elipsoid. Volumen tumora se izražava u  $\text{cm}^3$ .



Slika 12. Obeležen operativni patohistološki preparat



**Slika 13. Merenje debljine tumora (DT) i dubine invazije tumora (DIT) na histopatološkom preparatu**

Na osnovu operativnog patohistološkog nalaza ispitanici su odeljeni u dve grupe:

1. Grupa bolesnika kod kojih nije utvrđeno postojanje metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima
2. Grupa bolesnika kod kojih je utvrđeno postojanje metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima.

### 3.3 Statističke metode

Analiza prikupljenih podataka je sprovedena odgovarajućim parametarskim i neparametarskim statističkim metodama u zavisnosti od tipa varijabli koristeći softver SPSS 20. Deskriptivna statistika predstavljena je srednjom vrednošću, medijanom, modom, standardnom devijacijom, minimalnom i maksimalnom vrednošću za numeričke varijable, dok su kategorijalne opisane procentualno. Pretpostavka o normalnosti testirana je *Shapiro Wilk* testom.

*Pearson*-ov koeficijent korelacije upotrebljen je za ispitivanje postojanja linearne veze između dve varijable sa normalnom raspodelom, dok je *Spearman*-ov koeficijent korelacije upotrebljen za varijable koje nemaju normalnu raspodelu. Klasifikacija apsolutnih vrednosti koeficijenta korelacije je:

- od 0 do 0,09 ne postoji korelaciona veza,
- od 0,1 do 0,29 postoji korelaciona veze male jačine,
- od 0,3 do 0,59 postoji korelaciona veza srednje jačine,
- od 0,6 do 1 postoji jaka korelaciona veza.

T test nezavisnih uzoraka je upotrebljen za ispitivanje postojanja razlika u srednjim vrednostima dva nezavisna uzorka u slučajevima kada obeležja prate normalnu raspodelu dok je *Mann Whitney* u test upotrebljen kada obeležja ne prate normalnu raspodelu.

Postojanje zavisnosti između dve kategorijalne varijable ispitana je pomoću  $\chi^2$  testa nezavisnosti.

Binarna logistička regresija upotrebljena je za ispitivanje prediktivnih faktora koji imaju uticaj na ishod binarne varijable. Logistička regresija je jedna od najčešće korišćenih statističkih tehnika kojom se mogu predvideti ishodi zavisne promenljive koja ima samo dve kategorije, odnosno koja ima Bernulijevu raspodelu. Zavisna varijabla u ovom slučaju može imati samo dve vrednosti 0 ili 1 u zavisnosti od toga da li je ispunjen određeni kriterijum. Pretpostavke koje treba da budu zadovoljene da bi se primenila metoda su da ne postoji statistički značajna značajna veza između nezavisnih promenljivih i da su logaritama nezavisnih i zavisna promenljiva linearno nezavisne. Model ne zahteva određenu raspodelu nezavisnih promenljivih. Rezultati logističke regresije koji su prikazani u disertaciji su sledeći: vrednost koeficijenta (B), standardna greška koeficijenta (SE), test statistika, broje stepeni slobode o značajnost koeficijenata (WALD, DF, p vrednost) i odnos šansi (Exp(B)). Odnos veći od 1 ukazuje na pozitivnu vezu između zavisne i nezavisne promenljive.

Konkretno, u disertaciji je binarna logistička regresija je upotrebljena za ispitivanja faktora koji imaju prediktivan uticaj na postojanje metastaza. Sva testiranja sprovedena su na nivou statističke značajnosti 0.05.

Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički.



## 4. REZULTATI

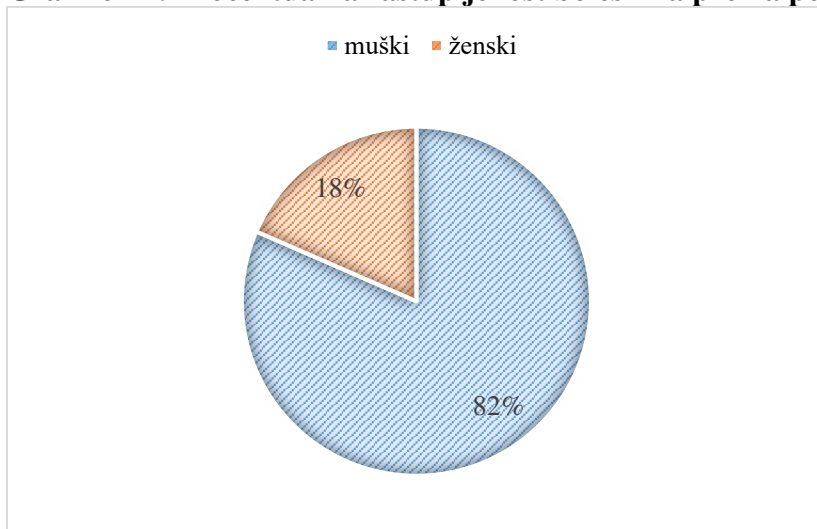
### 4.1 Osnovne karakteristike ispitanika i primarnog tumora

U istraživanje je uključeno 65 bolesnika koji su na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine prvi put operisani od oralnog planocelularnog karcinoma i koji nisu primali preoperativnu radioterapiju i/ili hemioterapiju.

#### 4.1.1 Pol i starost bolesnika

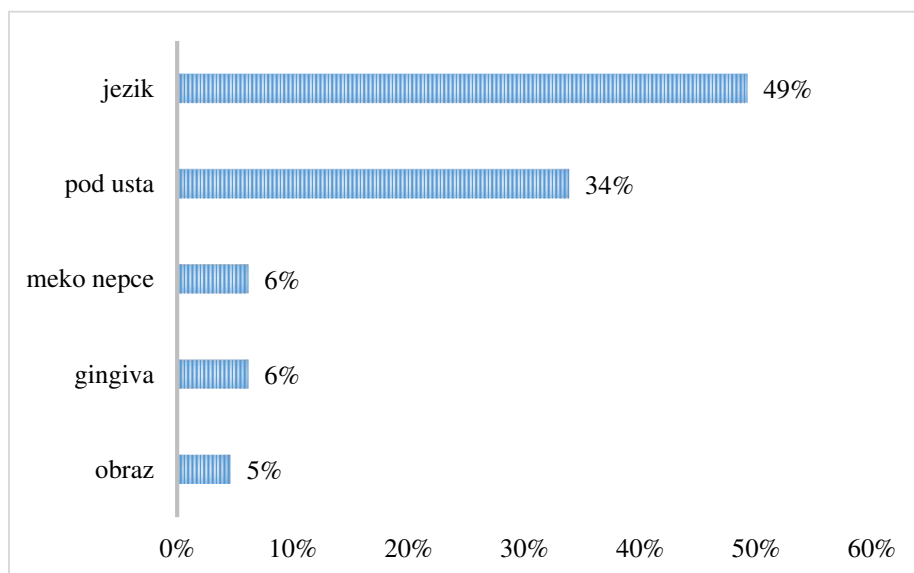
Distribucija bolesnika operisanih od OPK prema polu predstavljena je na grafikonu 1. Od ukupno 65 bolesnika većina (53 bolesnika) su bili muškarci.

**Grafikon 1: Procentualna zastupljenost bolesnika prema polu (N=65)**



Prosečna starost ispitanika je 59.65 godina, dok je standardna devijacija 9.425. Najmlađi bolesnik u istraživanju imao je 38 godina, a najstariji 84.

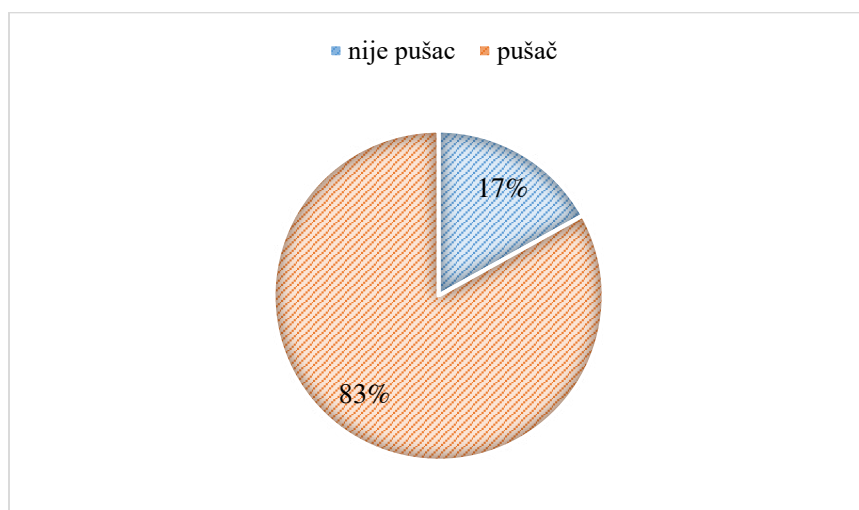
Lokalizacija tumora u oralnoj duplji kod ispitanika predstavljena je na grafikonu 2. Skoro polovina ispitanika ima lokalizovan tumor na sluznici jezika i na sluznici poda usta.

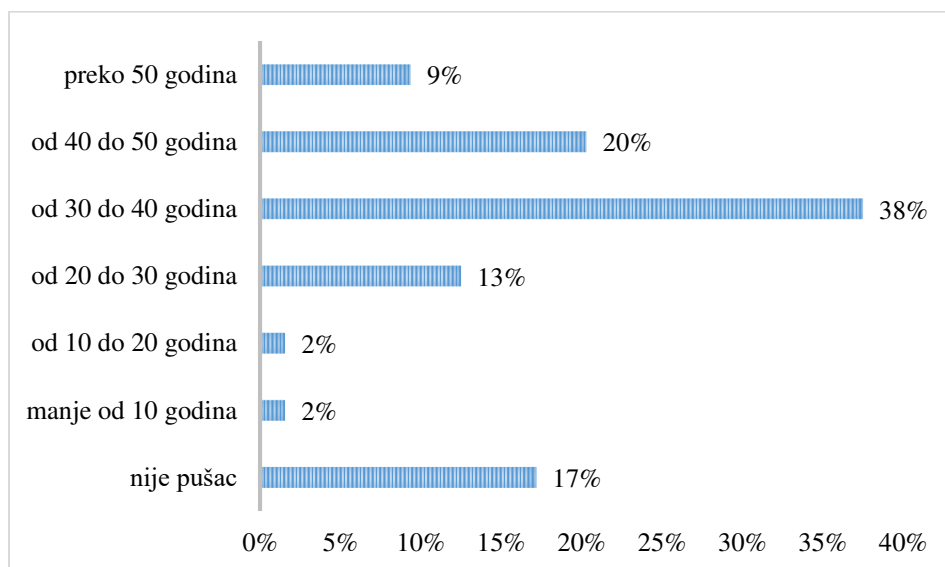
**Grafikon 2: Lokalizacija oralnog planocelularnog karcinoma (N=65)**

#### 4.1.2 Pušačke navike

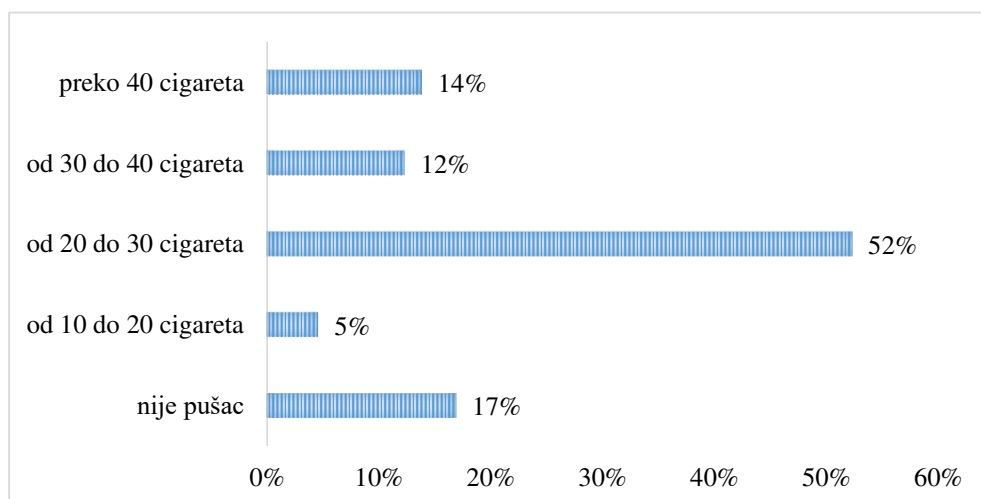
Podaci o pušačkim navikama dobijeni su anamnestički i bili su poznati za sve ispitanike. Od svih pacijenata u uzorku 83% (54 bolesnika) su pušači a 17% (12 bolesnika) nepušači. Na grafikonu 3. predstavljena je distribucija bolesnika prema navici pušenja.

Ispitanici koji su pušači anamnestički su davali podatke o dužini trajanja ove navike, najveći procenat pacijenata konzumira cigarete 30-50 godina. Rezultati su predstavljeni na grafikonu 4. Jedan pacijent nije dao traženi podatak.

**Grafikon 3: Distribucija pacijenata prema navici pušenja (N=65)**

**Grafikon 4: Konzumiranja cigareta po dužini trajanja (N=64)**

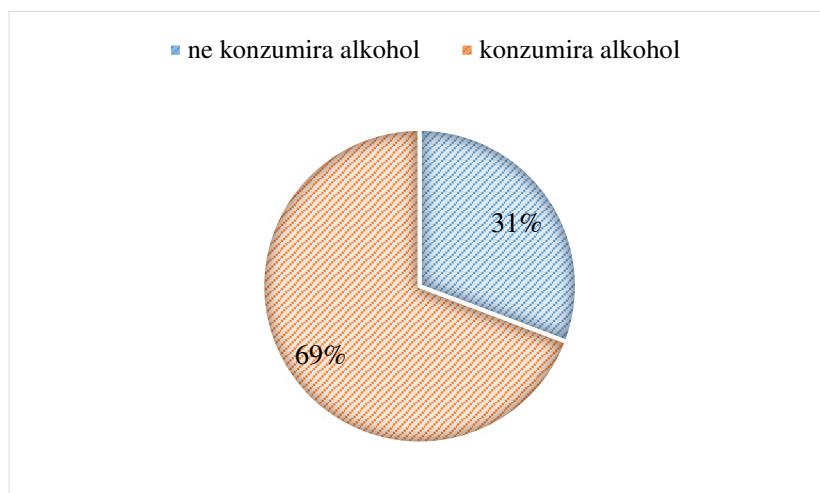
Ispitanici koji su pušači su takođe dali podatak o dnevnoj konzumaciji cigareta, distribucija ispitanika prema dnevnoj konzumaciji cigareta predstavljena je na grafikonu 5. Skoro polovina ispitanika konzumira u proseku između 20 i 30 cigareta dnevno. Dva pacijenta nisu dala ovaj podatak.

**Grafikon 5: Distribucija ispitanika prema broju popušanih cigareta na dan (N=63)**

### 4.1.3 Navika konzumiranja alkohola

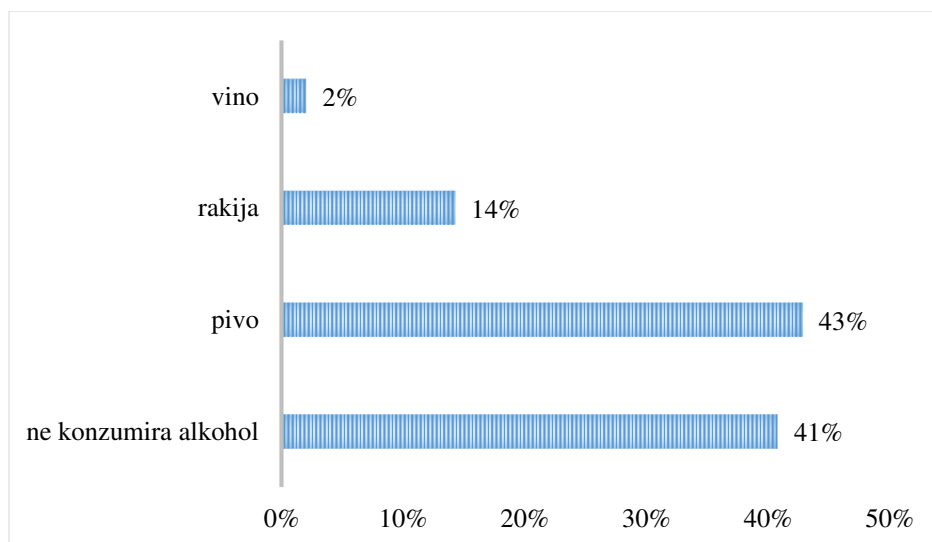
Ispitanici su anamnestički dali podatak o navici konzumiranja alkohola ukupno 69% (45 bolesnika) se izjasnilo da konzumira alkohol (grafikon 6).

**Grafikon 6: Distribucija ispitanika prema navici konzumiranja alkohola (N=65)**



Ispitanici koji su se izjasnili da redovno konzumiraju alkohol su dali podatak o vrsti alkoholnog pića koje najčešće konzumiraju, najviše ispitanika se izjasnilo da konzumira pivo. Rezultati su predstavljeni na grafikonu 7.

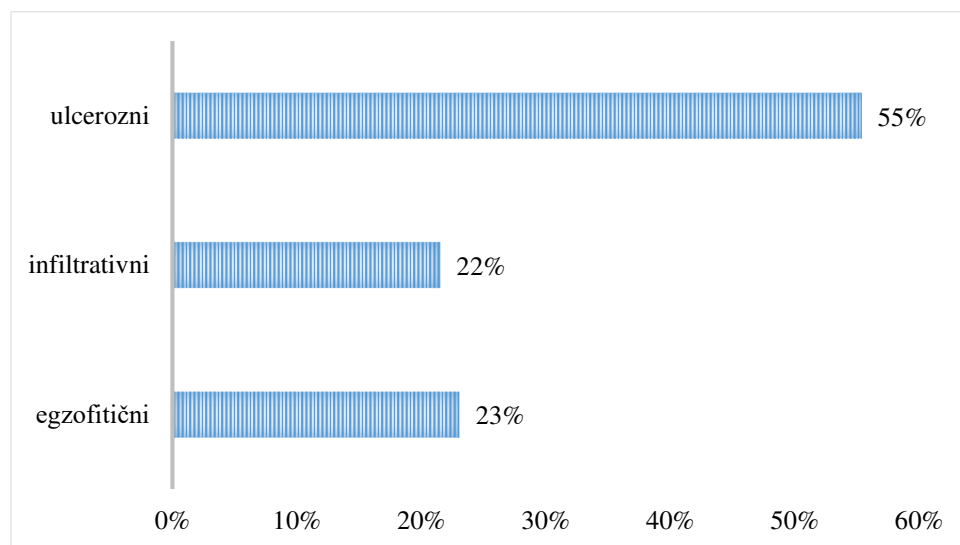
**Grafikon 7: Distribucija ispitanika prema vrsti alkoholnog pića koje konzumira (N=45)**



#### 4.1.4. Karakteristike tumora

Kliničkim pregledom utvrđen je klinički tip tumora, najviše je bilo ulceroznih OPK. Rezultati su predstavljeni na grafikonu 8.

**Grafikon 8. Distribucija prema kliničkom obliku OPK**



Veličina tumora određena je prvo CT pregledom a potom nakon operacije makroskopskim i mikroskopskim pregledom histopatološkog preparata.

U tabeli 4. predstavljena je deskriptivna statistika parametara dobijenih CT pregledom a u tabeli 5. parametara dobijenih histopatološkom obradom.

**Tabela 4. Parametri dobijeni CT pregledom**

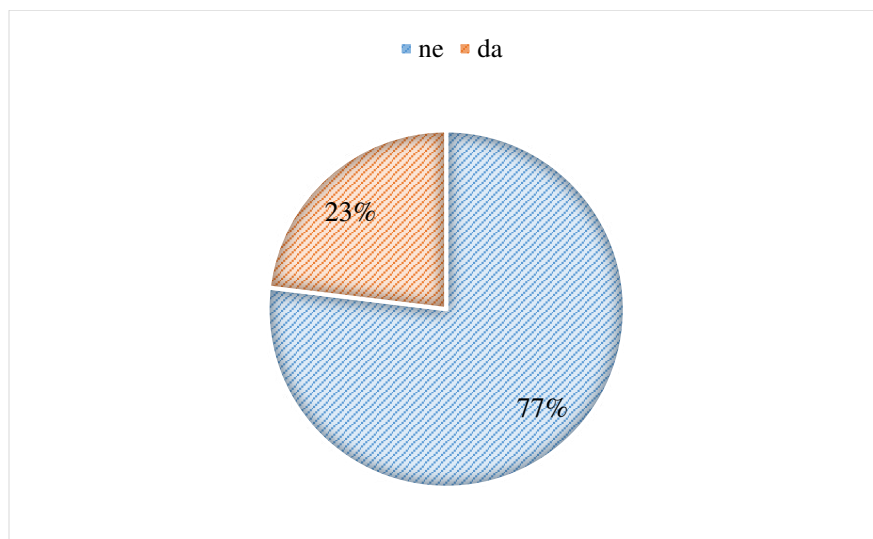
	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
CT dimenzija A (cm)	3.543077	1.0414787	1.5000	8.0000
CT dimenzija B (cm)	2.095385	.6462466	1.0000	4.0000
CT debljina tumora (cm)	1.527077	.5834534	.6000	3.1400
rVT CT (cm <sup>3</sup> )	6.706376	5.2328758	.9211	22.8165

Tabela 5: Parametri dobijeni histopatološkim ispitivanjem

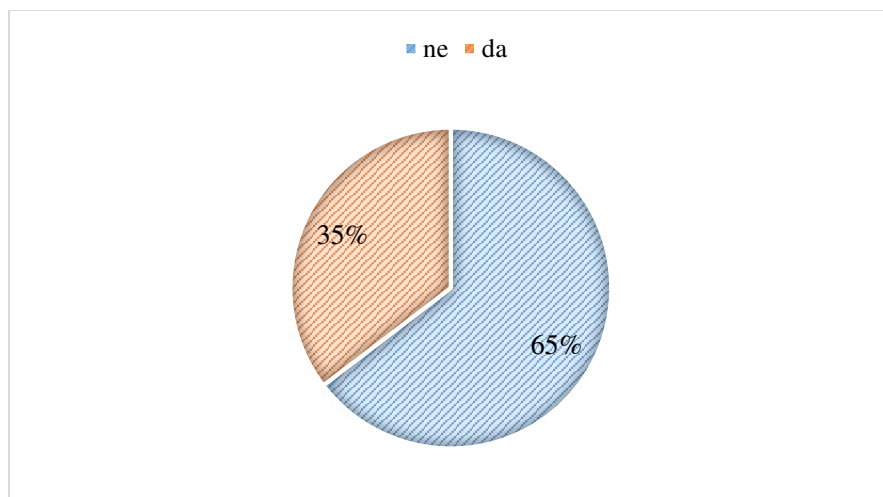
	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
PH dimenzija tumora A (cm)	3.192	1.4185	1.0	8.0
PH dimenzija tumora B (cm)	2.226154	1.0023842	.2000	7.0000
PH debljina tumora (cm)	1.3446	.50704	.40	3.00
PH dubina invazije tumora (mm)	9.172308	5.4637873	1.0000	25.0000
pVT PH (cm <sup>3</sup> )	6.666853	7.7749805	.1047	43.9600

Kod 77% (50 bolesnika) ispitanika na histopatološkom preparatu OPK je uočeno prisustvo displazije rezultati su predstavljeni na grafikonu 9.

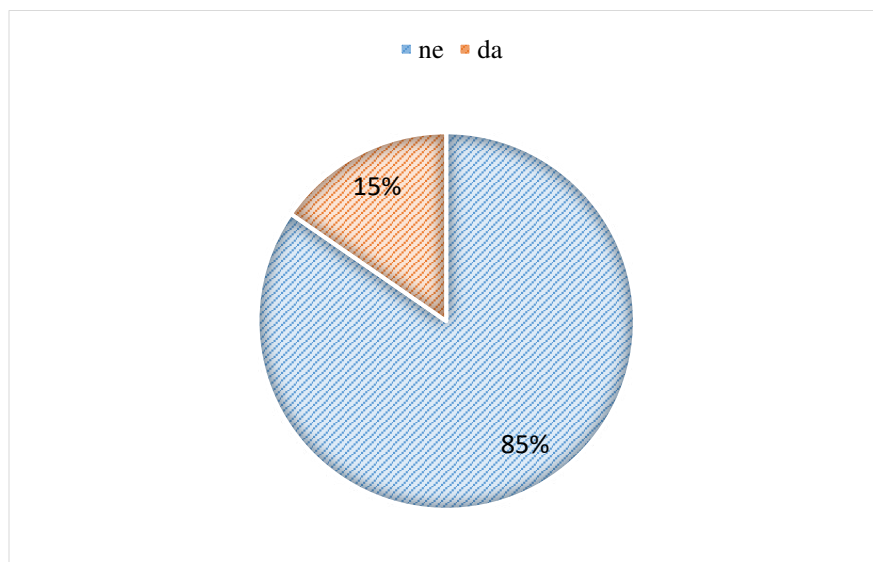
Grafikon 9: Prisustvo displazije na histopatološkom preparatu OPK



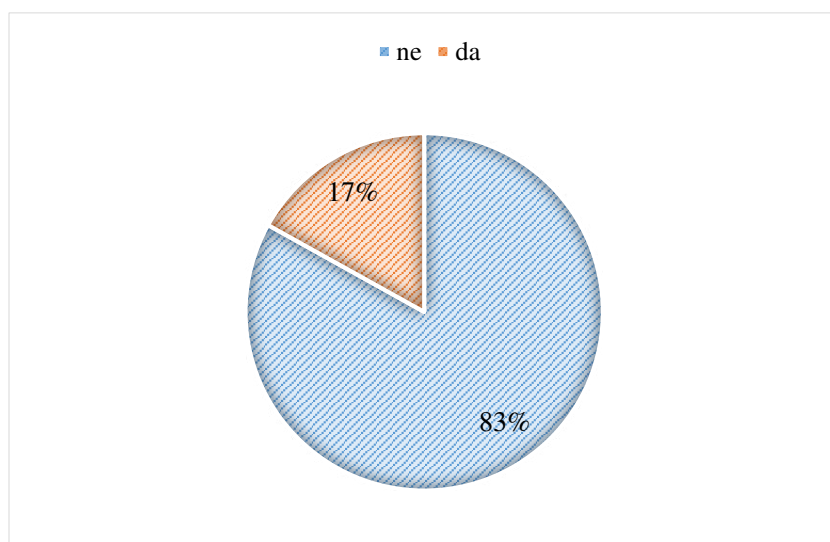
Prisustvo perineuralne invazije na histopatološkom preparatu je uočeno kod 65% (42 bolesnika) ispitanika što je predstavljeno na grafikonu 10.

**Grafikon 10: Prisustvo perineuralne invazije na histopatološkom preparatu**

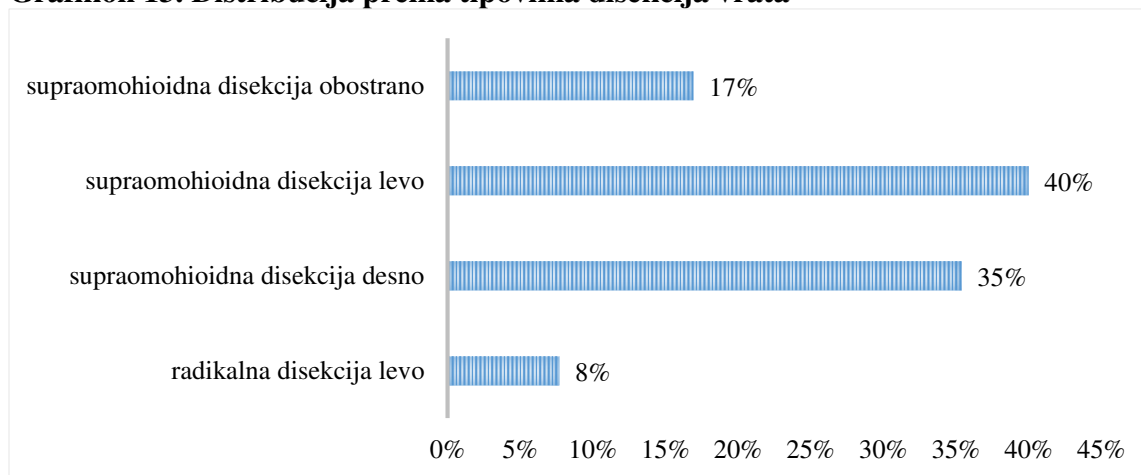
Na 85% histopatoloških preparata OPK je uočeno prisustvo perivaskularne invazije (kod 55 bolesnika), rezultati su predstavljeni na grafikonu 11.

**Grafikon 11: Prisustvo perivaskularne invazije na histopatološkom preparatu**

Kod 83% ispitanika sa nalazom nodalnih metastaza uočeno je prisustvo perinodalne invazije (kod 54 bolesnika) rezultati su predstavljeni na grafikonu 12.

**Grafikon 12: Prisustvo perinodalne invazije na histopatološkom preparatu**

Kod svih ispitanika rađena je disekcija vrata i to u najvećem procentu selektivna disekcija vrata regija I-III (supraomohoidna disekcija). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 13.

**Grafikon 13. Distribucija prema tipovima disekcija vrata**

Na nefiksiranim histopatološkim preparatima disekata vrata obeležene su regije vrata, u tabeli 6 je predstavljen broj ispitanih limfnih čvorova prema regijama vrata.



Tabela 6. Broj ispitanih limfnih čvorova prema regijama vrata

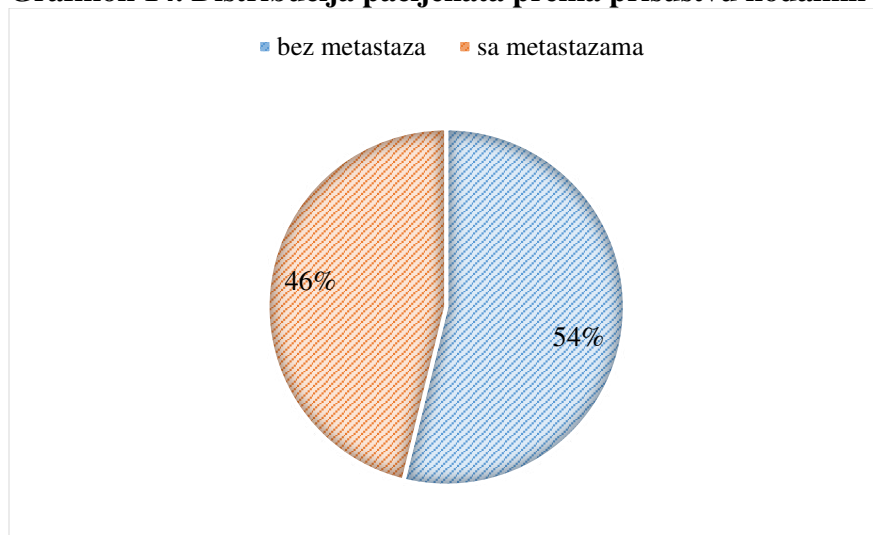
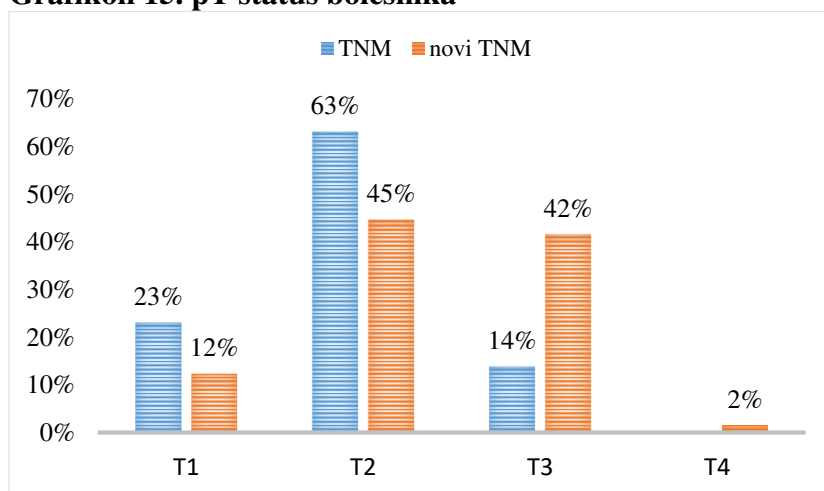
	I regija vrata	II regija vrata	III regija vrata	IV regija vrata	V regija vrata	kontralateralno	Suma LGL
<b>Mean</b>	2.46	3.83	3.57	1.55	.17	.83	11.97
<b>Median</b>	2.00	3.00	3.00	1.00	0.00	0.00	10.00
<b>Mode</b>	1	3	3	0	0	0	10
<b>Minimum</b>	0	0	0	0	0	0	2
<b>Maximum</b>	9	18	16	12	10	11	43
<b>Sum</b>	160	249	232	101	11	25	778

Broj metastatski izmenjenih limfnih čvorova po regijama vrata predstavljen je u tabeli 6, najviše metastatski izmenjenih čvorova je bilo u drugoj i trećoj regiji vrata.

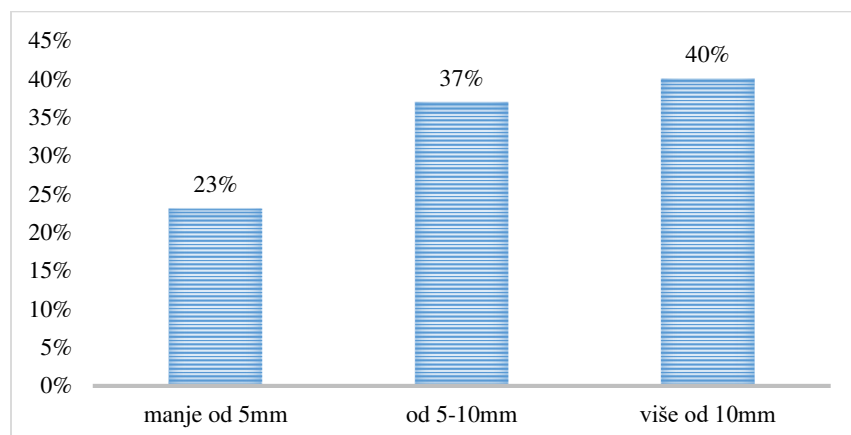
Tabela 7. Broj metastatski izmenjenih limfnih čvorova prema regijama vrata

	Metastaze I regija	Metastaze II regija	Metastaze III regija	Metastaze IV regija	Metastaze V regija	Ukupno metastaza
<b>Mean</b>	0.63	0.77	0.77	0.53	0.00	2.70
<b>Median</b>	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	2.00
<b>Mode</b>	0	0	0	0	0	1
<b>Minimum</b>	0	0	0	0	0	1
<b>Maximum</b>	4	3	5	7	0	13
<b>Sum</b>	19	23	23	16	0	81

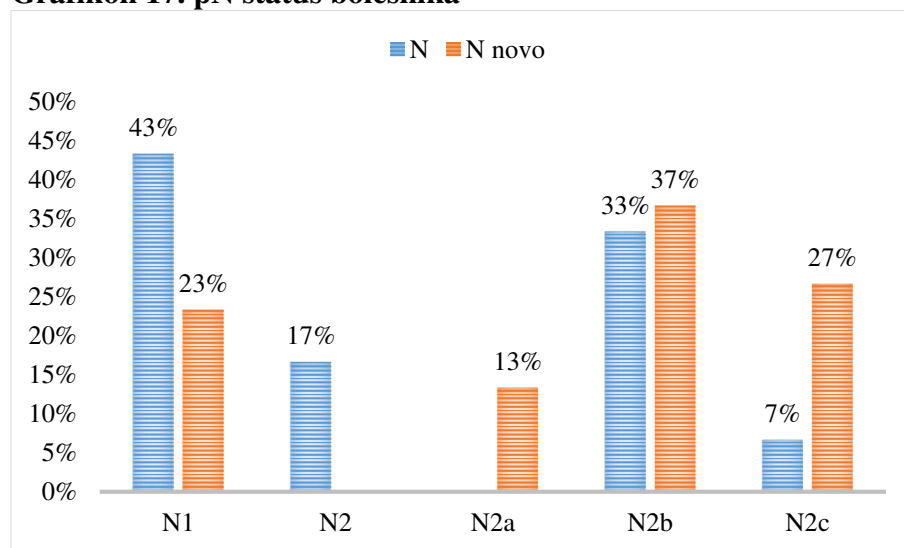
Na osnovu histopatološkog ispitivanja utvrđeno je prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza kod 46% bolesnika (kod 30 bolesnika) dok kod 54% bolesnika (35 bolesnika) nije pronađeno prisustvo metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima, što je predstavljeno na grafikonu 14. Na osnovu ove karakteristike bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupu bolesnika sa i grupu bolesnika bez prisustva cervikalnih nodalnih metastaza.

**Grafikon 14. Distribucija pacijenata prema prisustvu nodalnih cervikalnih metastaza****Grafikon 15. pT status bolesnika**

Na osnovu histopatoloških nalaza ustanovljen je pTNM bolesnika. pTNM je ustanovljen prvo na osnovu stare revizije iz 2010.godine a potom i na osnovu nove iz 2018. godine, a rezultati T statusa su poređeni. Postoji statistički značajna razlika u kategorijama starog i novog T statusa ( $Z=-3.921$ ,  $p=0.000$ ). Kod 51% pacijenata kategorija T je ostao isti, kod 42% pacijenata kategorija novog T je veća, dok se kod 7% pacijenata smanjila odnosno kategorija novog T je niža. Rezultati su predstavljeni na grafikonu 15. Raspodela bolesnika prema dubini invazije tumora predstavljeni su na grafikonu 16 i tabeli 8.

**Grafikon 16. Raspodela bolesnika prema dubini invazije tumora (N=65)****Tabela 8. Raspodela bolesnika prema dubini invazije tumora (N=65)**

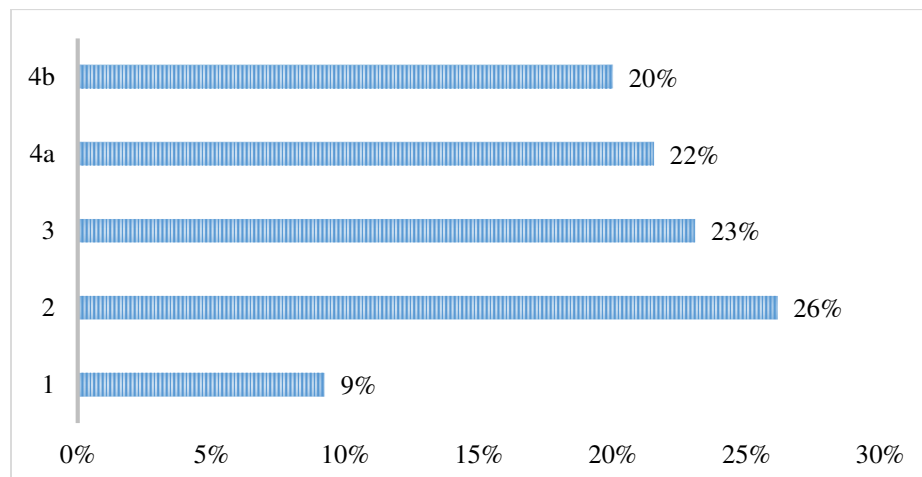
	Frekvencija	Procenat
manje od 5mm	15	23%
od 5-10mm	24	37%
više od 10mm	26	40%

**Grafikon 17. pN status bolesnika**

Na grafikonu 17 je predstavljen pN status bolesnika, prema staroj reviziji iz 2010 godine i novoj iz 2018. godine.

Na osnovu svih nalaza i pTNM statusa prema novim TNM kriterijumima utvrđen je klinički stadijum bolesti. Najveći procenat bolesnika bio je u četvrtom stadijumu bolesti, rezultati su predstavljeni na grafikonu 18.

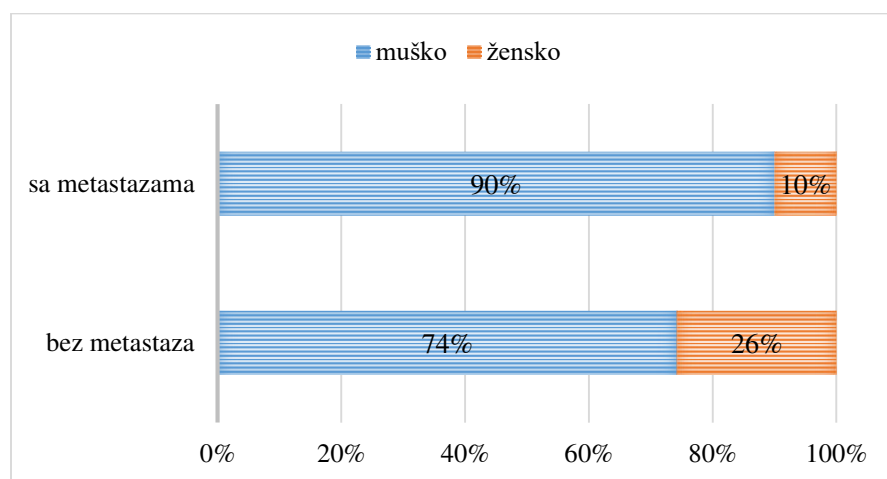
**Grafikon 18. Klinički stadijum bolesti kod ispitanika**



#### 4.2 Poređenje bolesnika sa cervikalnim metastazama i bez cervikalnih metastaza

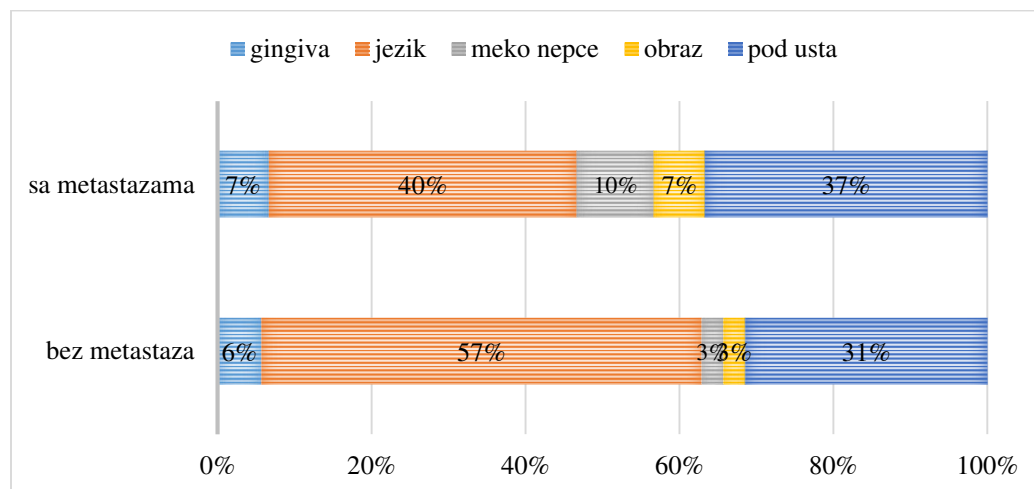
$\chi^2$  testom ispitana je zavisnost između pojave metastaza i pola ispitanika. Rezultati ukazuju da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i pola ispitanika (chi square=2.650, df=1, p=0.103). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 19.

**Grafikon 19: Distribucija pojave cervikalnih metastaza prema polu među grupama**



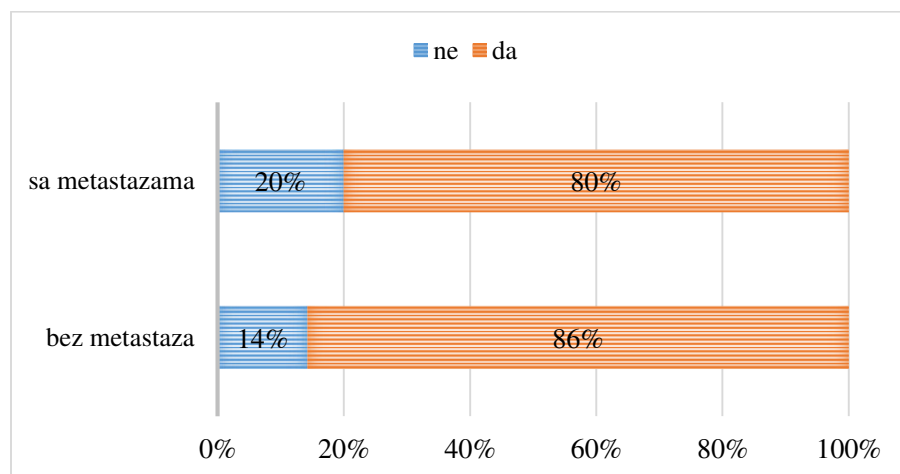
$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i lokalizacije tumora (chi square=2.966, df=4, p=0.563). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 20.

**Grafikon 20: Distribucija pojava cervikalnih metastaza i lokalizacija OPK među grupama**

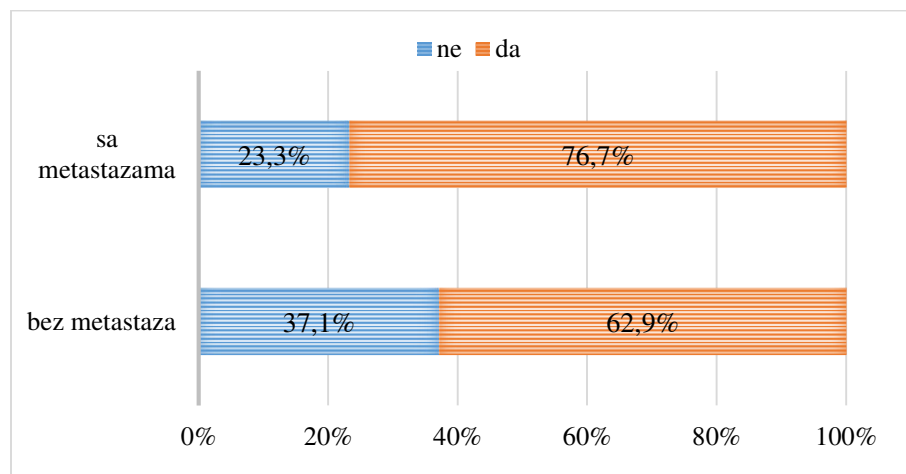


$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i konzumacije cigareta (chi square=0.375, df=1, p=0.540). Rezultati su prikazani na grafikonu 21.

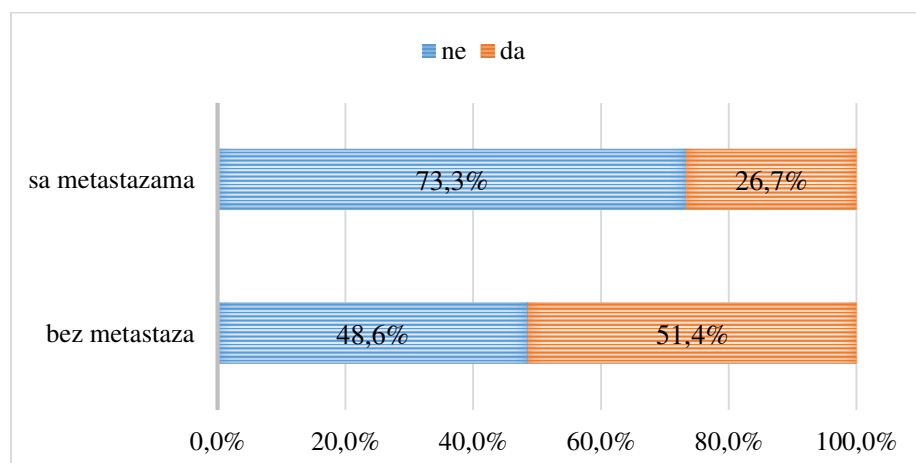
**Grafikon 21. Distribucija pojave cervikalnih metastaza i pušenja među grupama**



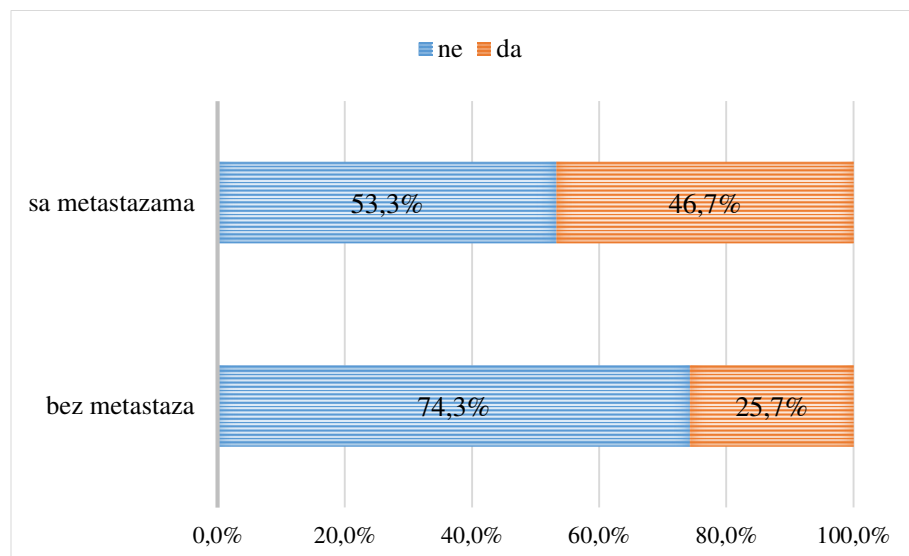
$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i konzumacije alkohola (chi square=1.446, df=1, p=0.229). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 22.

**Grafikon 22: Distribucija pojave cervikalnih metastaza i konzumiranja alkohola među grupama**

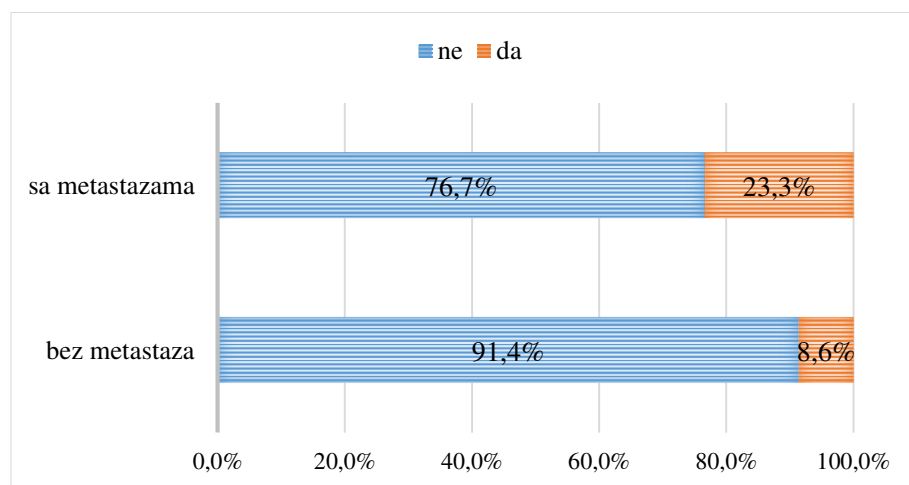
$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i prisustva displazije (chi square=4.127, df=1, p=0.042). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 23.

**Grafikon 23: Distribucija pojava cervikalnih metastaza i displazije među grupama**

$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i perineurane invazije (chi square=3.102, df=1, p=0.078). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 24.

**Grafikon 24: Distribucija pojave cervikalnih metastaza i perineuralne invazije među grupama**

$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i perivaskularne invazije ( $\chi^2=2.704$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ). Rezultati su predstavljeni na grafikonu 25.

**Grafikon 25: Distribucija pojave perivaskularne invazije među grupama**

Normalnost numeričkih varijabli je ispitana *Shapiro Wilk* testom, a rezultati su dati u tabeli 9.

Tabela 9: Ispitivanje normalnosti numeričkih varijabli

		Statistic	Df	Sig.
bez metastaza	CT dimenzija A (cm)	0.841	35	0.000
	CT dimenzija B (cm)	0.956	35	0.171
	Ct debljina tumora (mm)	0.912	35	0.008
	rVT (cm <sup>3</sup> )	0.810	35	0.000
	PH dimezija tumora A (cm)	0.943	35	0.069
	PH dimenzija tumora B (cm)	0.928	35	0.025
	PH debljina tumora (cm)	0.847	35	0.000
	PH dubina invazije tumora (mm)	0.914	35	0.009
	pVT (cm <sup>3</sup> )	0.741	35	0.000
sa metastazama	CT dimenzija A (cm)	0.969	30	0.515
	CT dimenzija B (cm)	0.974	30	0.662
	CT debljina tumora (mm)	0.941	30	0.096
	rVT CT (cm <sup>3</sup> )	0.843	30	0.000
	PH dimezija tumora A (cm)	0.796	30	0.000
	PH dimenzija tumora B (cm)	0.755	30	0.000
	PH debljina tumora (cm)	0.922	30	0.030
	PH dubina invazije tumora (mm)	0.960	30	0.305
	pVT (cm <sup>3</sup> )	0.698	30	0.000

Tabela 10: Razlike po grupama – parametri izmereni CT pregledom

Pokazatelj	Grupa	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Registrovana vrednost test statistike	p vrednost
CT dimenzija A (cm)	bez metastaza	3.448571	1.2772607	-1.846	.065
	sa mestastazama	3.653333	.6765701		
CT dimenzija B (cm)	bez metastaza	2.091429	.7285648	-.053	.958
	sa mestastazama	2.100000	.5470926		
CT debljina tumora (cm)	bez metastaza	1.421429	.6245052	<b>-1.968</b>	<b>.049</b>
	sa mestastazama	1.650333	.5146173		
rVT (cm <sup>3</sup> )	bez metastaza	6.311724	5.7065640	-1.421	.155
	sa mestastazama	7.166803	4.6738250		



Tabela 11: Razlike po grupama- parametri izmereni na histopatološkom preparatu

Pokazatelj	Grupa	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Registrovana vrednost test statistike	p vrednost
PH dimezija tumora A (cm)	bez metastaza	2.806	1.1373	-2.322	.020
	sa mestastazama	3.643	1.5917		
PH dimenzija tumora B (cm)	bez metastaza	1.948571	.7990330	-2.678	.007
	sa mestastazama	2.550000	1.1257947		
PH debljina tumora (cm)	bez metastaza	1.2486	.52860	-1.852	.064
	sa mestastazama	1.4567	.46437		
PH dubina invazije tumora (mm)	bez metastaza	8.054286	5.8159690	-2.061	.039
	sa mestastazama	10.476667	4.7912768		
pVT (cm <sup>3</sup> )	bez metastaza	4.927686	5.6752177	-2.772	.006
	sa mestastazama	8.695881	9.3668014		

Statistički značajne razlike između pacijenata sa i bez metastaza postoje u sledećim pokazateljima: CT debljina tumora (cm), PH dimezija tumora A (cm), PH dimenzija tumora B (cm), PH dubina invazije tumora (mm) i pVT (cm<sup>3</sup>).

## 4.2 Hipoteze

1. Postoji pozitivna korelacija između debljine tumora izmerene CT pregledom i debljina tumora izmerene na histopatološkom preparatu

Postoji pozitivna statistički značajna korelacija srednje jačine ( $r=0.581$ ,  $p=0.000$ ) između debljine tumora izmerene CT pregledom i debljina tumora izmerene na histopatološkom preparatu.

Tabela 12. Korelacija parametara izmerenih CT pregledom i histopatološkim merenjima

		CT dimenzija A (cm)	CT dimenzija B (cm)	CT debljina tumora (mm)	rVT(cm <sup>3</sup> )	PH dimezija tumora A (cm)	PH dimenzija tumora B (cm)	PH debljina tumora (cm)	PH dubina invazije tumora (mm)	pVT (cm <sup>3</sup> )
CT dimenzija A (cm)	Correlation Coefficient	1.000	.592**	.450**	.789**	.355**	.371**	.263*	.214	.351**
	Sig. (2- tailed)		.000	.000	.000	.004	.002	.035	.087	.004
CT dimenzija B (cm)	Correlation Coefficient	.592**	1.000	.453**	.840**	.321**	.337**	.286*	.303*	.351**
	Sig. (2- tailed)	.000		.000	.000	.009	.006	.021	.014	.004
CT debljina tumora (mm)	Correlation Coefficient	.450**	.453**	1.000	.781**	.377**	.481**	.581**	.557**	.557**
	Sig. (2- tailed)	.000	.000		.000	.002	.000	.000	.000	.000
rVT (cm <sup>3</sup> )	Correlation Coefficient	.789**	.840**	.781**	1.000	.451**	.490**	.466**	.450**	.526**
	Sig. (2- tailed)	.000	.000	.000		.000	.000	.000	.000	.000
PH dimezija tumora A (cm)	Correlation Coefficient	.355**	.321**	.377**	.451**	1.000	.804**	.549**	.574**	.881**
	Sig. (2- tailed)	.004	.009	.002	.000		.000	.000	.000	.000
PH dimenzija tumora B (cm)	Correlation Coefficient	.371**	.337**	.481**	.490**	.804**	1.000	.626**	.596**	.912**
	Sig. (2- tailed)	.002	.006	.000	.000	.000		.000	.000	.000
PH debljina tumora (cm)	Correlation Coefficient	.263*	.286*	.581**	.466**	.549**	.626**	1.000	.632**	.818**
	Sig. (2- tailed)	.035	.021	.000	.000	.000	.000		.000	.000
PH dubina invazije tumora (mm)	Correlation Coefficient	.214	.303*	.557**	.450**	.574**	.596**	.632**	1.000	.682**
	Sig. (2- tailed)	.087	.014	.000	.000	.000	.000	.000		.000
pVT (cm <sup>3</sup> )	Correlation Coefficient	.351**	.351**	.557**	.526**	.881**	.912**	.818**	.682**	1.000
	Sig. (2- tailed)	.004	.004	.000	.000	.000	.000	.000	.000	

- Dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm predstavlja prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza

Model binarne logističke regresije formiran je kako bi se ispitalo da li je dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm predstavlja prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

Zavisna varijabla je binarna varijabla koja prima vrednost 1 ako pacijent ima metastaze i vrednost 0 ako nema metastaze. Kao nezavisna varijabla upotrebljena je indikator promenljiva koja ukazuje na to da li je dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm.

Omnibus test koeficijenata modela upotrebljen je kako bi se ispitala validnost modela. Rezultati testa ukazuju da je dobijeni model statistički značajno bolji od modela koji sadrži samo konstantu, odnosno modela koji nema nijednu od navedenih nezavisnih promenljivih.

**Tabela 13: Omnibus test koeficijenata modela**

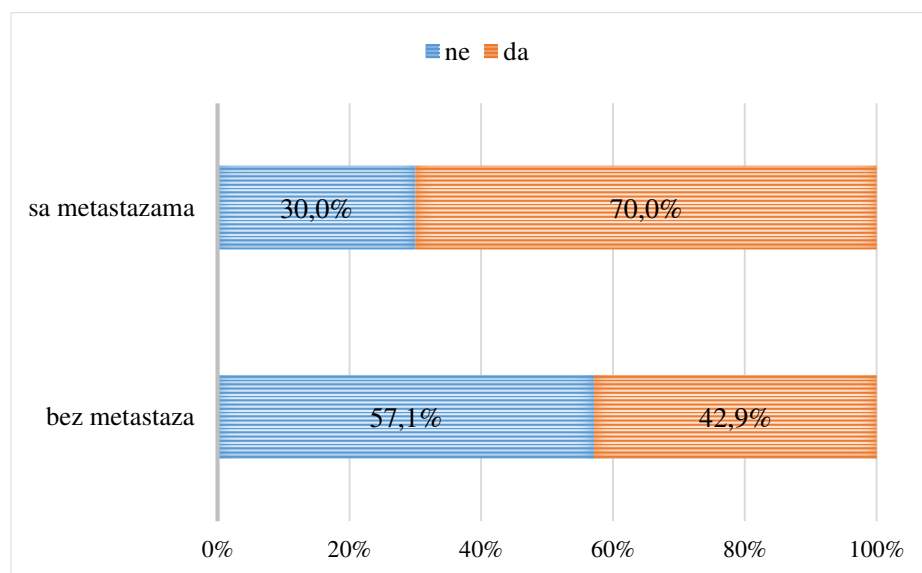
		Chi-square	df	Sig.
<b>Step 1</b>	Step	4.898	1	.027
	Block	4.898	1	.027
	Model	4.898	1	.027

Rezultati ocene koeficijenata dati su u Tabeli 14. Rezultati ukazuju da dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm ima statistički značajan prediktivni uticaj za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

**Tabela 14: Ocena koeficijenata**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>Dubina invazije PH 7mm</b>	-1.135	.525	4.678	1	.031	.321
<b>konstanta</b>	.336	.338	.991	1	.320	1.400

$\chi^2$  testom potvrđena je statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm (chi square=4.816, df=1, p=0.028). 70% ispitanika sa metastazama (21 bolesnik) ima dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm, dok ih u grupi pacijenata bez metastaza ima 42.9% (15 bolesnika) (grafikon 26).

**Grafikon 26: Distribucija tumora sa dubinom invazije većom od 7mm po grupama**

Kako bi se utvrdilo da li je dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm adekvatno odabran prediktor regionalnih cervikalnih metastaza formirana su još tri dodatna modela binarne regresije. Kao prediktori u modelima su respektivno uzeti: dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 3mm, od 5mm i 9mm.

Analogno kao u modelu sa prediktorom dubinom invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm, Omnibus test koeficijenata modela primenjen je u cilju ispitivanja validnosti modela. Modeli binarne logistike u kojima je kao prediktor uzeti dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 3mm ( $p=0.008$ ) i 5mm ( $p=0.026$ ) respektivno pokazali su se kao validni. Model sa prediktorom dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom većom od 9mm na osnovu Omnibus testa, se pokazao kao neadekvatan ( $p=0.190$ ). Dobijeni rezultati ukazuju da su i dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 3mm ( $B=-2.306$ ,  $p=0.034$ ) kao i dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 5mm ( $B=-1.346$ ,  $p=0.036$ ) takođe statistički značajni prediktori regionalnih cervikalnih metastaza. Međutim, dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 9mm ( $B=-0.660$ ,  $p=0.193$ ) nije statistički značajan prediktor regionalnih cervikalnih metastaza.

U cilju upoređivanja modela, u tabeli 15 navedene su prosečne stope klasifikacije modela.

**Tabela 15. Prosečne stope klasifikacije modela predikcije na osnovu dubine invazije tumora za različite vrednosti dubine invazije tumora**

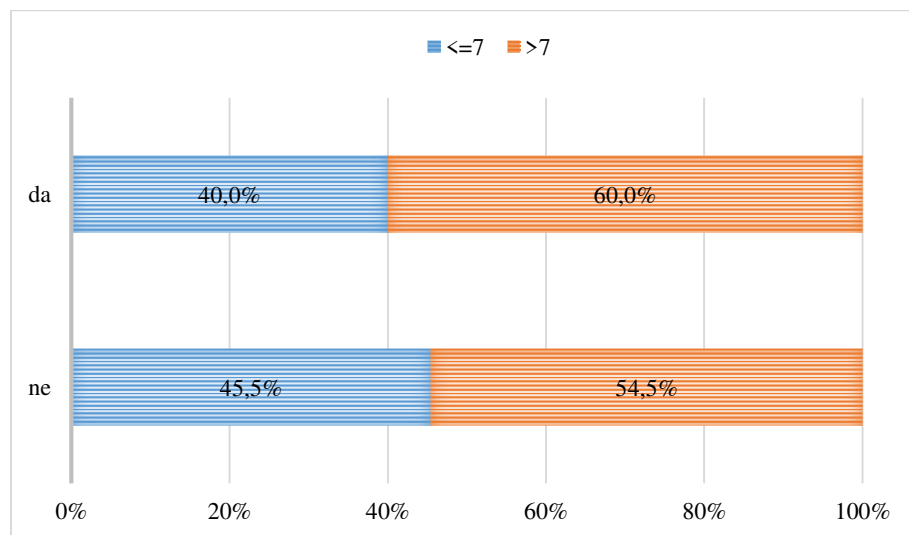
	Dubina PH 3mm	Dubina PH 5mm	Dubina PH 7mm	Dubina PH 9mm
stopa klasifikacije	58.461	60	63.076	58.461

Na osnovu rezultata, dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm ima najveću prediktivnu moć za otkrivanje regionalnih cervikalnih metastaza.

Takođe je ispitan odnos dubine invazije tumora veće od 7mm sa prisustvom perineuralne, perivaskularne i perinodalne invazije tumora kao značajnih kvalitativnih histopatoloških parametara za preživljavanje bolesnika.

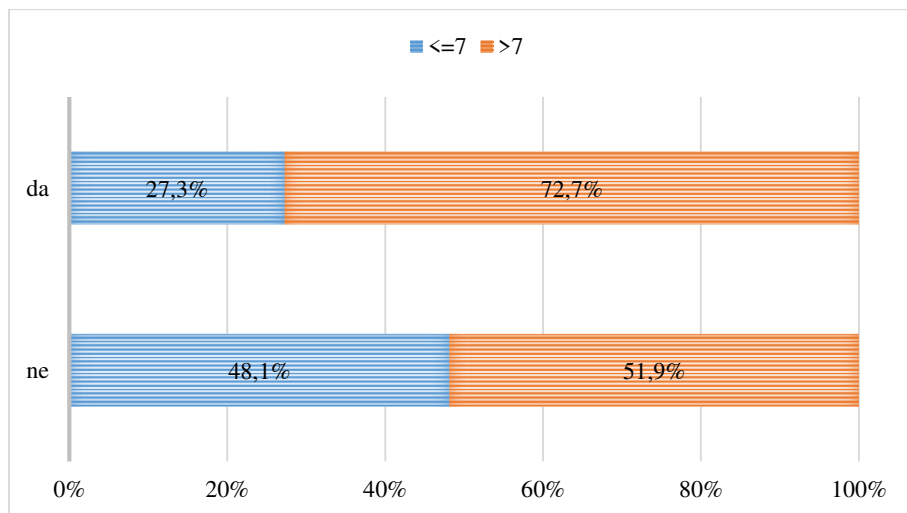
$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između perivaskularne invazije tumora i dubine invazije tumora veće od 7mm (chi square=0.102, df=1, p=0.750).

**Grafikon 27. Distribucija dubine invazije tumora veće od 7mm u odnosu na perivaskularnu infiltraciju**



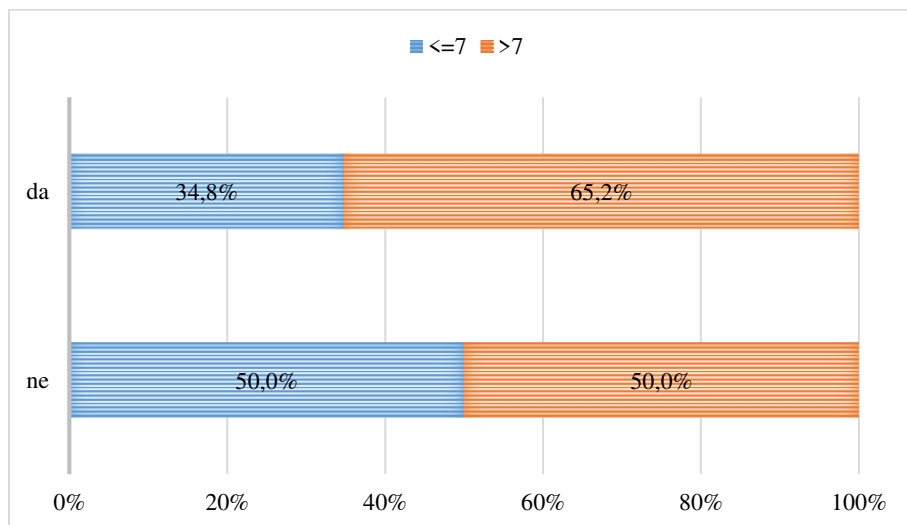
$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između perinodalne infiltracije i dubine invazije tumora veće od 7mm (chi square=2.612, df=1, p=0.204).

**Grafikon 28. Distribucija dubine invazije tumora veće od 7mm u odnosu na perinodalnu infiltraciju**



$\chi^2$  testom pokazano je da ne postoji statistički značajna zavisnost između perineuralne infiltracije i dubine invazije tumora veće od 7mm (chi square=1.393, df=1, p=0.238).

**Grafikon 29. Distribucija dubine invazije tumora veće od 7mm u odnosu na perineuralnu infiltraciju**



3. Volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 1,5cm<sup>3</sup> predstavlja prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza

Model binarne logističke regresije formiran je kako bi se ispitalo da li volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 1,5cm<sup>3</sup> predstavlja prediktivni faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

Zavisna varijabla je kao i u prethodnom modelu binarna varijabla koja prima vrednost 1 ako pacijent ima metastaze i vrednost 0 ako nema metastaze. Kao nezavisna varijabla upotrebljena je indikator promenljiva koja ukazuje na to da li je volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 1,5cm<sup>3</sup>.

Omnibus test koeficijenata modela upotrebljen je kako bi se ispitala validnost modela. Rezultati testa ukazuju da je dobijeni model nije statistički značajno bolji od modela koji sadrži samo konstantu, odnosno modela koji nema nijednu od navedenih nezavisnih promenljivih.

**Tabela 16: Omnibus test koeficijenata modela**

	Chi-square	df	Sig.
<b>Step</b>	3.488	1	.062
<b>Block</b>	3.488	1	.062
<b>Model</b>	3.488	1	.062

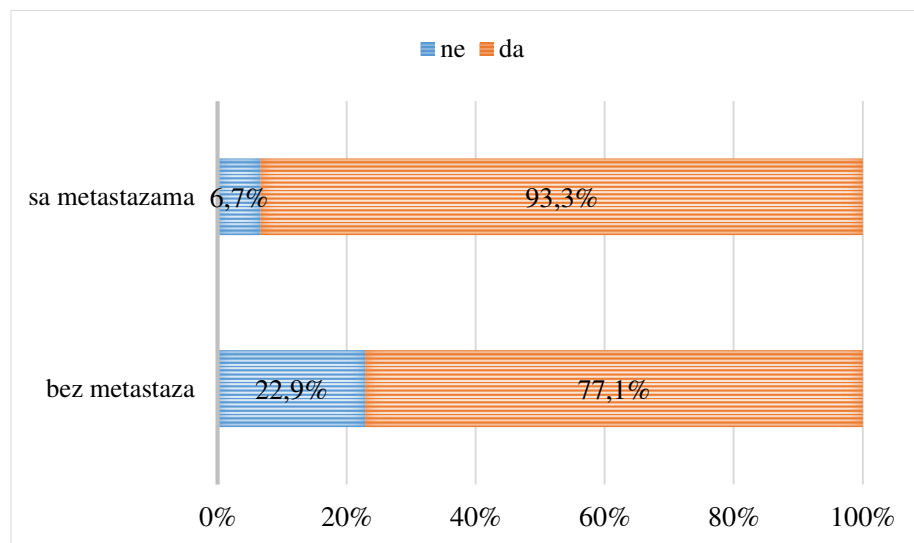
Ovaj rezultat je potvrđen i rezultatima ocene koeficijenata (tabela 17). Rezultati ukazuju da volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 1,5cm<sup>3</sup> nema statistički značajan prediktivni uticaj za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

**Tabela 17: Ocena koeficijenata modela**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>Volumen PH 1,5cm<sup>3</sup></b>	1.423	.835	2.901	1	.089	4.148
<b>KONSTANTA</b>	-1.386	.791	3.075	1	.080	.250

$\chi^2$  testom potvrđeno je ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i volumena tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunatog na osnovu patohistoloških merenja, većeg od 1,5cm<sup>3</sup> (chi square=3.253, df=1, p=0.071) (grafikon 30).

**Grafikon 30: Distribucija tumora sa volumenom većim od 1.5cm<sup>3</sup> po grupama**



Prethodni model je korigovan tako da se za nezavisnu varijablu koristi indikator promenljiva koja ukazuje na to da li je volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 4cm<sup>3</sup>.

U ovoj specifikaciji modela, omnibus test koeficijenta modela ukazuje da je dobijeni model statistički značajno bolji od modela koji sadrži samo konstantu, odnosno modela koji nema nijednu od navedenih nezavisnih promenljivih.

**Tabela 18: Omnibus test koeficijenta modela**

	Chi-square	df	Sig.
<b>Step</b>	6.721	1	.010
<b>Block</b>	6.721	1	.010
<b>Model</b>	6.721	1	.010



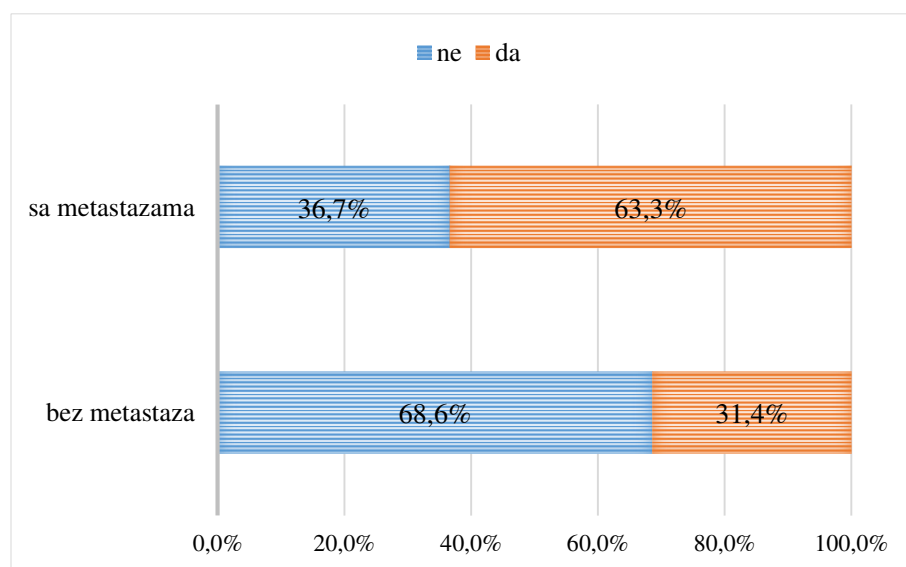
Rezultati ocene koeficijenata modela potvrđuje da volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, veći od 4cm<sup>3</sup> ima statistički značajan prediktivni uticaj za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.

**Tabela 19: Ocena modela**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>Volumen PH 4cm<sup>3</sup></b>	1.327	.525	6.375	1	.012	3.769
<b>KONSTANTA</b>	-.780	.364	4.591	1	.032	.458

$\chi^2$  testom potvrđeno je postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i volumena tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunatog na osnovu patohistoloških merenja, većeg od 4cm<sup>3</sup> (chi square=6.616, df=1, p=0.010) (grafikon 31). U grupi bolesnika sa cervikalnim metastazama, 63.3% (19 bolesnika) ima tumor čiji je volumen veći od 4cm<sup>3</sup>, dok u grupi bolesnika bez cervikalnih metastaza 31.4% (11 bolesnika) ima tumor čiji je volumen veći od 4cm<sup>3</sup>.

**Grafikon 31: Distribucija tumora sa volumenom većim od 4cm<sup>3</sup> po grupama**



Ispitana je i povezanost broja cervikalnih metastaza sa debljinom tumora, dubinom invazije tumora i volumenom tumora. Postoji pozitivna statistički značajna korelacija srednje jačine

između broja metastatski izmenjenih limfnih čvorova i volumena tumora izmerenog na osnovu patohistoloških merenja. Rezultati su predstavljeni u tabeli 20.

**Tabela 20: Povezanost broja cervikalnih metastaza sa debljinom tumora, dubinom invazije tumora i volumenom tumora**

		Ukupno	PH debljina tumora (cm)	PH dubina invazije tumora (mm)	pVT (cm <sup>3</sup> )
<b>Broj metastaza</b>	Correlation Coefficient	1.000	.091	.335	.467**
	Sig. (2-tailed)		.633	.071	.009
	N	30	30	30	30

## 5. DISKUSIJA

Oralni planocelularni karcinom se dugo u medicinskim krugovima smatrao “zaboravljenom bolesti”, međutim, stil života modernog čoveka je doprineo da ova bolest ponovo bude u žiži interesovanja obzirom da je incidenca oboljevanja od OPK porasla od 1970. godine do danas za oko 15% (117). U 2018.godini prema podacima *Globocan*-a bilo je 354864 novootkrivena slučaja OPK dok je 177384 ljudi umrlo kao posledica oboljevanja od istog što predstavlja značajan broj. U Srbiji je 2018.godine bilo 726 novootkrivena slučaja, sa incidencom 4,9/100000 stanovnika, što je nešto više od prosečne incidence u svetu koja je 4/100000 stanovnika. Smrtnost u Srbiji u 2018.godini je 1,8/100000 stanovnika odnosno 280 ljudi je umrlo od OPK (117).

Incidenca OPK kod muškaraca je veća, i u svetu ali i u Srbiji. 2018. godine incidenca OPK kod muškaraca je bila 7,6/100000 stanovnika dok je kod žena bila 2,5/100000 stanovnika (odnosno od 726 novootkrivenih slučajeva OPK u 2018.godini 526 su bili muškarci dok je 200 bolesnika bilo ženskog pola). Uzorak u ovom istraživanju pokazuje sličan odnos, od 65 bolesnika 53 su bili muškarci dok je bilo 12 žena sa odnosnom muškarci:žene 4:1. Ovaj odnos je identičan odnosu oboljevanja među polovima u svetskim okvirima (na jednu ženu oboli 3-4 muškarca) (118,119). Ova razlika u oboljevanju je značajna, objašnjava se rizičnijim ponašanjem muškaraca koji su u većem procentu pušači i konzumenti alkoholnih pića (120). Ipak, sve više se ovaj odnos u oboljevanju smanjuje, u SAD je od nekadašnjeg 1:6 pao na 1:2 što se objašnjava sve rizičnijem ponašanju žena u razvijenim zemljama (121,122)). Istraživanje *Suba-e* iz 2007 sprovedeno nad 2660 pacijenata lečenih od OPK na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju u Budimpešti je pokazalo da je kod žena povišen nivo glukoze značajan faktor za oboljevanje od OPK naročito karcinoma gingive, kao i estrogena deficijencija obzirom da je utvrđena značajno veća incidence oboljevanja od OPK kod žena koje su duže od 17 godina u menopauzi ili kod kojih je rađena histerektomija (123). Slične rezultate pokazalo je istraživanje *Lukits*-a i saradnika. Ova nova hipoteza o značaju endokrinog statusa u razvoju OPK kod žena je otvorila nova poglavlja u istraživanju OPK (124).

OPK je bolest srednjeg životnog doba, prosečna starost obolelih od OPK je 63 godine (125). Kod muškaraca je prosečna starost bolesnika 62 godine dok je kod žena 66 godina. Prosečna starost bolesnika u ovom istraživanju odgovara proseku koji se navodi u literaturi, iznosila je 59.65 godina, dok je standardna devijacija 9.425. Najmlađi bolesnik u istraživanju imao je 38, a najstariji 84 godine. Poslednjih godina je značajno povećana incidenca oboljevanja od OPK kod osoba mlađih od 40 godina. Uzrok ove pojave oboljevanja u mlađoj populaciji nije objašnjen ali se starost bolesnika manja od 40 godina izdvojila kao nezavisni negativni prognostički faktor obzirom da su razna istraživanja (*Garavello* i sar. 2007., *Hilly* i sar. 2013. i *Gamez* i sar. 2018.godine) pokazala da se kod ovih pacijenta češće javljaju recidivi i lokalne i udaljene metastaze kao i da je smrtnost veća u odnosu na bolesnike koji imaju preko 60 godina (prema *Hilly* i sar. smrtnost u grupi bolesnika mlađih od 40 godina je bila 100%) (125,126,127).

Pod OPK podrazumevamo planocelularni karcinom koji se identifikuje na sluznici prednje 2/3 jezika, poda usta, obraza, gingivi, mekom i tvrdom nepcu (128). Najčešća lokalizacija OPK je sluznica prednje 2/3 jezika i poda usta, što je bio slučaj i u ispitivanom uzorku, 49% bolesnika imalo je OPK lokalizovan na prednje 2/3 jezika a 34% na sluznici poda usta što zajedno čini više od polovine uzorka. Prema istraživanju *Massano*-a i sar. vaskularne i anatomske karakteristike regije gde je lociran tumor mogu uticati na evoluciju tumora i ishod bolesti (129). *Leite* i *Koifman* su tako pokazali da karcinom jezika ima lošiju prognozu za šta može biti odgovorna bogata limfna drenaža (130). Sa druge strane, neke anatomske lokalizacije su nepristupačne prilikom oralnog pregleda pa se recimo karcinom gingivolabijalnog sulkusa otkriva iz tog razloga kasnije, kada se već razvije lokalna ekstenzija tumora.

Pušenje duvana je jedan od najznačajnijih etioloških faktora u razvoju OPK. U ispitivanom uzorku 83% bolesnika su bili aktivni pušači, dok je 17% bilo nepušača. U nepušače su svrstani i bolesnici koji su prestali sa pušenjem pre 10 godina ili su pušili povremeno odnosno manje od 10 kutija cigareta godišnje. Prema *Wyss*-u i sar. odnos pušača i nepušača obolelih od OPK u Evropi je bio 5,83 (131), u našem istraživanju on je 4,88. Žvakanje betel oraha i duvana u našoj populaciji nije zastupljeno te nismo imali bolesnike koji imaju takve navike. Najveći procenat ispitivanih bolesnika navodi da konzumira cigarete duže od 30 godina, čak 38% bolesnika navodi da je pušač 30-40 godina. Pušenje više od 10 cigareta na dan duže od 25 godina prema *Gupta* i sar. značajno povećava rizik za razvoj oralnog karcinoma (132). Čak 52% bolesnika koji su učestvovali u istraživanju navodi da puši 20-30 cigareta na dan. Svi ispitanici su koristili cigarete, anamnestički niko nije dao podatak da je koristio lulu ili cigare. Duvan sadrži preko 300

karcinogena a prilikom istraživanja karcinogeneze uzrokovane pušenjem duvana fokus je stavljen na genetski polimorfizam enzima koji aktiviraju i modifikuju duvanske kancerogene i povećavaju rizik za razvoj karcinoma kod pušača (133,134). *Zheng* i sar. su dokazali postojanje značajne korelacije između laringalnog i oralnog karcinoma i aktivnosti UDP-glukuronosiltransferaze, enzima koji detoksifikuje duvanske karcinogene, kod pušača ali ne i kod nepušača (135). Dugogodišnji pušači (sa preko 40 godina pušačkog staža) koji imaju genotipski niske aktivnosti ovih enzima imaju veći rizik za razvoj OPK od onih pušača koji imaju genotipske visoke vrednosti ovih enzima (136). Sa druge strane *Chen* i sar. su u svom istraživanju pokazali da ne postoji korelacija između pojave OPK i polimorfizma N-acetil transferaze, enzima koji je takođe uključen u detoksifikaciji duvanskih karcinogena (137). Ova istraživanja su veoma kompleksna iz razloga što je veliki broj enzima uključen u sam proces detoksifikacije duvanskih karcinogena i što sam rizik oboljevanja zavisi od balansa aktivacije, detoksifikacije i reparacije DNK od oštećenja nastalih delovanjem duvanskim karcinogenima. Takođe nemamo podataka o genskom polimorfizmu enzima koji učestvuju u metabolizmu duvanskih karcinogena kod bolesnika sa OPK koji su bili izloženi manjim dozama ili su bili kraći vremenski period pušači, kao i kod mlađih pacijenata kod kojih je bolest agresivnija. Prekid pušenja smanjuje rizik od OPK. Apstinencija od pušenja u trajanju od 1-9 godina smanjuje rizik oboljevanja od OPK za 30%, preko 9 godina za 50%, dok apstinencija od pušenja duža od 17 godina izjednačava rizik za razvoj OPK kod pušača i nepušača (137). Poseban problem predstavlja činjenica da većina bolesnika koji tokom lečenja OPK prestaju sa pušenjem se nakon određenog vremenskog perioda vraćaju ovoj štetnoj navici što može biti uzrok pojave recidiva tumora ili pojave sekundarnog primarnog tumora. Prevalenca upotrebe marihuana je iz godine u godinu stalno u porastu, zato je i logično da se ispitivao uticaj upotrebe marihuane na pojavu OPK. Dve velike kohortne studije sprovedene u Kaliforniji i Njujorku među osobama mlađim od 45 godina koji upotrebljavaju marihuanu pokazale su da ne postoji povećan rizik za oboljevanje od OPK kod ovih osoba (138,139). U našem istraživanju se niko od bolesnika nije izjasnio da je koristio marihuanu Alkohol je drugi značajan etiološki faktor značajan za razvoj OPK. Rizik od oboljevanja od OPK se povećava kako povećanjem količine unosa alkohola (broj pića na dan), tako i povećanjem dužine trajanja redovnog konzumiranja alkohola (140). Rizik se povećava i povećanjem koncentracije alkohola, pa je veći kod osoba koji konzumiraju žestoka pića nego kod osoba koje konzumiraju pivo ili vino gde je koncentracija alkohola manja. Još uvek, doduše, nije jasno da li je važnija količina i dužina trajanja konzumiranja alkohola ili vrsta alkoholnog

pića. Još nije ispitano da li na povećan rizik od OPK kod osoba koje konzumiraju alkohol ima uticaj i pol, ili je samo navika konzumiranja alkohola češća kod muškaraca (141). Alkohol može delovati kao sredstvo koje menja mukozu oralne regije i tako je ekspozira kancerogenima, ali on sam nije kancerogen već njegovi metaboliti. Acetaldehid, koji je metabolit alkohola, može dovesti do poremećaja sinteze i reparacije DNK. Alkohol dehidrogenaza (ADH) je enzim koji metaboliše acetaldehid do acetata. U istraživanju *Homann*-a i sar izmeren je genotoksični nivo salivarnog acetaldehida nakon konzumiranja alkohola, verovatno zbog kombinovanog efekta mukozne ili bakterijske ADH. Veći nivo acetaldehida imaju individualni homozigoti brzometabolišuće ADH (ADH1C i ADH1B) (142). Rezultati raznih studija o riziku od oboljevanja od OPK kod ovih genotipova su kontradiktorni. Prema nekim studijama osobe sa ovim genotipovima imaju veći rizik od oboljevanja (studije sprovedene u Nemačkoj, Francuskoj i Portoriku), druge ukazuju na veći rizik kod sporometabolišućih genotipova (SAD, Grčka), dok opet prema nekim studijama ne postoji korelacija između genotipova ADH i rizika oboljevanja od OPK (143,144,145). Još uvek je nejasno koji genotipovi dovode do povećanja rizika od OPK kod osoba koje prekomerno konzumiraju alkohol, te su istraživanja kombinovanog efekta različitih gena u cilju razjašnjavanja genskih uticaja koji povećavaju rizik oboljevanja OPK najaktuelnija u istraživanju etiologije OPK (142,145). Bolesnici koji su učestvovali u našem istraživanju su anamnestički dali podatak o navici konzumiranja alkohola, 69% je navelo da redovno konzumira alkohol i to najviše pivo (43%) i rakiju (14%). Više od 2/3 ispitanika redovno konzumira alkohol, naravno pitanje je relevantnosti podataka o vrsti alkoholnog pića koju ispitanici konzumiraju, bolesnici često pokušavaju da prikriju ili umanje intenzitet svog rizičnog ponašanja. Pušenje deluje i kao nezavisan etiološki faktor ali deluje i sinergistički sa alkoholom. Osoba koja konzumira više od 20 cigareta na dan i više od 5 žestokih pića na dan ima 13 puta veći rizik da oboli od OPK od osobe koja samo puši ili samo konzumira alkohol. Prema *Castellsague* i sar. dugogodišnji pušači i alkoholičari imaju 50 puta veću šansu da obole od OPK od nepušača i osoba koje ne konzumiraju alkohol. Ako bi predstavljali rizik opšte populacije, pušenje povećava rizik za razvoj OPK za 44%, konzumiranje alkohola za 46% a kombinacija ova dva faktora za 69% (134).

Biopsija suspektne tkiva i histopatološka verifikacija je i dalje zlatni standard za postavljanje dijagnoze OPK (146). Svim pacijentima u ovom istraživanju je ambulantno prilikom prvog pregleda suspektne lezije načinjena biopsija tkiva, tkivo je u formalinu poslato na histopatološko ispitivanje i dobijen je nalaz planocelularnog karcinoma. Rađene su *punch*

biopsije kleštima za biopsiju, u lokalnoj anesteziji, uz pokušaj minimalne traume tkiva tumora. Ekscizionna biopsija nija rađena obzirom da veličina promene nije dozvoljavala takav pristup dijagnostikovanju tumora (svi tumori su bili klinički veći od 2cm tako da ekscizionna biopsija u lokalnoj anesteziji nije bila moguća). Incizionna biopsija je dugo bila metoda izbora kod OPK (148,149), ali se danas izbegava obzirom da je nekoliko studija pokazalo prisustvo citokeratina 19 (CK19), koji je marker za karcinome epitelnog porekla, u perifernoj krvi. Postoji mišljenje da se ovom vrstom biopsije oštećuje bazalna membrana koja predstavlja prirodnu barijeru za širenja tumora i da može doći do diseminacije tumora i ranije pojave metastaza (150,151,152). Novije istraživanje *Weber-a* i sar. iz 2015.godine pokazalo je da trauma tkiva uzrokovana incizionom biopsijom prilikom dijagnostikovanja OPK dovodi do promene polarizacije makrofaga i može dovesti do ubrzane tumorske progresije (153). Razne tehnike za rano otkrivanje OPK su u fazi ispitivanja međutim većina ne pokazuje zadovoljavajući procenat senzitivnosti i specifičnosti da bi mogao da se uvede u redovnu kliničku praksu. *Peng* i sar. su naveli najbolje rezultate što se tiče intraoralnog bojenja, i to tehnikom dvostrukog bojenja toluidim plavim i jodnim rastvorom, kojom su pokazali senzitivnost 97,7% (151). Tehnike hemiluminiscence i autofluorescence pokazuju visoku senzitivnost (skoro 100% kod hemiluminiscence) ali nisku specifičnost (0-14%) da bi se uveli u redovnu kliničku praksu (152). Citološke tehnike daju obećavajuće rezultate, međutim *Rethman* i sar. smatraju da ove tehnike mogu pomoći lekaru da identifikuje atipične ćelije u suspektnoj leziji ali da se pažnja mora usmeriti na veliki procenat lažno pozitivnih rezultata naročito ako se tehnika koristi kod inflamatornih ili reaktivnih lezija na oralnoj sluznici (151). Molekularne genske analize su definitivno budućnost u dijagnostici OPK, otkrivanje genskih alteracija, indeksa proliferacije i imunohistohemijsko otkrivanje tumorskih markera su samo neke od tehnika koje daju obećavajuće rezultate (153). Ono što predstavlja novinu u dijagnostici OPK svakako je tzv “onko čip” koji se sastoji od ćelija u koje se uvode geni za koje se smatra da su odgovorni za razvoj različitih oblika maligniteta. Onko čipovi predstavljaju novi dijagnostički koncept koji se sastoji od nekoliko pouzdanih markera za otkrivanje tumora glave i vrata, tehnika je još u fazi razvoja ali je konceptualno veoma interesantan pristup za dijagnostiku OPK (152). Poslednjih godina se ističe i značaj tzv. tečne biopsije (*liquid biopsy*), kao potencionalne alternative klasičnoj biopsiji tumora, u dijagnostici OPK. Sama tehnika podrazumeva otkrivanje cirkulišućih tumorskih ćelija, cirkulišuće tumorske DNA i egzozoma u perifernoj krvi i salivi. Tehnika je još uvek u fazi istraživanja ali su rezultati obećavajući, omogućila bi uz minimalni diskomfort za bolesnika dijagnostiku i praćenje tumorske evolucije i

terapijskog odgovora (154). Budućnost donosi razvoj tzv. personalizovane medicine i dijagnostičkih tehnika koje će olakšati dijagnostikovanje bolesti, međutim klinička upotreba ovih tehnika još uvek zahteva još mnogo istraživanja. Najbolja dijagnostička tehnika je naravno ona za koju je osoba koja je izvodi najbolje obučena, i sa kojom ima najviše iskustva, tako da je u ovom istraživanju *punch* biopsija suspektne lezije, pored kliničkog pregleda, predstavljala osnov za postavljanje dijagnoze OPK.

Pregled glave i vrata kompjuterizovanom tomografijom (CT) danas predstavlja zlatni standard u preoperativnoj dijagnostici OPK (155). Kliničkim pregledom se bolest vizualizuje ali se inspekcijom i palpacijom ne može precizno odrediti ekstenzija bolesti. CT pregledom glave i vrata se dobijaju informacije o dimenzijama tumora, ekstenziji bolesti i statusu regionalnih limfnih čvorova te se dalje lečenje na osnovu ovih podataka može precizno planirati. CT pregledom se može dobro vizualizovati cela oralna regija, jedino se mišići jezika bolje vizualizuju pregledom magnetnom rezonancom (MRI). Preseci se rade na 2,5mm, ukoliko se sumnja na eroziju kosti mogu se raditi i na 1mm (155). U našem istraživanju svim bolesnicima je rađen CT pregled sa presecima od 1mm. Kod karcinoma gingivobukalnog kompleksa (tzv. "indijskom" oralnom karcinomu) CT pregledom sa kontrastom se u sagitalnom, koronalnom i kosom preseku ispituje ekstenzija tumora u mekim tkivima ali i infiltracija kosti tumorom. Bolja vizualizacija se postiže ako tokom pregleda pacijent jezik drži što dalje od tvrdog nepca dodirujući vrhom jezika lingvalnu stranu centralnih sekutića. Gingivobukalni planocelularni karcinom se može širiti kroz masno tkivo obraza u kožu obraza ili u maksilarni sinus, može invadirati donju vilicu i muskulaturu jezika (T4a) ili se može širiti posteriorno u mastikatorni prostor (T4b). Za hirurga je posebno bitna kraniokaudalna ekstenzija tumora obzirom da se tumori koji infiltrišu visoko mastikatorni prostor i infratemporalnu jamu neoperabilni i bolesnici sa takvim tumorima se leče drugim terapijskim modalitetima. Na CT pregledu se lako uočava infiltracija kosti koja predstavlja važan prognostički element, ukoliko postoji mora se razmatrati resekcija kosti. Marginalna mandibulektomija uključuje resekciju superiornog dela mandibule i zahteva prezervaciju najmanje 1cm vertikalne dimenzije donje vilice kako bi se očuvala snaga i funkcija. Ova vrsta resekcije obezbeđuje kontinuitet donje vilice i postižu se dobri kozmetički i funkcionalni rezultati. Ona se obično radi ako je tkivo tumora blizu kosti (bliže od 1cm) ali nemamo ni kliničke ni radiološke znake infiltracije kosti. Segmentna mandibulektomija se preporučuje ukoliko imamo radiološke znake infiltracije kosti, infiltracije mandibularnog kanala, kod atrofičnih vilica i kod predhodno zračenih vilica. Preoperativni CT pregled mora odgovoriti



na pitanje da li postoji erozija mandibule, mora dati odgovor na pitanje o pravcu širenja erozije (o stanju bukalnog, okluzalnog i lingvalnog korteksa i mandibularnog kanala) i o dimenzijama neinfiltrisane kosti kako bi se planirao odgovarajući tip resekcije. Podaci o posteriornom segmentu mandibule i kondilarnom nastavku su bitni za rekonstrukciju kosti nakon segmentne resekcije. CT pregled ima najveću senzitivnost u odnosu na druge *imaging* tehnike u detekciji erozije kosti tumorom. Kod planocelularnog karcinoma jezika važna je identifikacija intrizičkih mišića jezika i njihov odnos sa tumorom. Meka tkiva se bolje vizualizuju pregledom MRI ali je kod karcinoma jezika takođe bitno i prisustvo erozije donje vilice te CT pregled predstavlja tehniku koja se češće koristi. Jezik i pod usta se odlično vizualizuju na sagitalnim, koronarnim i aksijalnim presecima. CT pregled nam daje osnovne informacije o primarnom tumoru: lokalizaciju u oralnoj regiji, dimenzije tumora, ekstenziju u okolna meka tkiva, odnos prema vaskularnoj peteljci, ekstenziju preko medijalne linije (kod karcinoma poda usta i jezika), podatke o eroziji kosti kao i nodalni status. CT pregledom vrata dobijamo podatke o stanju regionalnih limfnih čvorova. Senzitivnost CT pregleda vrata u dijagnostikovanju metastaza u limfnim čvorovima varira od 55% do 95% a specifičnost 39% do 96% (155). CT ili pregledom MRI primarno detektujemo metastatski izmenjene limfne čvorove kao okrugle, sa prisutnom nekrozom, ekstrakapsularnim širenjem ili infiltracijom okolnih struktura. Nekroza je najvažniji kriterijum za postavljanje sumnje na postojanje metastaze u limfnom čvoru. Kod limfnih čvorova kod kojih se ne identifikuje nekroza određuju se dijametri (najveći longitudinalni i najmanji aksijalni dijametar) na osnovu kojih se može postaviti sumnja postojanja metastatski izmenjenih čvorova, međutim procenat lažno pozitivnih ili lažno negativnih čvorova je 15-20% (155). U status limfnih čvorova bitno je opisati da li postoji konglomeracija istih kao i da li postoji cirkumferentni kontakt čvora sa karotidnom arterijom (ukoliko je karotidna arterija obuhvaćena više od 270° resekcija čvora je diskutabilna). CT pregled je tehnika koja kratko traje, danas je dostupna u gotovo svim sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama i daje nam sve podatke potrebne za planiranje operativnog lečenja kod bolesnika sa OPK. MRI je tehnika koja bolje vizualizuje meka tkiva jezika i poda usta kao i limfnih čvorova vrata međutim nije široko dostupna i manje komforna za pacijenta obzirom da pregled duže traje (155). Naravno, ukoliko se CT pregledom ne mogu zadovoljiti svi kriterijumi potrebni za dijagnostiku OPK, MRI glave i vrata je definitivno pregled koji je indikovano u tom slučaju. Svim bolesnicima u ovom istraživanju rađen je preoperativni multislajсни CT pregled glave i vrata i grudnog koša preseca su rađeni na 1mm. CT pregled grudnog koša je rađen radi isključivanja postojanja metastatskih

žarišta u plućima obzirom da su bolesnici sa takvim nalazom bili isključeni iz istraživanja. Dimenzije primarnog tumora izmerene CT pregledom su obeležene kao dimenzija A (najveći longitudinalni prečnik tumora), dimenzija B (najmanji aksijalni prečnik tumora) i debljina tumora (merila se na koronalnom preseku od tangentne površine tumora do mesta najdublje infiltracije tumora). Srednja vrednost dimenzije A bila je 3,543307cm (SD 1.0414787), dimenzije B 2,095385cm (SD 0,6462466) a debljine tumora 1.527077cm (SD 0.5834534). Ove vrednosti su poređene sa vrednostima dobijenim merenjem operativnog histopatološkog prerapata tumora. Na osnovu CT nalaza postavljen je radiološki TNM za svakog pacijenta.

Operativno lečenje OPK podrazumeva eksciziju tumora sa marginom u zdravo okolno tkivo uz najmanje 1cm, marginalnu ili segmentnu resekcija donje vilice i odgovarajuću disekciju vrata. Operativno lečenje se planira na osnovu kliničkog nalaza i nalaza CT pregleda. U ispitivanom uzorku kod 95% bolesnika rađena je segmentna resekcija donje vilice, da li zbog blizine tumora (tumor je udaljen od kosti donje vilice manje od 1cm) ili zbog erozije kosti. Selektivna disekcija vrata I-III regije (supraomohoidna disekcija vrata) rađena je kod većine bolesnika i to više sa leve strane (40% bolesnika) nego sa desne (35% bolesnika) dok je kod 17% bolesnika rađena obostrana selektivna disekcija zbog lokalizacije tumora u medijalnoj liniji ili prisustva suspektnih limfnih čvorova obostrano. Radikalna disekcija vrata je rađena kod 8% pacijenata i to kod pacijenata sa radiološkim N2 i N3 stadijumom i radiološkim znacima ekstranodalnog širenja tumora.

Prilikom patohistološkog pregleda operativnog preparata tumora, koji je na podlozi bio orijentisan u poziciji u kojoj se nalazio u ustima, određivane su dimenzije tumora, i to najveći dijametar A čija je srednja vrednost bila 3,192 cm (SD 1,4185), najmanji dijametar B 2,226154cm (SD 1.0023842) i debljina tumora (DT) sa srednjom vrednošću 1,3446cm (SD 0,50704). Pored ovih dimenzija određena je i dubina invazije tumora čija je srednja vrednost na celom uzorku bila 9.172308mm (SD 5.4637873). Debljina tumora i dubina invazije tumora su dva odvojena histopatološka parametra iako neki autori koriste ove termine kao sinonime (45,46). Dubina invazije tumora (DIT) označava ekstenziju tumora ispod površine epitela, odnosno označava vertikalnu invaziju tumora od nivoa bazalne membrane najbliže intaktne mukoze do mesta najveće dubine invazije tumora. Sa druge strane debljina tumora podrazumeva celu tumorsku masu, od površine tumora do mesta najdublje invazije (156,157). *Breslow* je kod merenja dubine invazije kutanog melanoma striktno definisao kriterijume (158). Što se oralnog karcinoma tiče, kod određivanja debljine tumora različiti istraživači su koristili različite početne

tačke merenja u odnosu na površinu tumora, intaktnu mukozu ili bazu ulceracije. *Sheahan, Sparano, Rodolico* i još mnogo autora su prilikom merenja debljine tumora koristili tehniku koju je *Breslow* razvio: debljina tumora su merili od površine tumora do mesta najdublje infiltracije tumorom a kod egzulcerisanih tumora od baze ulceroznog dna dok je kod egzofitičnih tumora debljina merena od površine tumora do mesta najdublje infiltracije (159,160). Druga grupa autora (*Ambrosh, Gonzales-Moles, Morton*) je kao početnu tačku merenja debljine koristila površinu intaktne mukoze ili bazalnu membranu i debljinu merila od nivoa ovih tačaka perpendikularno do mesta najdublje infiltracije tumorom (161,162,163,164) Ove dve tehnike merenja je poredio *Moor* i sar. i prema njihovom istraživanju bolje preživljavanje pacijenata sa verukožnim oralnim karcinomima je koreliralo sa debljinom tumora merenom od nivoa bazalne membrane a ne sa debljinom merenom od površine tumora (165). U istraživanju sprovedenom na našem uzorku debljina tumora je merena od površine tumora transparentnim lenjirom koji se postavlja preko preparata, dok je dubina invazije merena optičkim mikroskopom od nivoa bazalne membrane intaktne sluznice, pri čemu je vršeno serijsko sečenje u intervalima 2-3mm i izbegavanje tangencionalnih rezova kako bi se olakšala mikroskopska procena dubine invazije. Ovakvo merenje je vršeno na osnovu preporuka *College of American Pathologist* iz juna 2017.godine a u osmoj reviziji TNM klasifikacije AJCC za oralne karcinome je dubina invazije uvrštena u patološki T stadijum o čemu će kasnije biti više reči (166). Ono što je interesantno je da ovom tehnikom merenja praktično “tanji” ulcerozni tumori mogu imati veću dubinu invazije, obzirom da se debljina tumora meri od baze ulceracije do mesta najveće infiltracije tumora, dok se dubina invazije meri od nivoa bazalne membrane intaktne sluznice pa je u tom slučaju dubina invazije veća od debljine tumora. Na osnovu histopatoloških merenja pre fiksacije (obzirom da nakon fiksacije dolazi do skraćivanja preparata pa su dimenzije manje nego *in vivo*) u ispitivanom uzorku izmeren je volume tumora prema modifikovanoj formuli za izračunavanje volumena elipsida koja se koristi za izračunavanje volumena tumora:

$$VT=\pi/6x(\text{dimenzijaA}x\text{dimenzijaB}xDT)$$

gde je  $\pi$  matematička konstanta i iznosi 3,14159, dimenzija A najveći dijametar tumora izražen u cm, dimenzija B najmanji dijametar tumora izražen u cm a DT debljina tumora izražena u cm. Volumen tumora predstavlja kvantitativni parameter koji prema *Mücke*-u i sar. ima uticaj na preživljavanje pacijenata i ima značajan uticaj na planiranje hirurškog lečenja pacijenata (167).

Prilikom pregleda histopatološkog preparata evidentirano je prisustvo intraepitelne displazije kao i perivaskularne i perineuralne ekspanzije tumora. Intraepitelna displazija gornjeg

aerodigestivnog trakta uključuje nekeratinizirajuću ili klasičnu displaziju i keratinizirajuću koja je češća od nekeratinizirajuće. Dijagnostički kriterijum displazije je korigovan u odnosu na dijagnostičke kriterijume koje je 2005. godine predložila Svetska zdravstvena organizacija (WHO). Prema korekcijama iz 2017. godine predložene su dve šeme klasifikacije za oralnu displaziju: trostepeni koji gradira displaziju na blagu, umerenu i tešku (pri čemu su teška displazija i *carcinoma in situ* sinonimi) i dvostepeni koji displaziju gradira na displaziju niskog stepena (*low grade*) i visokog stepena (*high grade*) (168,169). Ova dvostepena klasifikacija još uvek nije validna i koristi se samo kod karcinoma grkljana. Displazija sa visokim rizikom za HPV je dodata ovim korekcijama iz 2017. godine međutim nije utvrđen značaj ove displazije za malignu transformaciju. Što se trostepenog sistema tiče blaga displazija na marginama se smatra negativnim nalazom i ima nizak rizik za razvoj karcinoma. Umerena displazija na hirurškim marginama predstavlja pozitivan nalaz i umeren rizik za razvoj karcinoma (170). Na ispitivanom uzorku kod 23% bolesnika odnosno na postoperativnim preparatima kod 15 bolesnika je registrovana marginalna displazija.

Perineuralnu invaziju (PNI) kod tumora glave i vrata prvi put je opisao *Cruveilhier* 1835. godine. Sam mehanizam nastanka perineuralne invazije i danas je nejasan, novije studije su pokazale da se ćelije tumora ne šire kroz nerv preko vezivnog tkiva perineurijuma, već da penetriraju kroz perineurijum i preko Švanovih ćelija i aksona dolaze do endoneurijuma. *Batsakis* je 1985. godine dao opštu definiciju perineuralne invazije kao prisustvo invazije tumorskih ćelija u i oko živca (171). *Leibig* je ovoj definiciji dodao još i prisustvo tumora u neposrednoj blizini nerva koji uključuje najmanje 33% njegove cirkumferencije ili prisustvo tumorskih ćelija u bilo kom omotaču nerva, perineuralnom ili epineuralnom prostoru (172). Učestalost perineuralne invazije kod OPK je 2-82% (173). Na ispitanom uzorku od 65 bolesnika kod 35% bolesnika je bila prisutna perineuralna invazija u histopatološkom preparatu. Prihvaćena je teorija da je perineuralni prostor dobra mikrosredina za rast ćelija malignih tumora koji poseduju osobinu neurotropizma. Perineuralna invazija tumora podrazumeva agresivniju bolest, obzirom da ove tumorske ćelije koje se nalaze u perineuralnom prostoru pokazuju sposobnost proliferacije ali i smanjenje procesa apoptoze (174). Postojanje perineuralne invazije se povezuje sa recidivima bolesti, povećanim rizikom od razvoja regionalnih nodalnih metastaza i smanjenjem petogodišnjeg preživljavanja bolesnika. Prema *Jardim* i sar. PNI se izdvojila kao nezavistan prognostički faktor, prisustvo PNI na operativnim preparatima pacijenata sa uznapredovalim OPK ima značajan uticaj na preživljavanje bolesnika koji su podvrgnuti

radikalnom operativnom lečenju i radiohemioterapiji (175). *Chatzistefanou* i sar. su u svom istraživanju došli do zaključka da je perineuralna invazija nezavisan prognostički faktor za pojavu nodalnih regionalnih metastaza u vratu i recidiva tumora (176). Odnos između perineuralne invazije i prognoze preživljavanja nije uslovljen dijametrom živca. Ekstratumorska perineuralna invazija je sa druge strane prognostički veoma značajna. PNI malih nerava ne uzrokuje nikakve simptome, ali se prilikom registrovanja postojanja PNI uključuju svi periferni nervi. Prema istraživanju *Fagan-a* i sar., u kom je ispitivana pojava lokalnog recidiva kod planocelularnog karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta u odnosu na PNI, dijametar invadiranog nerva i mikrovaskularnu i mikrolimfatičnu invaziju, PNI nerava sa dijametrom manjim od 1mm je važan prediktivan faktor za pojavu lokalnog recidiva, cervikalnih metastaza a utiče i na preživljavanje pacijenata sa planocelularnim karcinomom gornjeg aerodigestivnog trakta (177). Smatra se da je glavni mehanizam povećanja rizika od recidiva kod prisustva PNI centrifugalno i centripetalno propagiranje ćelija planocelularnog karcinoma duž perineuralnog prostora. Propagacija tumorskih ćelija kroz perineuralni prostor veća od 2cm je retka ali je u literaturi opisana propagacija malignih ćelija na razdaljini i od 12cm (178,179). Istraživanje *Tai* i sar. ispitivalo je prisustvo perineuralne invazije kod T1-2 OPK lokalizovanog na jeziku, pri čemu se PNI izdvojila kao nezavisan prognostički faktor za pojavu cervikalnih nodalnih metastaza čime je opravdan koncept koji podrazumeva da je postojanje PNI u stvari postojanje udaljenog metastatskog procesa a ne migracija ćelija kroz sredinu koja ne pruža otpor migraciji (180). *Rahima* i sar. su objavili studiju u kojoj debljina tumora OPK ima uticaj na pojavu PNI (što u našem istraživanju nije slučaj) (179). U literaturi se navode kontraverzni podaci o značaju PNI koji mogu biti rezultat nepostojanja univerzalne definicije PNI, problema u određivanju kvantiteta ili korištenja raznih metoda za detekciju PNI. Prilikom redovnih histopatoloških bojenja hematoksilin-eozin bojom zbog niske senzitivnosti ili smanjenja pažnje patologa postojanje PNI ili limfovaskularne invazije (LVI) može biti neregistrovano. Ponekad je potrebno pregledati ponovo preparate ili koristiti imunohistohemijski nerv specifični antigen S100 ukoliko se patolog ne može precizno izjasniti o postojanju PNI (178). Ekstenzija PNI je važan podatak i postojanje ekstratumorske ekstenzije perineuralno se mora registrovati u histopatološkom izveštaju. Gustina PNI se izražava kao broj žarišta PNI po tkivnom preseku i grubo se kategoriše u dve grupe: 1-3 žarišta/preseku i >3 žarišta po preseku tkiva (178). Adjuvantna hemioterapija značajno poboljšava prognozu bolesnika sa OPK i postojanjem PNI. Perineuralna invazija se u našem istraživanju nije izdvojila kao nezavisan prognostički faktor za pojavu cervikalnih

metastaza. Pored perineuralne invazije i perivaskularna invazija zajedno sa multiplim pozitivnim cervikalnim limfnim čvorovima, T3-4 stadijumom primarnog tumora i pozitivnim čvorovima u IV i V regiji vrata predstavlja srednji rizik za razvoj recidiva, dok pozitivne hirurške margine i ekstrakapsularno nodularno širenje predstavljaju visok rizik za pojavu recidiva (181). Tumorska invazija krvnih i limfnih sudova odavno je poznata kao važan patohistološki podatak, međutim još uvek nije u potpunosti jasan njen uticaj na lokoregionalnu kontrolu i preživljavanje bolesnika sa OPK. *Jakobsson* i sar. su ocenu prisustva i obima limfovaskularne invazije uvrstili u multifaktorijalni sistem ocenjivanja kod laringealnog karcinoma. Perivaskularna invazija podrazumeva prisustvo malignih ćelija u vaskularnom prostoru, što samo po sebi predstavlja prvi korak ka metastaziranju OPK (182). *Poleksic* i sar. su prvi 1978. godine prisustvo vaskularne invazije povezali sa agresivnijom prirodom tumora kod tumora glave i vrata (183). *Jones* i sar. su u uzorku od 69 pacijenata sa OPK imali incidencu perivaskularne invazije (PVI) od 35% (184) dok je u istraživanju *Rahima* i sar. koje je obuhvatilo 101 bolesnika sa OPK ta incidenca bila 15% (179). Incidenca PVI u istraživanjima koja su obuhvatila T1 i T2 tumore je bila u rasponu 8-28% (185,186). U ispitivanom uzorku u ovom istraživanju koje je obuhvatilo 65 bolesnika incidenca perivaskularne infiltracije je bila 15%. Studija koju su sprovedi *Adel* i sar. 2015. godine je bila najveća kohortna studija koja je obuhvatila 571 bolesnika sa OPK i perivaskularnu i perilimfatičnu invaziju ispitivala kao dva posebna entiteta i njihov uticaj na preživljavanje bolesnika sa OPK. Prema njihovim rezultatima ni perilimfatična ni perivaskularna invazija ne mogu biti nezavisni prognostički faktori preživljavanja niti utiču na rizik od lokoregionalnog recidiva i pojavu metastaza kod bolesnika koje su lečeni od OPK. Takođe smatraju da histopatološki nalaz limfovaskularne invazije ne mora biti indikator za uvođenje postoperativne adjuvantne terapije (187). Perivaskularna invazija se u našem istraživanju nije izdvojila kao važan nezavisan prognostički faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza.

Stepen diferencijacije tumora se određuje na osnovu *Broder*-ovog sistema koji uzima u obzir procentualnu zastupljenost nediferentovanih ćelija u preparatu tumora. Sistem podrazumeva četiri stepena diferencijacije i to: dobro diferentovani tumor (histološki gradus 1) kod kog je manje od 25% nediferentovanih ćelija, umereno diferentovani tumor (histološki gradus 2) kod kog je manje od 50% nediferentovanih ćelija, loše diferentovani tumor (histološki gradus 3) kod kog je manje od 75% nediferentovanih ćelija i anaplastični ili pleomorfni tumor (histološki gradus 4) kod kog je prisutno više od 75% nediferentovanih ćelija. Pored ovog sistema koristi se i *Anneroth*-ov multifaktorijalni sistem histološke diferencijacije tumora koji analizira stepen

keratinizacije, nuklearni polimorfizam, broj mitozna, oblik i stepen invazije kao i limfoplazmocitnu infiltraciju. Oba ova sistema stepenovanja diferencijacije tumora su se u istraživanju *Akhter* i sar. koje je obuhvatilo 50 bolesnika sa OPK, pokazala kao statistički značajan prediktivni faktor za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza, *Anneroth*-ov sistem kao signifikantiji (188). U našem istraživanju stepen diferencijacije tumora je određivan prema *Broder*-ovom sistemu i nije imao nikakvu prediktivnu vrednost obzirom da je kod 92% bolesnika pronađen umeren stepen diferencijacije tumora, odnosno histološki gradus 2.

Nodalni status kod OPK je najznačajniji nezavisan prediktivan faktor i prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza smanjuje preživljavanje kod ovih bolesnika za 50% (189). Nodalne metastaze se mogu naći u formi izolovanih tumorskih ćelija (ITC) koja se definiše kao prisustvo pojedinačnih tumorskih ćelija ili manjih grupa tumorskih ćelija (manjih od 0,2 mm u dijametru) u limfnom čvoru, mikrometastaza (MMT) odnosno proliferacije tumorskih ćelija unutar limfnog čvora koja je dijametra manjeg od 2mm a većeg od 0,2mm, i kliničkog oblika metastaze u limfnom čvoru kod kog je intranodalna proliferacija tumorskih ćelija veća od 2mm (189,190). Izolovane tumorske ćelije i mikrometastaze predstavljaju subklinički oblik metastaza u limfnim čvorovima. Ukoliko kod klinički evidentnih metastaza dođe do probijanja kapsule limfnog čvora govorimo o perinodalnoj ekstenziji tumora koja je negativni prognostički faktor. Dijagnoza prisustva ili odsustva perinodalne invazije (PNDI) prema preporukama *College of American Pathologists* se postavlja na osnovu prisustva ili odsustva ekstenzije tumorskih ćelija kroz punu debljinu kapsule limfnog čvora uz prisustvo ili odsustvo dezmozoplastične stromalne reakcije (166,191). Dijagnostička odstupanja se javljaju u slučajevima kada je primarni tumor lociran blizu limfnog čvora, kada imamo nepotpunu rupturu kapsule limfnog čvora, kada je tumor u hilusu limfnog čvora gde ne postoji kapsula ili kada dezmozoplastična stromalna reakcija okolnog tkiva imitira kapsulu pa se čini da nema perforacije iste (192). Prema nekim studijama samo klinički evidentno perinodalno širenje koje se manifestuje čvrstim, fiksiranim limfnim čvorovima ima negativan prognostički značaj dok samo mikroskopski evidentirano nema (*Ferlito* i sar., *Jose* i sar) (193,194). Prema istraživanju *Wreessmann*-a i sar. PNDI kod OPK koja se širi više od 1,7mm izvan kapsule limfnog čvora je klinički relevantna (195). Njihova studija podrazumeva da je prognostička vrednost PNDI nezavisna od drugih prognostičkih faktora samo ukoliko je veća *cut off* vrednost odnosno više od 1,7mm izvan kapsule limfnog čvora. Njihov zaključak nam ukazuje da pacijenti sa minimalnom PNDI i odsustvom drugih negativnih prognostičkih faktora ne moraju imati povećan rizik od neželjenog ishoda kao bolesnici sa

opsežnijom PNFI. Ovo zapažanje ostavlja prostora za istraživanje da li se bolesnicima sa PNFI manjom od 1,7mm i odsustvom drugih negativnih prognostičkih faktora mora uključivati postoperativna radiohemioterapija. Disekcija vrata je uvek indikovana kod postojanja klički i radiološki dijagnostikovanih nodalnih metastaza ali je terapija N0 vrata kod bolesnika sa OPK pitanje koje u medicinskim krugovima dugo predstavlja kontraverzu (196). Neki istraživači preporučuju redovno praćenje ovakvih bolesnika, za šta se pokazalo da smanjuje značajno preživljavanje, dok drugi istraživači zagovaraju profilaktičku disekciju vrata kod bolesnika sa N0 vratom kako bi smanjili rizik od okultnih metastaza u limfnim čvorovima (smatra se da je incidenca okultnih metastaza kod N0 vrata 20%), dakle potrebno je identifikovati bolesnike kod kojih postoji mogućnost razvoja subkliničkih formi nodalnih metastaza kako bi se smanjio procenat loše prognoze. Mnoga istraživanja su sprovedena kako bi se stvorio jedinstveni model za predviđanje nodalnih cervikalnih metastaza kod bolesnika sa OPK, međutim ni jedan od tih modela još uvek nije standardizovan i prihvaćen. Za histopatološku verifikaciju nodalnih metastaza koriste se standardne histopatološke tehnike, dok je upotreba imunohistohemijskih bojenja i *polimerasa chain reaction* (PCR) za identifikaciju pojedinačnih malignih ćelija u subkliničkim formama nodalnih metastaza još u fazi ispitivanja (196). Prilikom postavljanja pN statusa preporučuje se da patolog pregleda najmanje 10 limfnih čvorova kod selektivne disekcije vrata i najmanje 15 limfnih čvorova kod radikalne disekcije vrata (197). *Ebrahimi* i sar. su predložili da kod OPK adekvatna limfadenektomija vrata mora da obuhvati najmanje 18 limfnih čvorova kod selektivne disekcije vrata, međutim ovaj kriterijum nije prihvaćen još uvek (189). *Lemieux* i sar. su svoje istraživanje zasnovali na hipotezi da veći broj limfnih čvorova uklonjen prilikom limfadenektomije kod OPK pozitivno utiče na preživljavanje bolesnika. U svom istraživanju su pokazali da bolesnici imaju korist i veći stepen preživljavanja ukoliko se prilikom disekcije vrata ukloni veći broj limfnih čvorova (190). Smatraju takođe, da kod obimnijih disekcija vrata dolazi do uklanjanja veće količine mikroskopskih metastaza pri čemu se smanjuje verovatnoća recidiva, te smatraju da ukupan broj limfnih čvorova u disekatu može objektivno poslužiti kao merilo adekvatnosti disekcije vrata. Pored ukupnog broja limfnih čvorova u disekatu, gustina limfnih čvorova (odnos broja metastatski izmenjenih čvorova i ukupnog broja ispitanih limfnih čvorova u disekatu) i koeficijent pozitivnog limfnog čvora (LODDS) predstavljaju sisteme ocenjivanja adekvatnosti disekcija vrata koje mogu u budućnosti biti inkorporirane u standardnu N klasifikaciju kako bi se postigla veća prediktivna tačnost (198). Operativni preparati disekata vrata bolesnika iz ove studije su postoperativno orijentisani na



podlozi u poziciji u kojoj su se nalazili u vratu i regije vrata su obeležene radi bolje orijentacije patologa. U ispitivanom uzorku kod 46% bolesnika su pronađene nodalne cervikalne metastaze. U našem istraživanju je ukupno pregledano 778 limfnih čvorova (prosečno 12 limfnih čvorova po bolesniku), najviše u I, II i III regiji vrata što je i logično obzirom da je selektivna disekcija vrata I-III regije bila najčešća operativna tehnika disekcije vrata u ispitivanom uzorku. Od 778 limfnih čvorova prisustvo metastaza je pronađeno kod 81 nodusa i to najviše u drugoj i trećoj regiji. U uzorku nije bilo metastatski izmenjenih limfnih čvorova u kontralateralnom disekatu vrata. Ispitanici su na osnovu kriterijuma postojanja cervikalnih nodalnih metastaza podeljeni u dve grupe: grupu kod koje postoje cervikalne nodalne metastaze (30 bolesnika) i grupu kod koje ne postoje metastaze (35 bolesnika) u regionalnim limfnim čvorovima. Statističkom analizom smo ispitivali postojanje korelacije između pojave regionalnih metastaza kod bolesnika sa OPK i pola bolesnika,  $\chi^2$  testom je pokazano da takva povezanost ne postoji ( $\chi^2=2,650$ ,  $df=1$ ,  $p=0,103$ ), *De Silva* i sar. su imali slične rezultate na uzorku od 623 bolesnika ( $p=0,76$ ). Prilikom ispitivanja korelacije između navike pušenja i konzumiranja alkohola i pojave regionalnih nodalnih metastaza takođe smo utvrdili da ne postoji korelacija što je bilo u skladu sa podacima iz literature (*De Silva* i sar., *Rajapakshe* i sar. itd) (196,197). Na ispitivanom uzorku u našem istraživanju nije postojala statistički značajna korelacija između prisustva displazije i pojave metastaza ( $\chi^2=4.127$ ,  $df=1$ ,  $p=0.042$ ) kao ni između perineuralne ( $\chi^2=3.102$ ,  $df=1$ ,  $p=0.078$ ) i perivaskularne invazije ( $\chi^2=2.704$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ). Prema podacima koje je naveo *Varsha* i sar. u istraživanju značaja perineuralne invazije kod 117 bolesnika sa OPK (incidence PNI je bila 40,5%) nije postojala korelacija između prisustva perineuralne invazije i metastaza u cervikalnim limfnim čvorovima ( $\chi^2=3.453$ ,  $df=1$ ,  $p=0.085$ ) međutim zbog visokog procenta (31,9%) prisustva PNI kod bolesnika sa histopatološki negativnim limfnim čvorovima (u našem istraživanju je čak kod 51,4% bolesnika u grupi bolesnika bez prisustva nodalnih cervikalnih metastaza postojala PNI) elektivna disekcija vrata je apsolutno indikovana kod OPK kod kog je identifikovana PNI. PNI predstavlja važan prediktivan faktor preživljavanja bolesnika sa OPK ali se ne može prihvatiti kao nezavisan prediktivan faktor za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza (197). U istraživanju koje je sproveo *Carrillo* i sar. obuhvaćeno je 634 bolesnika sa oralnim i orofaringealnim planocelularnim karcinomom i ispitivan je uticaj različitih prognostičkih faktora na pojavu recidiva tumora i preživljavanje (199). U njihovom istraživanju perivaskularna infiltracija je predstavljena kao jedan od prognostičkih faktora koji utiču na preživljavanje ali nije izdvojena kao statistički značajan prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza.

Retrospektivno istraživanje koje je sproveo *Grimm* uključilo je 429 operativno lečenih bolesnika sa OPK i 55 bolesnika lečenih brahitepijom. Istraživanje je sprovedeno na Odeljenju maksilofacijalne hirurgije Opšte bolnice u *Nuremberg*-u, i obuhvatilo je vremenski period od 13 godina. Analizirajući razne parametre (starost, pol, lokalizaciju tumora, prisustvo metastaza u limfnim čvorovi, mikrovaskularnu invaziju, limfatičnu invaziju, prisustvo udaljenih metastaza) *Grimm* je došao do rezultata da pacijenti sa većim dimenzijama tumora, prisustvom mikrovaskularne invazije i nodalnih cervikalnih metastaza imaju lošiji ishod pri čemu nije postojala korelacija između mikrovaskularne invazije i prisustva nodalnih cervikalnih metastaza. Mikrovaskularna invazija se u njegovom istraživanju izdvojila kao najvažniji nezavisan prognostički faktor preživljavanja kod bolesnika sa OPK (200).

Prilikom ispitavanja razlike u parametrima izmerenim CT pregledom kod grupe bolesnika sa prisustvom metastaza i bez prisustva metastaza t testom nezavisnih uzoraka uočena je statistički značajna razlika u debljini tumora (p vrednost 0,49). Kod bolesnika sa prisustvom cervikalnih nodalnih metastaza srednja vrednost debljine tumora je bila 1.650333cm (SD 0.5146173) dok je kod bolesnika bez prisustva cervikalnih metastaza srednja vrednost debljine tumora bila 1.421429cm (SD 0.6245052). Ova statistički značajna razlika ukazuje na uticaj debljine tumora izmeren CT pregledom kao prediktivnog faktora. Debljina tumora OPK je u literaturi već opisana kao značajan faktor za razvoj nodalnih cervikalnih metastaza kod OPK kako lokoregionalnih recidiva i metastaza tako i preživljavanja (*Mohit-Tabatabai* i sar., *Al-Rajhi* i sar., *Spiro* i sar.) (198). Što se tiče histopatoloških merenja statistički značajna razlika utvrđena t testom nezavisnih uzoraka između grupa u našem istraživanju podrazumevala je statistički značajne razlike u sledećim parametrima: PH dimeziju tumora A (cm), PH dimeziju tumora B (cm), PH dubinu invazije tumora (mm) i patološki volumen tumora pVT (cm<sup>3</sup>) (tabela 10). Statistički značajna razlika između grupa što se tiče debljine tumora nije postojala. Srednja vrednost dimezije A u grupi kod kojih su dijagnostikove cervikalne nodalne metastaze bila je 3,643 cm (SD 1,5917), dimezije B 2,55 cm (SD 1,1257947), dubine invazije tumora 10,476667 mm (SD 4.7912768) a volumena tumora 8,695881 cm<sup>3</sup> (SD 0,3668014). U grupi bolesnika kod kojih nije histopatološki verifikovano prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza srednja vrednost dimezije A bila je 2,806 cm (SD 1,1373), dimezije B 1.948571 cm (SD 0.7990330), dubine invazije tumora 8.054286 mm (SD 5.8159690) a volumena tumora 4.927686 cm<sup>3</sup> (SD 5.6752177). Veličina tumora je opisana u literaturi kao značajan prediktivan faktor za razvoj nodalnih cervikalnih metastaza. Dubina invazije tumora, prisustvo perineuralne invazije i

limfovaskularne invazije su se izdvojili kao nezavisni prognostički faktori kako preživljavanja tako i prisustva cervikalnih nodalnih metastaza. Međutim opisano je prisustvo okultnih metastaza kod tumora malih dimenzija (u istraživanju koje je sproveo Ho i sar. a koje je obuhvatilo 28 bolesnika sa OPK lokalizovanim na jeziku u T1 i T2 stadijumu, incidence okultnih metastaza je bila 42%) (201). Lečenje OPK stoga predstavlja veliku kontraverzu i postavlja se pitanje koliko hirurrg treba biti radikaln kod tumora manjih dimenzija: da li je praćenje nodalnog statusa bolesnika u prvom i drugom stadijumu bolesti opravano i dovoljno. Ispitivanje prediktivnih faktora za razvoj regionalnih metastaza je iz tog razloga veoma značajno, upravo radi postavljanja egzaktnih stavova u terapiji tumora manjih dimenzija jer je rano otkrivanje i terapija koja je dovoljno radikalna i optimalna za bolesnika ključna tačka za povećavanje stepena preživljavanja bolesnika OPK.

Na osnovu histopatološkog nalaza svim bolesnicima je određen patološki TNM. Obzirom da je istraživanje započeto 2016. godine TNM se utvrđivao prvo prema sedmom izdanju TNM klasifikacije za tumore oralne regije iz 2010. godine. Početkom 2018. godine započinje sa implementacijom osmo izmenjeno izdanje TNM klasifikacije te je svim pacijentima TNM postavljen i prema ovom izmenjenom izdanju. Najveća razlika ova dva izdanja sadržana je u T status: u novom osmom izdanju T0 status je uklonjen, dok je u T1, T2 i T3 stadijumu dubina invazije tumora uvršten kao parametar za klasifikaciju. U uzorku ispitivanom u ovom istraživanju prilikom određivanja TNM statusa kod bolesnika sa OPK određen je prvo TNM prema sedmom izdanju TNM klasifikacije (obzirom da je istraživanje započeto 2016. godine kada je sedmo izdanje TNM klasifikacije bilo validno), a potom i prema osmom izdanju. Najveće promene su se izdvojile u T statusu, kod 49% bolesnika je došlo do promene T statusa, i to u najvećem procentu do prelaska u viši T status (42% bolesnika). Ova razlika u T status je statistički značajna ( $Z=-3.921$ ,  $p=0.000$ ) i rezultat je preciznijeg definisanja patološkog T statusa, i uvođenja nove kvantitativne karakteristike: pored makroskopskog merenja dubina invazije tumora je uvrštena kao važna karakteristika u T1, T2 i T3 stadijumu osmog izdanja TNM klasifikacije iz 2018. godine (tabela 21). Najveći procenat bolesnika u istraživanju, i prema TNM iz 2010. godine i prema TNM iz 2018.godine je imao T2 (63 % prema sedmom i 45% prema osmom izdanju TNM klasifikacije) i T3 (14% prema sedmom i 42% prema osmom izdanju TNM klasifikacije) stadijum veličine tumora.

Uvođenje dubine invazije tumora u T stadijum dovelo je do pomeranja bolesnika u T status na našem uzorku, više od polovine bolesnika imalo je DIT veću od 5mm (37% bolesnika 5-

10mm i 40% bolesnika preko 10mm) što je i najveći uzrok prelaska iz T2 u T3 stadijum na našem uzorku (grafikon 16 tabela 8).

Pored promena u T stadijumu novo, osmo izdanje TNM klasifikacije oralnih karcinoma je donela promene i u N statusu. Uvedena je kvalitativna kategorija prisustva ili odsustva ekстранodalnog širenja, pored već postojećih kvantitativnih kategorija broja i veličine invadiranih limfnih čvorova. Takođe je N3 kategorija podeljena u tri podkategorije (tabela 22).

**Tabela 21. Razlike u T stadijumu između sedmog i osmog izdanja TNM statusa oralnog karcinoma**

TNM 7. izdanje 2010.godina	TNM 8. izdanje 2018.godina
T0 - nema primarnog tumora	T0 je uklonjeno
T1 - tumor $\leq 2$ cm	T1- tumor $\leq 2$ cm ili dubina invazije $\leq 5$ mm
T2 – tumor veličine 2-4cm	T2- tumor $\leq 2$ cm sa dubinom invazije 5-10mm ili tumor veličine 2-4cm sa dubinom invazije $\leq 10$ mm
T3- tumor veći od 4cm	T3 tumor veći od 4cm ili dubina invazije $\geq 10$ mm
T4	T4a isključena infiltracija ekstrinzičkih mišića
T4a umeren uznapredovali tumor infiltracija ekstrinzičkih mišića jezika	jezika, podrazumeva invaziju kortikalne kosti i okolnog tkiva kao i maksilarnog sinusa
T4b uznapredovali tumor	T4b uznapredovali tumor

Na ispitivanom uzorku došlo je do promene i u N status, čak 20% bolesnika koji su prema TNM klasifikaciji iz 2010. godine imali N1 status prema TNM klasifikaciji iz 2018. godine imaju N2 status, glavni razlog je uvrštvanje ekстранodalne propagacije kao jedne od karakteristika N statusa.

**Tabela 22. Razlike u N stadijumu između sedmog i osmog izdanja TNM statusa oralnog karcinoma**

TNM 7. izdanje 2010.godina	TNM 8. izdanje 2018.godina
N0 nema invadiranih limfnih čvorova	N0 nema invadiranih limfnih čvorova
N1 jedan invadiran ipsilateralni limfni čvor $\leq$ 3cm	N1 jedan invadiran ipsilateralni limfni čvor $\leq$ 3cm
N2a jedan invadirani ipsilateralni limfni čvor 3-6cm	N2a metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru $>$ 3cm ali $\leq$ 6cm u najvećem
N2b multipli invadirani ipsilateralni limfni čvorovi $\leq$ 6cm	dijametri bez ektranodalnog širenja ili metastaza u jednom limfnom čvoru $<$ 3cm sa ektranodalnim širenjem
N2c ipsi ili kontralateralni invadirani limfni čvorovi $\leq$ 6cm	N2b ipsilateralne multiple metastaze u limfnim čvorovima $>$ 6cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja N2c bilateralni ili kontralateralni metastatski izmjenjenim limfni čvorovi $>$ 6cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja
N3 bilo koji invadirani limfni čvor $>$ 6cm	N3a metastaza u limfnom čvoru $>$ 6cm u najvećem dijametri bez ektranodalnog širenja N3b metastaza u limfnom čvoru $>$ 3cm sa ektranodalnim širenjem, multiple ipsilateralne, kontralateralne i bilateralne metastaze u limfnim čvorovima sa ektranodalnim širenjem ili jedna kontralateralna metastaza u limfnim čvoru manja od 3cm sa ektranodalnim širenjem

Na osnovu pTNM klasifikacije iz 2018. godine određen je stadijum bolesti za svakog bolesnika, najveći broj bolesnika bio je u četvrtom stadijumu bolesti (44%) i to 22% u 4a i 20%

u 4b stadijumu. U drugom stadijumu bilo je 26% bolesnika, u trećem 23% dok je u prvom stadijumu bilo 9 bolesnika.

Debljina tumora OPK je u literaturi izdvojena kao važna kvantitativna karakteristika koja može biti prediktivan faktor za prisustvo cervikalnih regionalnih metastaza. Nemačko-švajcarsko-austrijska grupa za praćenje maksilofacijalnih tumora (DÖSAK registar) od 1989.godine sakuplja podatke o karakteristikama svih OPK lečenih na njihovom geografskom području, godišnje obradi podatke za oko 1600 bolesnika. Ova grupa je među prvima istakla značaj debljine tumora kao prediktivnog faktora i predložila uvođenje debljine tumora u standardnu TNM klasifikaciju kako bi se poboljšao prognostički značaj TNM klasifikacije (201). Patohistološko merenje debljine tumora (DT) je najtačnije i najsigurnije, ali bi od kliničkog interesa bio razvoj tehnike za preoperativno određivanje debljine tumora. Ovaj podatak imao bi značajan uticaj na proces planiranja opsežnosti operativnog zahvata naročito kod tumora koji su nižeg T statusa (T1) ali veće debljine tumora. U literature se navodi podatak da se kod T1 i T2 stadijuma OPK i klinički N0 vratom okultne cervikalne metastaze razvijaju u 15-53% slučajeva (202). Otkrivanje svih faktora koji mogu predvideti pojavu regionalnih cervikalnih metastaza, i adekvatno planiranje operativnog lečenja kod bolesnika čiji OPK pokazuje takve karakteristike predstavlja šansu za povećanje procenta petogodišnjeg preživljavanja takvih bolesnika, obzirom da u poslednjih 50 godina nemamo novih uspešnih terapijskih modaliteta u lečenju uznapredovalog OPK (biološka terapija, imunoterpija). Ispitivanje debljine tumora kod OPK i njegovom uticaju na razvoj regionalnih cervikalnih metastaza zasnovano je na postulatima uticaja debljine tumora melanoma na lokoregionalni razvoj bolesti. Kao što je rečeno, postoperativno merenje debljine tumora od strane patologa je zlatni standard za određivanje DT, ipak ispitivanje metode kojom bi se preoperativno odredila DT je predmet interesovanja mnogih istraživača širom sveta. Značaj preoperativnog određivanja DT bio bi na prvom mestu u izbegavanju ponovnih operacija, u smislu disekcija vrata, bolesnika sa manjim tumorima koji imaju veću debljinu. Ultrazvuk (UZ) se definiše kao procedura u kojoj se visokoenergetski zvučni talasi odbijaju od unutrašnjih organa ili tkiva i prave "ehoe". Slika telesnih tkiva nastala od eho obrazaca prikazanih na ekranu aparata za ultrazvuk zove se sonogram. Ultrazvučni talasi koji se koriste u dijagnostičke svrhe imaju frekvencu 2-20MHz. *Shintani* i sar. su u istraživanju koje je obuhvatilo 24 bolesnika sa OPK dokazali jaku korelaciju između debljine tumora merene ultrazvukom i debljine tumora merene histopatološkim merenjem. Primetili su, takođe, da kod tumora debljine do 20mm ima odstupanja u rezultatima, i to objasnili kontrakcijom tkiva tokom

fiksacije u formalinu dok je značajnija korelacija postojala kod tumora čija je debljina bila manja od 10mm (203). Istraživanje koje je sproveo *Lodder* sa sar. obuhvatilo je 65 bolesnika sa T1 i T2 OPK kojima je preoperativno bez anestezije ultrazvučno merena debljina tumora postavljanjem sonde direktno na tumor. U istraživanju su određivali odnos ultrazvučno i histopatološki merene debljine tumora kao i uticaj debljine tumora na pojavu okultnih metastaza. Ultrazvučno merena debljina tumora je korelirala sa histopatološki merenom debljinom tumora u njihovom istraživanju. Njihov zaključak je takođe bio da debljina tumora manja od 7mm nosi manji rizik za razvoj cervikalnih regionalnih metastaza i da je kod bolesnika sa debljinom tumora manjom od 7mm i T1 ili T2 stadijumom opservacija uz redovne UZ kontrole vrata i eventualnu FNAB suspektnog limfnog čvora opravdana (204). Ultrazvuk jeste *imaging* tehnika koja je danas dostupna u svakoj zdravstvenoj ustnovi, te bi određivnje debljine tumora ovom metodom bilo lako dostupno za svakog pacijeta, i ekonomski najprihvatljivije za zdravstvenu ustanovu. Međutim ultrazvučno određivnje debljine tumora ima ograničenja u smislu otežanog pregleda i merenja kod bolesnika sa trizmusom i otežanim otvaranjem usta, kao i otežanim pregledom nekih delova usne duplje (retromolarni trougao, baza jezika). Takođe kod tumora debljih od 20mm postoji diskrepanca između histopatološki i ultrazvučno određene debljine tumora kako zbog ograničenja transducera UZ aparata tako i zbog skupljanja tkiva tokom fiksacije i pripreme histopatološkog preparata. Pokretni deo jezika je pak pogodan za UZ pregled i u istraživanju koje je sproveo *Kodama* i sar. kod 13 bolesnika sa biopsijom dokazanim planocelularnim karcinomom jezika u T1N0 ili T2N0 stadijumu intraoperativno je određivana debljina tumora jezika. Kod 9 bolesnika je rađena konvencionalna parcijalna glosektomija nakon određivanja DT dok je kod 4 bolesnika iglama obeležavano 1cm od mesta najveće debljine invazije tumora kako bi se odredile precizne hirurške margine. Dokazali su da je intraoperativni UZ pouzdana metoda za određivanje kako debljine tumora tako i hirurških margina. Poređenjem UZ i histopatološki merene debljine tumora *Pearson*-ovim testom korelacije dobijena je visok stepen korelacije ova dva parametra sa procentom korelacije 91,4-98,2%. Intraoperativni ultrazvuk jezika je metoda koja se kod planocelularnog karcinoma jezika pokazala kao veoma pouzdana prilikom određivanja karakteristika tkiva i dubine invazije tumora (205). *Joshi* i sar. su u svom istraživanju koje je obuhvatilo 10 bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom pokazali viisok stepen korelacije između dimenzije i debljine tumora merene intraoralnim ultrazvukom i histopatoloških merenja (206). Njihovo istraživanje je takođe obuhvatilo tumore jezika i obraza koji su dostupni pregledu ultrazvukom. Rezultati ultrazvučnog merenja debljine tumora OPK koji se pojavljuju u

literaturi se najviše odnose na tumore jezika i obraza koji su lako dostupni pregledu ultrazvukom, dok se takva merenja tumora na drugim anatomskim lokalizacija oralne regije ne navode u literaturi. Kao što je rečeno ranije, tim regijama je teško pristupiti ultrazvučnom sondom, te merenja u ovim regijama pokazuje izvesna odstupanja (207). Ultrazvučnim pregledom je teško odrediti stepen erozije kosti te je to još jedan od razloga zašto ova tehnika određivanja debljine tumora OPK nije prihvatljiva kod svih anatomskih lokalizacija OPK (208). Magnentna rezonantna tomografija (eng. *Magnetic Resonance Imaging* MRI) je radiološka dijagnostička tehnika zasnovana na principima nuklearne magnetne rezonance kojom se dobijaju podaci o fizičkim i hemijskim svojstvima molekula (209). Ova tehnika podrazumeva primenu jakog magnetnog polja i kompjuterske tehnike za obradu slike radi vizualizacije unutrašnjih struktura tela. Tehnika je zasnovana na kretanju protona iz jezgra vodonika (ljudski organizam se sastoji iz 63% vodonika) koji sadrži magnetni momenat. Atom vodonika emituje signale koji prikazuju sliku. Tkiva koja sadrže više protona imaju jači magnetizam. Ovakva tkiva daju jači signal i slika takvih tkiva će biti svetlija i obrnuto. Na taj način nastaje mogućnost razlikovanja pojedinih tkiva zavisno o jačini namagnetisanosti koju poseduju. Uređaji MRI snimaju signale koji potiču iz protona iz jezgra vodonika koji se nalaze u ljudskom telu koje je postavljeno u snažno homogeno magnetsko polje (209). Dobijeni signal se snima u matrici, analizira računarnom i preračunava u snimak koji odgovara malom volumenu tela. Karakteristični snimci dobijeni ovom tehnikom nazivaju se T1 (vreme u kojem glavno magnetno polje vraća većinu svog maksimuma) i T2 (vreme u kom se većina protona 63% vratila nakon prestanka indukcije radio signala u glavno magnetsko polje). Različita tkiva imaju različita T1 i T2 vremena, a kombinacijom dobijanja slike u T1 i T2 vremenu lekar dobija sliku kombinacije intenziteta raznih tkiva. Ocenjuje se i da li određeni organi šalju promenjene signale što bi upućivalo na mogućnost postojanja nekog procesa u ispitivanom organu. Obradivanjem svih podataka i serijskim snimanjem tkiva u tri pravca se dobija prostorna rezolucija koja je idealna za planiranje operativnog zahvata. MRI nam daje odlične podatke o karakteristikama mekotkivnih tumora lociranih u usnoj duplji kao i o statusu regionalnih cervikalnih limfnih žlezda. Ova tehnika je korištena i za merenje debljine tumora OPK kao superiornija tehnika u odnosu na UZ merenje. Lam i sar. su u svom istraživanju iz 2003.godine pokazali značaj MRI u određivanju debljine tumora. Istraživanje je obuhvatilo 18 bolesnika sa OPK lociranim na jeziku kojima je preoperativno rađena MRI. Poređena je DT dobijena na slikama dobijenim u T1 i T2 vremenu sa debljinom tumora određenom na histopatološkom pregledu nakon glosektomije (210). U oba vremena tumor je na slikama



dobijenim MRI pregledom imao komplementarne karakteristike. Koristeći *Pearson*-ov test korelacije utvrdili su statistički značajnu korelaciju između ova dva parametra (vrednost dobijena merenjem u T1 vremenu je značajnije korelirala sa histopatološkom DT  $R=0,938$ ) i zaključili da se MRI pregledom bolesnika sa planocelularnim karcinomom pokretnog dela jezika sa zadovoljavajućom tačnošću može preoperativno utvrditi debljina tumora, te preporučuju ovu tehniku za operativno planiranje kod bolesnika sa OPK (209). *Preda* i sar. su ispitivali korelaciju između debljine tumora izmerene tokom pregleda MRI i histopatološki merene debljine tumora kod 33 bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom lociranim na pokretnom delu jezika. Ispitivali su takođe i povezanost debljine tumora sa pojavom ipsilateralnih ili kontralateralnih nodalnih cervikalnih metastaza. Dokazali su visoku korelaciju između debljine tumora merene MRI i debljine tumora merene histopatološkim merenjem, kao i povezanost debljine tumora sa pojavom nodalnih cervikalnih metastaza: njihova preporuka je da je kod tumora su  $\geq 5\text{mm}$  indikovana ipsilateralna disekcija vrata a kod tumora jezika čija je debljina  $\geq 20\text{mm}$  obostrana disekcija vrata. Većina istraživanja navedenih u literaturi koja povezuju merenje debljine tumora OPK pregledom MRI odnose se na planocelularne karcinome pokretnog dela jezika (211). *Goel* i sar. su pak ispitivali korelaciju DT merene MRI i histopatološkim merenjem kod 61 bolesnika sa OPK lociranim na jeziku i gingivobukalnom kompleksu. Prosečna debljina tumora izmerena MRI je bila  $8,47\text{mm}$  a histopatološkim merenjem  $6,85\text{mm}$ . Debljina tumora merena MRI je nešto veća od debljine tumora merene histopatološkim merenjima, verovatno zbog skupljanja tkiva tokom fiksacije preparata, iako su oni, takođe, svež preparat iglama kačili na podlogu i obeležavali. Koeficijent skupljanja koji su izračunali bio je  $0,8$ . Koristeći *Pearson*-ov test korelacije pokazali su statistički značajnu korelaciju između ova dva parametra ( $R=0,988$ ). Kod  $71\%$  bolesnika kod kojih je debljina tumora bila veća od  $9\text{mm}$  pronađeno je prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza u jednoj ili dve regije vrata (212). U njihovoj studiji je debljina tumora bila direktno proporcionalna prisustvu cervikalnih nodalnih metastaza. Pokušano je takođe merenje debljine invazije tumora MRI, pri čemu je radiološka debljina invazije merena MRI označena kao najveća debljina tumora koja se meri od linije koja ide od nivoa normalne mukoze. *Murakami* i sar. su poredili dubinu invazije planocelularnog karcinoma pokretnog dela jezika sa histopatološki merenom dubinom invazije tumora kod 29 bolesnika sa kliničkim T2N0 statusom (213). Nezavisno su birane MRI sekvence svakog bolesnika, tumor je identifikovan i obeležen. Koristili su tri protokola za određivanje dubine invazije: aksijalna rekonstruisana debljina, aksijalna invazivni deo i koronalni invazivni deo i četvrti protokol koji je podrazumevao da se za

svakog bolesnika bira najoptimalniji protokol merenja. Poredili su ova četiri protokola i utvrdili da je najveća korelacija sa histopatološkim nalazom postojala kod četvrtog protokola, kao i da je dubina invazije tumora merena MRI 2-3mm veća od dubine invazije tumora merene svetlosnim mikroskopom. Smatraju da se pregledom MRI može utvrditi preoperativna dubina invazije tumora ali da se način optimalnog merenja mora određivati za svaki slučaj pojedinačno (213). *Baba i sar.* su takođe određivali dubinu invazije tumora planocelularniog karcinoma jezika MRI i poredili su sa rezultatima dobijenim histopatološkim merenjem, ali su u obzir uzeli i tumore koji su bili nedetektibilni na pregledu MRI, od 53 bolesnika kod 25 je lezija na jeziku bila nedetektibilna na MRI pregledu (214). Nakon hirurških lečenja tumora koji nisu bili detektibilni na MRI pregledu kod svih je dijagnostikovana histopatološka dubina invazije tumora manja od 4mm. Njihovo istraživanje implicuje da ukoliko bolesnik ima klinički nalaz oralnog planocelularnog karcinoma koji je na MRI pregledu nedetektibilan, verovatno se radi o tumoru čija je dubina invazije manja od 4mm.

MRI je tehnika koja je superiornija u odnosu na CT pregled, obzirom da pruža odličnu rezoluciju mekih tkiva, odlično vizualizuje sve strukture u usnoj duplji i veoma rano prikazuje tumorsku invaziju kosti, čak pre pregleda kompjuterizovanom tomografijom, a bolesnik nije izložen zračenju kao kod CT pregleda (215). Pregledom MRI dobijamo detaljnije podatke o stepenu ekstenzije tumora kao i o cervikalnom nodalnom statusu kod tumora glave i vrata. Takođe imamo podatke u literaturi o jakoj korelaciji između histopatološke debljine tumora i debljine tumora izmerene MRI. *Alsaffar i sar.* naročito navodi jaku korelaciju između ova dva parametra kod tumora koji imaju veću debljinu (216). U njihovom istraživanju koje je uključilo 53 bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom jezika dokazana je jaka korelacija između radiološki i histopatološki merene debljine tumora kod tumora čija je debljina bila  $\geq 5$ mm, dok je kod tumora čija je debljina bila manja od 5mm korelacija radiološke sa kliničkom i histopatološkom debljinom tumora bila slaba (216). Naravno problem sa MRI pregledom je taj što je on manje dostupan zdravstvenim ustanovama nego US ili CT pregled, skuplji je, duže traje, nekomforan je za bolesnika i ne može se primeniti kod bolesnika koji su klaustrofobični (216). Tehnika merenja debljine tumora OPK ovom tehnikom stoga još uvek ne može biti standard u planiranju lečenja OPK.

Kompjuterizovana tomografija je danas standard u *staging*-u OPK, ova radiološka metoda je danas pristupačna u gotovo svim zdravstvenim ustanovama. Sama metoda se zasniva na tomografskoj rekonstrukciji snimaka uz pomoć računara (207). Za generisanje trodimenzionalnih

slika koristi se metoda digitalne geometrijske obrade velike serije dvodimenzionalnih rentgenskih snimaka snimljenih tokom rotacije uređaja oko svoje ose. Princip rada CT podrazumeva atenuaciju rentgenskog zračenja njegovim prolaskom kroz snimani deo tela usled čega dolazi do apsorpcije i raspadanja samog zračenja. Koeficijent apsorpcije zavisi od elektronske gustine tkiva i energije zračenja, i izražava slabljenje zračenja. Prilikom CT pregleda rendgen zraci i rendgen detektor rotiraju oko bolesnika i vrše merenje količine zračenja koja se apsorbuje u telu. Jedna rotacija traje 1s, a debljina mlaza iz rentgenskog izvora može biti od 1 do 10mm (207). Detektor na izlaznoj strani pacijenta vrši zapis zračenja koje izlazi iz ozračenih delova bolesnika kao rendgen snima sa jednog mesta iz izvora zračenja. Snimci sačinjeni iz mnogo različitih uglova se prikupljaju tokom jedne rotacije. U stativu CT aparata nalazi se sistem za prikupljanje podataka. Rentgenski zraci koji su oslabljeni tokom prolaska kroz bolesnika izazivaju fluorescencu u detektoru koji je smešten u stativu CT aparata. Pod uticajem fluorescencije detektora stvara se električni potencijal a u konvertoru se analogni impulsi pretvaraju u digitalne koji se obrađuju u kompjuterskom sistemu. Tokom CT pregleda dobijamo ogroman broj informacija jer je detektor sposoban da registruje i neznatne razlike u intenzitetu rendgen zračenja. Tokom CT pregleda radi bolje vizualizacije organa pacijentu se često daje kontrastno sredstvo u venu, tokom samog skeniranja. Pored intravenskog puta kontrast se može dati i peroralno i transrektalno. CT pregled je danas široko primenjena metoda u dijagnostici i planiranju lečenja OPK. To je neinvazivna, pristupačna metoda kojom se dobro vizualizuju meka tkiva, kosti i krvni sudovi (207,2018). Takođe CT pregled je brz, novačano isplativ i za razliku od MRI moguć kod bolesnika koji imaju ugrađene medicinske metalne implante. Kraće traje od MRI te je stoga i za bolesnika komforniji. Ono što je mana CT pregleda je visoka doza zračenja, kao i mogućnost alergije na kontrastno sredstvo koje se može javiti kod nekih bolesnika. CT pregled se izbegava kod teških dijabetičara ili bolesnik sa oštećenjem bubrega jer kontrast može oštetiti funkciju bubrega (218). Prilikom CT pregleda bolesnika sa OPK hirurg dobija podatak o veličini tumora, stepenu invazije tumora, odnosu tumora sa vaskularnom peteljkom, stanju kosti gornje i donje vilice, kao i o nodalnom cervikalnom statusu. U literaturi se pored UZ i MRI navodi takođe i upotreba CT u određivanju preoperativne debljine tumora kod OPK. Debljina tumora se najtačnije može izmeriti na koronalnim snimcima od površine tumora do mesta nadublje invazije i izražava se u mm. U našem istraživanju debljina tumora se merila na koronalnim snimcima. Istraživanje koje je sproveo *Madama* sa sar. obuhvatilo je 116 bolesnika lečenih od OPK, od kojih je bilo 50 žena i 66 muškaraca (219).

Ispitivani su etiološki faktori za razvoj OPK i kod 42,2% bolesnika je registrovana redovna upotreba alkoholnog pića dok je se u našem istraživanju 69% bolesnika izjasnilo da redovno konzumira alkohol. U kanadskom istraživanju 27,2% bolesnika su pušači dok je 35,1% bivših pušača. 41,2% bolesnika je imalo nodalne cervikalne metastaze, u našem istraživanju je 46,15% bolesnika imalo nodalne cervikalne metastaze. Prosečna debljina tumora merena CT pregledom u istraživanju *Madama* i sar. bila je 12,88mm dok je u našem istraživanju bila 15,27mm. Prosečna debljina tumora merena histopatološkim merenjem u kanadskoj studiji bila je 11,60 mm dok je u našoj studiji bila 13,45mm. Kanadska studija je pokazala statistički visoko značajnu korelaciju između preoperativno i postoperativno izmerene debljine tumora (*Spearman*  $r=0,755$   $p<0,001$ ). Nakon statističke analize podataka dobijenih u našem uzorku utvrđeno je da postoji statistički značajna korelacija srednje jačine (*Spearman*  $r=0,581$ ,  $p=0,000$ ) između preoperativno merene debljine tumora na CT pregledu i postoperativno na histopatološkom preparatu (219). *Khan* i sar. su u svom istraživanju obuhvatili 58 bolesnika sa OPK, cilj istraživanja je bio da na osnovu nalaza CT pregleda i merene debljine tumora odrede korelaciju sa pojavom cervikalnih nodalnih metastaza. CT pregled je rađen sa kontrastom na 16-slice CT SCAN aparatu a debljina tumora je merena u tri ravni: anteroposteriornoj (AP), transverzalnoj (TV) i kraniokaudalnoj (KK). Srednja vrednost debljine tumora u AP ravni je bila 3,7mm u TV 2,6mm a u KK 3,7mm. 39,7% bolesnika je bilo u drugom stadijumu bolesti. Poređenjem radiološke debljine tumora u svakoj ravni i nalaza cervikalnih nodalnih metastaza utvrdili su da postoji jaka korelacija između debljine tumora merene CT pregledom i prisustva metastaza u drugoj regiji vrata. Obzirom da se u literature debljina tumora od 4mm navodi kao prediktivni faktor za razvoj metastaza čak i kod tumora koji su T1 i T2 njihov zaključak je da se CT može koristiti za predikciju pozitivnih limfnih čvorova kod tumora debljih od 4mm (220). *Weimar* i sar. su u istraživanju koje je obuhvatilo 354 bolesnika sa OPK pokazali da je korelacija između radiološki merene debljine tumora (CT i MRI pregledom) i histološki merene debljine tumora jaka (*Spearman*  $r=0,78$   $p<0,001$ ) i da je podjednako jaka i kod debljine tumora koja je merena CT pregledom ( $r=0,76$   $p<0,001$ ) i MRI pregledom ( $r=0,80$   $p<0,001$ ) (220). Mereći vreme koje je prošlo od radiološkog pregleda do operativnog lečenja došli su do zaključka da se ova korelacija značajno smanjuje ukoliko je od radiološkog pregleda do operativnog lečenja prošlo više od 8 nedelja (221). U literaturi nema mnogo radova koji ispituju korelaciju debljine tumora merene CT pregledom i histopatološki merene debljine tumora, obzirom da je akcenat stavljen na određivanje debljine tumora MRI pregledom. Pregled MRI je možda superiorniji u odnosu na CT pregled, ali podaci

dobijeni u navedenim istraživanjima govore u prilog tome da se rutinski preoperativno debljina tumora OPK može odrediti CT pregledom koji je dostupnija radiološka tehnika u odnosu na MRI, jeftinija a sam pregled značajno kraće traje. Debljina tumora je značajan prediktivan faktor pojave nodalnih cervikalnih metastaza i preživljavanja bolesnika sa OPK. *Pandey* i sar. su poredili debljinu tumora merenu intraoperativno makroskopski na ekscidiranom tumoru i histopatološki merenu debljinu tumora. Intraoperativno su merili tumor Vernierovim kaliperom na svežem preparatu ekscidiranog planocelularnog karcinoma jezika T1 i T2 stadijuma. Dokazali su statističku značajnu korelaciju između ove dve tehnike merenja debljine tumora i zaključak njihovog istraživanja je da se intraoperativno pre disekcije vrata može meriti debljina tumora kod T1 i T2 OPK kako bi se indikovalo dalje hirurško lečenje regionalnih limfnih čvorova (222). Obzirom da je radiološki *imaging* postao standard u *staging*-u OPK smatramo da je određivanje debljine tumora ovim tehnikama značajnije od intraoperativnog obzirom da se hirurško lečenje može ranije isplanirati i predočiti bolesniku, a ne u okviru samog operativnog lečenja kao u istraživanju *Pandey* i sar. Preoperativna radiološka evaluacija bolesnika i utvrđivanje debljine tumora imali bi važno mesto u planiranju operativnog lečenja. Prema dosadašnjim saznanjima kod tumora debljine ispod 3mm dovoljna je hirurška ekscizija sa marginama u zdravo tkivo od 1cm, tumori debljine od 4-9 mm zahtevaju radikalniji pristup uz selektivnu disekciju vrata dok se kod tumora debljih od 1cm pored ekscizije tumora i disekcije vrata preporučuje i radioterapija.

Dubina invazije tumora (DIT) je kvantitativna karakteristika tumora koja se razlikuje od debljine tumora (DT) iako mnogi autori ove dve karakteristike poistovećuju. Kao što je rečeno ranije, debljina tumora se meri od površine tumora do mesta najveće invazije tumora, dok se dubina invazije tumora meri od nivoa bazalne membrane intaktne sluznice do mesta najdublje invazije tumora (223). Na značaj dubine invazije OPK prvi je ukazao *Spiro* i sar. 1986.godine. Oni su na uzorku od 99 bolesnika sa planocelularnim karcinom jezika i poda usta koji su bili cT1-3N0 merili maksimalnu dubinu invazije. U njihovom istraživanju kod 26 od 57 bolesnika (46%) sa tumorom čija je DIT bila veća od 2mm se razvio lokoregionalni recidiv dok je u grupi bolesnika sa DIT manjom od 2mm (42 bolesnika) samo 5 imao lokoregionalni recidiv. Njihovo istraživanje je takođe pokazalo statistički značajno bolje preživljavanje kod bolesnika sa tumorom koji je imao manju DIT. Zaključak njihovog istraživanja je da je elektivna disekcija vrata indikovana kod planocelularnog karcinoma poda usta i jezika i N0 statusa ukoliko je dubina invazije tumora veća od 2mm. Ovo istraživanje je bilo osnova za mnoga istraživanja koja su imala za cilj da utvrde postojanje korelacije između dubine invazije tumora i pojave nodalnih

cervikalnih metastaza (224). *Mohit-Tatabai* i sar. su na uzorku od 84 bolesnika sa planocelularnim karcinomom poda usta mereći maksimalnu dubinu invazije tumora došli do zaključka da je elektivna disekcija vrata kod T1 i T2 tumora sa N0 statusom indikovana ukoliko je dubina invazije tumora veća od 1,5mm (225). *Brown* je u svojom istraživanju obuhvatio 87 bolesnika sa planocelularnim karcinomom poda usta i ispitivao je uticaj dubine invazije tumora na pojavu nodalnih cervikalnih metastaza sa ciljem da reši problem terapije N0 vrata kod tumora čiji je T stadijum T1 i T2 i dobio je rezultate identične kao i *Spiro*: akcentovali su tumore dubine invazije 2-3mm kod kojih se mora razmatrati elektivna disekcija vrata. Takođe su smatrali da tada važeća TNM klasifikacija nije dovoljna i da se u okviru TNM klasifikacije moraju uvesti dodatne karakteristike tumora (perineuralno širenje, dubina invazije tumora) koje imaju uticaj na plan lečenja i preživljavanje bolesnika (226). *Rasgon* i sar. (1989.), *Jones* i sar. (1992.) i *Fucano* i sar. (1997.) su dubinu invazije tumora veću od 5mm označili kao debljinu tumora koja povećava rizik za recidive, povećava incidencu cervikalnih metastaza i predstavlja indikaciju za selektivnu disekciju vrata (227,228,229). *Kligerman* i sar. su 1994. objavili prvu prospektivnu randomizovanu studiju koja je ispitivala korelaciju dubine invazije tumora i nodalnih metastaza. Istraživanje je uključilo 67 bolesnika sa cT1-2N0 OPK lokalizovanim na pokretnom delu jezika i podu usne duplje koji su randomizovano tretirani primarnom resekcijom sa ili bez elektivne disekcije vrata. Od 14 bolesnika sa tumorom čija je DIT bila manja od 4mm kod jednog bolesnika (7%) se razvila nodalna cervikalna metastaza, dok se u grupi bolesnika sa tumorom čija je dubina invazije bila veća od 4mm (20 bolesnika) kod 6 bolesnika (30%) razvila nodalna cervikalna metastaza (230). Iako je uzorak u ovoj studiji mali ona je značajna jer je prva prospektivna randomizovana studija, a rezultati ove studije su samo potvrdile značaj DIT kao prediktivnog faktora za razvoj nodalnih cervikalnih metastaza. *Gonzales-Moles* i sar. su u istraživanju koje je obuhvatilo 81 bolesnika sa OPK lociranim na jeziku pokazali da bolesnici sa OPK čija je debljina manja od 3mm imaju značajno bolje petogodišnje preživljavanje od onih kod kojih je DIT veća od 3mm što je samo dokazuje značaj DIT kao značajnog prognostičkog faktora kod OPK (231). *O-charoenrat* i sar. su u svom istraživanju iz 2003. godine pokušali da utvrde prediktivne faktore za razvoj nodalnih cervikalnih metastaza kao i preživljavanje bolesnika sa OPK. Njihovo istraživanje je obuhvatilo 50 bolesnika sa OPK jezika lečenih hirurški. Došli su do zaključka da je u njihovom uzorku dubina invazija tumora od 5mm značajno korelirala sa razvojem okultnih nodalnih cervikalnih metastaza pri čemu nije bilo korelacija sa drugim histopatološkim faktorima. U njihovom uzorku je takođe bilo lošije

preživljavanje bolesnika starijih od 60 godina i onih koji su imali dubinu invazije tumora veću od 5mm (232). *Melchers* i sar. su u svo istraživanju koje je obuhvatilo 212 bolesnika sa OPK ispitivali povezanost dubine invazije tumora sa prisustvom cervikalnih nodalnih metastaza kod bolesnika sa pT1cN0 statusom. U njihovom istraživanju prosečna dubina invazije tumora kod bolesnika sa N0 statusom bila je 5,49mm, dok je kod bolesnika sa cervikalnim nodalnim metastazama bila 8,40mm. Optimalna *cut off* vrednost DIT za predikciju nodalnih cervikalnih metastaza u njihovom istraživanju je bila 4,59mm, i ova vrednost DIT je takođe izdvojila i grupu bolesnika koji su imali veću DIT od 4mm kod kojih je preživljavanje bilo lošije u odnosu na bolesnike sa DIT manjom od 4mm. Dubina invazije tumora se u njihovom istraživanju pokazala kao važan prediktivni faktor nodalnog statusa kod T1-2 OPK, i njihova preporuka je da je elektivna disekcija vrata indikovana kod bolesnika kod kojih je pT1-2cN0 i dubina invazije tumora  $\geq 4$ mm (233). *Agarwal* i sar. su ispitujući uticaj dubine invazije tumora na pojavu metastaza na 80 bolesnika sa OPK utvrdili da tumori sa dubinom invazije većom od 10mm imaju veću incidencu kako regionalnih cervikalnih metastaza tako i *skip* metastaza (234). Još je u istraživanju koje je *Spiro* sproveo naglašen uticaj dubine invazije tumora na preživljavanje bolesnika sa OPK i pojavom nodalnih cervikalnih metastaza, međutim *cut-off* vrednost DIT koja bi indikovala elektivnu disekciju vrata je još uvek diskutabilna: u različitim istraživanjima je različita. *Pentenero* i sar. su 2005. objavili detaljan pregled literature čija je tema bila korelacija DIT i pojave nodalnih cervikalnih metastaza. Analizirali su 55 članaka u kojima je ispitano gotovo 6000 bolesnika, i njihov članak govori u prilog tome da ne postoji konsenzus o *cut off* vrednosti DIT koja bi bila pouzdana prognostička vrednost za elektivnu disekciju vrata. Ono što su primetili, i što jeste mana ovih istraživanja, je da je većina istraživanja obrađivala OPK pokretnog dela jezika. Veliki problem je i nepravilna definicija DIT kao i poistovećivanje sa debljinom tumora koji je zasebna kvantitativna karakteristika tumora. Takođe tehnika merenja nije usaglašena što takođe predstavlja veliku manu ovih studija. Prema njihovom istraživanju *cut off* vrednost u ovim studijama je bila 4mm (od 1,5mm do 10mm) te je njihova preporuka da je DIT veća od 4mm najčešća vrednost DIT koja se koristi kao indikator za elektivnu disekciju vrata kod N0 kliničkog i radiološkog statusa (235). *D’Cruz* i sar. su objavili 2015.godine rezultate velike prospektivne kontrolisane randomizovane studije koja je obuhvatila 596 bolesnika sa OPK. Svi bolesnici su lečeni hirurški i podeljeni u dve grupe: grupu bolesnika kod kojih je rađena elektivna disekcija vrata i grupa bolesnika kod kojih je rađena terapijska disekcija vrata. Elektivna disekcija vrata je rađena kod bolesnika kod kojih nije bilo klinički i radiološki

evidentnih izmenjenih limfnih čvorova dok je terapijska disekcija vrata rađena kod bolesnika kod kojih je klinički i radiološki potvrđeno postojanje izmenjenih cervikalnih limfnih čvorova. Bolesnici su praćeni 39 meseci, prosečno preživljavanje bolesnika sa elektivnom disekcijom vrata je bilo 80%, a *disease free period* 69,5% (81 bolesnik je imao recidiv tumora a 50 bolesnika je umrlo), dok je u grupi bolesnika kod kojih je urađena terapijska disekcija vrata preživljavanje 67,5%, a *disease free period* 45,9% (146 bolesnika je imalo recidiv tumora dok je 79 bolesnika umrlo). Upoređujući debljinu tumora, tip disekcije i preživljavanje pokazali su da nije povećan procenat preživljavanja kod bolesnika koji su imali tumor čija je DIT 3mm i kod kojih je rađena elektivna disekcija vrata u odnosu na druge bolesnike kod kojih je rađena elektivna disekcija vrata. Njihovo istraživanje je pokazalo ipak da je u grupi bolesnika kod kojih je rađena elektivna disekcija vrata jedini prediktor nodalnih cervikalnih metastaza bila DIT: kod bolesnika sa DIT manjom od 3mm procenat pojave okultnih metastaza je bio 5,6% dok je kod bolesnika sa DIT većom od 3mm procenat okultnih metastaza bila 16,9% (236). U našem istraživanju prosečna DIT bolesnika kod kojih nije nađeno prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza u disekatu vrata bila je 8,054286mm (SD 5,8159690 mm) dok je kod bolesnika kod kojih je identifikovano prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza srednja vrednost DIT bila 10,476667mm (SD 4,7912768mm). Između ove dve srednje vrednosti postoji značajna statistička razlika (registrovana vrednost test statistike je -2,061 p=0,039) što nam je ukazalo na to da DIT može biti prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza. Za ispitivanje značaja uzeli smo *cut-off* vrednost od 7mm i predpostavili da je to vrednost DIT koja značajno utiče na pojavu cervikalnih nodalnih metastaza. Formiran je model binarne logističke regresije kako bi se ispitalo da li je DTI od 7mm prediktivan faktor za razvoj cervikalnih nodalnih metastaza. Rezultati dobijeni statističkom analizom ukazuju da u našem uzorku dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm ima statistički značajan prediktivni uticaj za pojavu regionalnih cervikalnih metastaza.  $\chi^2$  testom potvrđena je statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm (chi square=4.816, df=1, p=0.028). 70% bolesnika sa dokazanim nodalnim cervikalnim metastazama u našem uzorku ima dubina invazije oralnog planocelularnog karcinoma izmerena svetlosnim mikroskopom veća od 7mm, dok ih u grupi bolesnika bez metastaza ima 42,9% (Grafikon 22) čime je potvrđena naša predpostavka da dubina invazije tumora veća od 7mm može biti prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza. Takođe smo poredili prediktivne



modele za DIT od 3mm, 5mm, 7mm i 9mm, rezultati su nam pokazali da je prediktivni model koji koristi DIT od 7mm na našem uzorku najbolji prediktivan model za predikciju regionalnih metastaza (tabela 15). Dubina invazije tumora veća od 7mm nije statistički značajno povezana sa prisustvom perivaskularnog, perineuralnog i perinodalnog širenja na našem uzorku (grafikon 27,28,29). Rezultate slične našim predstavili su i *Giacomarra* i sar. i *Martinez-Gimero* i sar. *Martinez-Gimero* i sar. su analizirajući 126 bolesnika sa OPK pokušali da razviju *scoring system* koji bi imao prediktivni značaj u diferencijaciji bolesnika sa većim rizikom za razvoj nodalnih cervikalnih metastaza. Analizirali su nekoliko kliničkih i histopatoloških parametara ali kao statistički značajni prediktivni faktori izdvojili su se mikrovaskularna invazija, stepen diferencijacije tumora, T status tumora, dubina invazije tumora, inflamatorna infiltracija, tumoralna interfaza i perineuralno širenje. Vrednost dubine invazije koja se pokazala kao statistički značajan prediktivni faktor bila je 7mm (237). *Giacomarra* i sar. su ispitivali značaj veličine tumora, stepena tumorske diferencijacije, dubine invazije tumora i stepena ćelijske invazije kao prediktivnog faktora za prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza kod 61 bolesnika kod kog je dijagnostikovano planocelularni karcinom oralne regije i orofarinksa. Svaki od ovih faktora imao je prediktivan značaj, vrednost dubine invazije tumora koja se u njihovom istraživanju pokazala kao značajna je 7mm. Sve parametre koje su ispitivali uvrstili su u tzv *Global score* i vrednost ovog indeksa veća od 9 je bila indikacija za disekciju vrata kod T1 I T2 tumora i N0 cervikalnog statusa (238). *Piazza* i sar. su 2014 predložili uvođenje dubine invazije tumora u TNM *staging* sistem kod planocelularnog karcinoma jezika i poda usta upravo zbog ograničenja u prognostičkom značaju dvodimenzionalnih mera tumora kod T1-T3 stadijuma. Njihovo mišljenje je da je DIT najuniverzijalniji parametar tumora koja se može koristiti u preoperativnom, operativnom i histopatološkom postoperativnom opisivanju tumora (239). Prema novoj TNM klasifikaciji koja se koristi od 2018. godine dubina invazije tumora je uvrštena u pT stadijum čime je pokazano koliko je značajna za planiranje lečenja i predikciju preživljavanja. DIT je uvrštena u pT1, pT2 i pT3 stadijum pri čemu je dubina invazije tumora kvalifikovana i kao nezavisna mera u T stadijumu ili u kombinaciji sa dijametrom tumora (tabela 21). Ovo predstavlja značajan pomak u *staging*-u OPK, čime je nova kvantitativna karakteristika dobila svoje mesto pored same veličine tumora. Za sada su vrednosti DIT koje su značajne za *staging* 5mm i 10mm, ali će dalja istraživanja u ovom polju dovesti sigurno do preciznijih definicija i verovatno još preciznije klasifikacije u okviru DIT. Implementacija revidirane TNM klasifikacije za oralne karcinome je počela 2018, na našem uzorku smo poredeći staru TNM iz

2010. godine i novu iz 2018. godine videli da najviše promena imamo upravo u T statusu i da je veliki procenat bolesnika koji je svrstan u T2 status upravo zbog promene nove TNM klasifikacije prešao u T3 status, čak kod 42% bolesnika u našem uzorku je T status iz nižeg prešao u viši stadijum. *Dirven* i sar. su poredili uticaj uključivanja dubine invazije tumora i debljine tumora u osmu reviziju TNM klasifikacije za oralne karcinome. Njihova kohortna studija je obuhvatila 456 bolesnika sa OPK i podacima o debljini tumora i dubini invazije tumora. Krenuli su od pretpostavke da iako je samo DIT uvršena u osmo izdanje TNM klasifikacije, i debljina tumora predstavlja važan prognostički faktor. Za određivanje T statusa prema DT koristili su vrednosti 5 i 10mm. Upotrebom DT umesto DIT kod 5,7% bolesnika došlo je do promene T statusa i to: kod 15 bolesnika je T status uz T1 prešao u T2, kod 10 iz T2 u T3 a kod jednog bolesnika iz T2 u T1. Praćeno je i preživljavanje bolesnika i nije bilo razlike između preživljavanja bolesnika kod kada je T status određen na osnovu DT i na osnovu DIT (240). Ovo istraživanje pokazuje da postoji osnova da se i DT uključi u TNM klasifikaciju obzirom da imaju istu prognostičku vrednost, što daje prostora za dalju modifikaciju T statusa. Takođe, preoperativno određivanje DT radiološkim tehnikama može biti osnova za uključivanje ovih parametara u rTNM, što otvara prostora za dalja istraživanja.

Volumen tumora OPK je još jedna od kvantitativnih karakteristika tumora koja ima značajan uticaj na preživljavanje bolesnika. Volumen tumora predstavlja zapreminu tumora i meri se prema modifikovanoj formuli za volumen elipsoida ( $V_T = \pi/6 \times (A \times B \times DT)$ ) obzirom da se predpostavlja da trodimenzionalni oblik tumora podseća na hemielipsoid. U literaturi je navedeno korištenje ove formule kod računanja volumena karcinoma dojke (*Wapnir* i sar.), karcinoma prostate (*Sosna* i sar.), glioma (*Schmidt* i sar.) i uopšte za tumore (*James* i sar.) (241,242,243). Dimenzija A predstavlja najveći dijametar tumora, B najmanji dijametar tumora a DT debljinu tumora. U cilju preciznijeg određivanja volumena tumora pokušano je sa modifikacijom ove formule. Mereći volumen subkutano implantiranog tumora kod eksperimentalnih miševa *Feldmann* i sar. su pokušali da na osnovu dvodimenzionalnih slika rekonstruišu tumor u tri dimenzije i preciznije odrede volumen, međutim formula koju su oni dobili se pokazala kao značajnija u računanju volumena tumora radiološkim metodama ali ne i u *in vivo* uslovima (244). Preoperativno određivanje volumena tumora omogućava hirurgu da stekne pravu trodimenzionalnu sliku o opsežnosti same bolesti. *Joo* i sar. su ispitivali korelaciju između volumena tumora i pojave nodalnih cervikalnih metastaza kod bolesnika sa OPK lociranim na jeziku. Istraživanje je obuhvatilo 47 bolesnika sa OPK jezika kojima je volumen

tumora meren na osnovu kompjuterizovane segmentacije T2 slika MRI. Statistički značajna korelacija je pronađena između volumena tumora, T stadijuma tumora, dubine invazije tumora i prisustva cervikalnih nodalnih metastaza. Prosečan volume tumora u njihovom istraživanju je bio  $27,7\text{cm}^3$  (najmanji tumor je imao volume  $1,4\text{cm}^3$  dok je najveći tumor imao volumen  $60,1\text{cm}^3$ ) dok je u našem istraživanju prosečan volumen izmeren na osnovu CT pregleda bio  $6,74\text{cm}^3$ . U istraživanju koje je sproveo *Joo i sar.* incidenca cervikalnih metastaza je povećana na 69,2% kod bolesnika kod kojih je volumen tumora bio preko  $20\text{cm}^3$  a procenat petogodišnjeg preživljavanja je značajno smanjeno kod bolesnika čiji je volumen tumora veći od  $20\text{cm}^3$  (245). Poslednjih godina se ističe značaj volumena tumora merenog nakon resekcije tumora, na osnovu histopatoloških dimenzija tumora, na preživljavanje i prognozu bolesnika sa OPK. *Mücke i sar.* su 2015.godine predstavili istraživanje koje je obuhvatilo 437 bolesnika sa histopatološki verifikovanim OPK čiji je TNM status podrazumevao T1-4 N0-3 M0. Bolesnike su postoperativno pratili svaka 3 meseca tokom 2 godine a potom svakih 6 meseci sledeće dve godine. Prosečan volumen tumora bolesnika bio je  $7,14\text{cm}^3$  ( $1,3\text{cm}^3$  je bio najmanji volume tumora a  $24,21\text{cm}^3$  najveći volumen). Bolesnici sa tumorima čiji je volumen bio veći od  $18,3\text{cm}^3$  imali su značajno lošije petogodišnje preživljavanje (167). Ovo istraživanje je dokazalo da je volumen tumora značajna kvantitativna karakteristika OPK koja je povezana sa prognozom preživljavanja bolesnika pri čemu pored prognostičkog ima značaj i u rekonstruktivnom smislu obzirom da su kod većih tumora resekcije obimnije i zahtevaju velike rekonstrukcije koja ugrađava svakodnevni kvalitet života bolesnika. *Mucoyama i sar.* su takođe ispitivali značaj volumena tumora OPK kao prediktivnog faktora preživljavanja. Istraživanjem su uključili 56 bolesnika lečenih od OPK sa prisutnim histopatološki dokazanim nodalnim cervikalnim metastazama. Prosečna vrednost patološkog volumena tumora (pVT) koji je meren na osnovu podataka dobijenih histopatološkim pregledom je bila  $10,30\text{cm}^3$  sa SD  $12,03\text{cm}^3$  pri čemu je postojala jaka korelacija pVT sa patološkim parametrima tumora (veličinom tumora, debljinom tumora i dubinom invazije tumora) (246). U našem istraživanju koje je obuhvatilo 65 bolesnika sa OPK prosečan patološki volumen tumora u grupi bolesnika kod kojih nisu pronađene cervikalne nodalne metastaze bio je  $4,927686\text{cm}^3$  (SD  $5,5752177\text{cm}^3$ ) dok je u grupi bolesnika kod kojih su pronađene cervikalne nodalne metastaze srednja vrednost pVT bila  $8,695881\text{cm}^3$  (SD  $9,3668014\text{cm}^3$ ). U grupi bolesnika bez cervikalnih nodalnih metastaza najmanja vrednost pVT bila je  $0,36633\text{cm}^3$  a najveća  $23,55\text{cm}^3$  dok je u grupi bolesnika kod kojih je pronađeno prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza najmanja vrednost pVT  $0,942\text{cm}^3$  a najveća vrednost

43,96cm<sup>3</sup>. Između vrednosti pVT ove dve grupe postoji statistički značajna razlika ( $p=0,006$ ). Kao i u istraživanju *Mucoyama* i sar. i u našem istraživanju postoji jaka korelacija između pVT i patoloških parametara (veličine tumora, debljine tumora, dubine invazije tumora) ali i između pVT i parametara dobijenih CT pregledom (CT dimenzije tumora, CT debljina tumora, radiološki VT rVT). *Mucoyama* i sar. su ispitivali odnos pVT i preživljavanje bolesnika sa OPK, pri čemu je *cut-off* pVT bila je 18cm<sup>3</sup>, zaključili su da bolesnici kod kojih je patološki volumen tumora veći od 18cm<sup>3</sup> imaju lošije preživljavanje od bolesnika kod kojih je patološki volumen tumora manji od 18cm<sup>3</sup>. Recidivi su se takođe češće javljali kod bolesnika čiji je pVT veći od 18cm<sup>3</sup>. U multivarijantnoj analizi preživljavanja pored  $pVT \geq 18\text{cm}^3$ , pozitivne hirurške margine i ekstrakapsularno širenje imaju uticaj na preživljavanje bolesnika sa OPK (246). Ovo istraživanje je pokazalo da pored veličine tumora, debljine tumora i dubine invazije tumora i pVT kao trodimenzionalna mera tumora predstavlja značajan patološki parameter koji utiče na preživljavanje bolesnika sa OPK.

Istraživanje koje je sproveo *Hu* i sar. imalo je za cilj da dokažu prediktivan značaj debljine tumora i volumena tumora na osnovu preoperativnog MRI pregleda. Istraživanje je obuhvatilo 46 bolesnika sa OPK lociranim na pokretnom delu jezika kojima je preoperativno rađen pregled MRI. Na osnovu slika MRI određena je veličina tumora i debljina tumora na osnovu koje je izračunat rVT prema formuli koja je korišena i u našem istraživanju. Analizirali su uticaj ovih parametara na prognozu OPK. Debljina tumora OPK se u njihovom istraživanju pokazala kao važan prognostički faktor za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza ( $p=0,024$ ) dok je *cut-off* vrednost debljine tumora određene MRI pregledom od 8,5mm predstavljala vrednost koja je značajna za predikciju prisustva nodalnih cervikalnih metastaza. Njihova preporuka je da je disekcija vrata indicovana ukoliko je debljina tumora izmerena MRI veća od 8,5mm (247). Naravno pošto se *cut-off* vrednosti i debljine tumora i dubine invazije tumora i volumena tumora razlikuju od istraživanja do istraživanja bilo bi korisno na prospektivnoj studiji sa velikim brojem ispitanika odrediti preciznije vrednosti ovih prediktivnih parametara. U istraživanju *Hu* i sar. volume tumora meren na osnovu dimenzija tumora izmerenih MRI pregledom se nije pokazao kao značajan prediktivan faktor ni za prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza ni za pojavu recidiva tumora ( $p>0,05$ ). Obzirom da su u literaturi podaci o prediktivnom značaju volumena tumora kontradiktorni pokušali smo da našem uzorku da ispitamo prediktivni značaj patološkog volumena tumora na prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza. Predpostavili smo da vrednost pVT od 1,5cm<sup>3</sup> može imati prediktivni značaj ali smo na osnovu rezultata analize  $\chi^2$

testom potvrdili da ne postoji statistički značajna zavisnost između pojave metastaza i volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, većeg od 1,5cm<sup>3</sup> (chi square=3.253, df=1, p=0.071) (Grafikon 30). Potrebno je bilo korigovati prvobitni model pa smo analizirali *cut-of* vrednost od 4cm<sup>3</sup> kao prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza. Ova vrednost pVT se pokazala kao statistički značajna za predikciju nodalnih cervikalnih metastaza.  $\chi^2$  testom potvrđeno je postoji statistički značajna korelacija između pojave metastaza i volumena tumora oralnog planocelularnog karcinoma, izračunat na osnovu patohistoloških merenja, većeg od 4cm<sup>3</sup> (chi square=6.616, df=1, p=0.010) (Grafikon 31). U grupi pacijenata sa metastazama, 63.3% ima volumen veći od 4cm<sup>3</sup>, dok u grupi bez metastaza 31.4% ima volumen veći od 4cm<sup>3</sup>. Patološki volumen tumora veći od 4cm<sup>3</sup> može biti prediktivni faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza i može se uzeti kao vrednost volumena tumora koja može biti indikacija za disekciju vrata. Takođe smo ispitali povezanost patoloških parametara (dimenzija tumora, debljine tumora, dubine invazije tumora, pVT) sa brojem limfnih nodusa u disekatu koji su bili metastatski izmenjeni, statistički značajna povezanost srednje jačine je pronađena samo između pVT i broja pozitivnih cervikalnih nodusa. Volumen tumora se u našem istraživanju izdvojio kao važan prediktivan faktor prisustva cervikalnih nodalnih metastaza, ne kao nezavisan prediktivan faktor ali kao značajan prediktivan faktor. *Mair* i sar. su u svom istraživanju iz 2018. godine poredili volume tumora, debljinu tumora i T stadijum kao prediktivne faktore za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza. Njihova retrospektivna studija obuhvatila je 588 bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom lociranim na pokretnom delu jezika. Koristeći binarnu logističku regresiju ispitivali su značaj debljine tumora, volumena tumora i T statusa kao prediktivnog faktora za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza (248). Volumen tumora i debljina tumora su se pokazali kao bolji prediktivni faktori za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza i perinodalne infiltracije od T statusa tumora. Ispitujući prediktivni značaj ovih karakteristika tumora na preživljavanje bolesnika sa OPK debljina tumora i volume tumora su se u njihovom istraživanju pokazali kao bolji prediktivni faktor preživljavanja u odnosu na T status tumora. *Jang* i sar. su ispitivali prediktivni značaj dimenzija tumora i bioloških karakteristika tumora za predikciju nodalnih cervikalnih metastaza kod planocelularnog karcinoma glave i vrata. Njihovo istraživanje je obuhvatilo 295 bolesnika sa planocelularnim karcinomom glave i vrata od kojih je 174 imalo OPK, 75 karcinom orofarinksa a 46 karcinom hipofarinksa. Obzirom da je prisustvo regionalnih nodalnih metastaza značajan faktor preživljavanja bolesnika sa planocelularnim karcinomom glave i vrata ispitivali su uticaj

ovih parametara na pojavu nodalnih cervikalnih metastaza. Dimenzije tumora su određene na histopatološkom preparatu (najveći dijametar, najmanji dijametar i debljina tumora) a volumen tumora je određen na osnovu formule koja je korištena i u našem istraživanju. Biološke karakteristike tumora su podrazumevale prisustvo perineuralne invazije, limfovaskularne invazije i stepen diferencijacije tumora. U njihovom uzorku kod 142 bolesnika je pronađeno prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza dok je 153 bolesnika u disekatu vrata nije pronađeno metastatski izmenjenih limfnih čvorova. Prosečan volumen tumora je bio  $1,386\text{cm}^3$  dok je prosečna debljina tumora bila 0,8cm. Ispitujući prediktivni značaj dimenzija tumora i bioloških karakteristika tumora nisu otkrili razliku u senzitivnosti, obe grupe parametara su podjednako prediktivno značajne. Ono što je interesantno je to da je u njihovom istraživanju prediktivni značaj dimenzija tumora i volumena tumora značajniji od bioloških karakteristika kod planocelularnog karcinoma lokalizovanog u oralnoj regiji ( $p < 0,001$ ) od onog lokalizovanog u orofarinksu i hipofarinksu što ukazuje na značaj dimenzije tumora i volumena tumora kao prediktivnog faktora za postojanje nodalnih cervikalnih metastaza kod OPK. Kod planocelularnog karcinoma orofarinksa i hipofarinksa biološke karakteristike tumora su imale značajniju prediktivnu vrednost u odnosu na dimenzije tumora ( $p = 0,006$ ). Kod planocelularnog karcinoma hipofarinksa dimenzija tumora nije imala nikakvu prediktivnu vrednost, jedino su biološke karakteristike tumora imale prediktivan značaj. Njihovo istraživanje je samo potvrdilo značaj dimenzija tumora kao prediktivnog faktora kod OPK, kao i potrebu prostora analize tumora u tri dimenzije (249). Analizirajući značaj ovih faktora na preživljavanje i postojanje udaljenih metastaza utvrdili su da je dimenzija tumora, naročito debljina tumora značajan prediktivni faktor preživljavanja kod bolesnika sa OPK lociranim na pokretnom delu jezika, dok je kod planocelularnog karcinoma hipofarinksa i orofarinksa perineuralna invazija kao biološka karakteristika tumora imala statistički značajniji prediktivni značaj u odnosu na druge biološke parametre dok dimenzija tumora nije imala statistički značajan prediktivni značaj (249). Određivanje najvećeg dijametra tumora, koje je dugo bilo najznačajniji parametar određivanja T stadijumu tumora definitivno više nije dovoljno za klasifikaciju OPK. Volumen tumora i trodimenzionalno određivanje dimenzija tumora su važni prognostički faktori, kako za prisustvo nodalnih cervikalnih metastaza tako i za preživljavanje bolesnika sa OPK. *Tarsitano* i sar. su pored volumena tumora proučavali i značaj sfericiteta tumora kod OPK na preživljavanje bolesnika. Analizirajući CT snimke 30 bolesnika sa OPK uz trodimenzionalnu rekonstrukciju pored volumena tumora određivali su i koliko trodimenzionalni oblik tumora dostiže oblik

savršene matematičke sfere izražavajući sfericitet u procentima. Bolesnici sa većim volumenom tumora imali su lošiju prognozu ali se i sfericitet pokazao kao značajan prognostički faktor preživljavanja: sfericitet je bio manji kod bolesnika kod kojih su se javili recidivi i koji su imali lošije preživljavanje nego kod bolesnika bez recidiva tumora (razlika između ove dve grupe bolesnika je bila statistički značajna  $p < 0,05$ ). Tumori sa većim stepenom sfericiteta su bili jasnije ograničeni sa nižim stepenom infiltracije okolnih struktura čime se i objašnjavaju ovakvi rezultati (250). Ovo istraživanje pokazuje da u okviru preoperativnih *imaging* tehnika postoji prostora za preciznije definisanje tumora, pored standardnog merenja tumora. Dimenzije tumora i volumen tumora su kvantitativne karakteristike koje odražavaju infiltrativnu aktivnost tumora ali se i druge karakteristike tumora koje imaju prediktivni značaj moraju uzeti u obzir. Molekularni markeri (prisustvo EGFR, p53 mutacije, HPV infekcije) imaju i prognostički i terapijski značaj, i dalja istraživanja na polju molekularnih markera mogu dovesti do razvijanja senzitivnijih i specifičnijih prediktivnih modela (251). Biološke i histopatološke karakteristike tumora su takođe značajan prediktivni faktori ali ni jedna od navedenih karakteristika tumora nije nezavisan prognostički faktor, ni za preživljavanje, ni za prisustvo cervikalnih nodalnih metastaza. Dosadašnja istraživanja su pokazala značaj dimenzije tumora kao prediktivnog faktora kod OPK što ukazuje na značaj lokalne kontrole kod OPK (kod hirurškog i radiološkog lečenja). Poslednjih godina se istražuje fenotipska i biološka razlika primarnih tumora kod bolesnika koji imaju cervikalne nodalne metastaze i kod onih koji nemaju obzirom da tumorske ćelije imaju različit odgovor na terapiju u odnosu na mikrosredinu (252). Smatra se da karakteristike metastatski izmenjenog limfnog nodusa mogu biti nezavisan prognostički faktor preživljavanja i prisustva udaljenih metastaza što otvara vrata novim istraživanjima u definisanju kaskade metastaziranja i parametara značajnih za preživljavanje bolesnika obolelih od OPK. Sva ova istraživanja ostavljaju prostor za nove revizije TNM klasifikacije i uvođenje novih parametara koji su značajni prediktivni faktori, kako u T tako u N status TNM klasifikacije. Osmim izdanjem TNM klasifikacije za tumore oralne regije načinjen je značajan pomak uvođenjem dubine invazije tumora u T status čime je on jasnije definisan, neke nove revizije će verovatno uvrstiti i neke druge biološke i dimezionalne karakteristike tumora u T status, radi preciznijeg određivanja samog statusa što ima terapijski i prediktivni značaj.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Postoji statistički značajna korelacija između debljine tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerene na osnovu pregleda kompjuterizovanom tomografijom i na osnovu histopatoloških merenja na operativnom preparatu te se može koristiti za planiranje operativnog lečenja.
2. Dubina invazije tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerena na osnovu histopatoloških merenja veća od 7 mm predstavlja prediktivan faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza te se može smatrati kvantitativnim parametrom OPK bitnim za određivanje stadijuma bolesti.
3. Volumen tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerena na osnovu histopatoloških merenja veći od 4cm<sup>3</sup> predstavlja prediktivan faktor za pojavu nodalnih cervikalnih metastaza.
4. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između volumena tumora oralnog planocelularnog karcinoma izmerenog na osnovu histopatoloških merenja i broja metastatski izmenjenih limfnih čvorova u disekatu vrata.



## 7. LITERATURA

1. Jovanović SV, Jeličić NA. Anatomija čoveka-glava i vrat. Savremena administracija Beograd, 2006.
2. Gray Hetal. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, New York, 2005.
3. Flint PW, Cummings CW. Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery. Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2010.
4. Lačković V, Nikolić I, Todorović V. Osnovna i oralna histologija i embriologija. Data status, Beograd, 2014.
5. Danilović V, Radujković-Kuburović G. Oralna histologija i embriologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2012.
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
7. Dikshit R, Gupta PC, Ramasundarahettige C i sar. Cancer mortality in India: a nationally representative survey. Lancet 2012; 379: 1807-1816.
8. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncology, 2009; 45: 309-316.
9. Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease. EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. Br Dent J. 2000;189(4):200-206.
10. IARC (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 83:1-1438.
11. Zygiopoulos AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. Head Neck Oncology, 2011;3:2.
12. Honorato J, Rebelo MS, Dias FL, Camisasca DR, Faria PA, Azvedo e Silva G, Lourenco SQ. Gender differences in prognostic factors for oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015; 44: 1205-1211.

13. IARC (2010). Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 96:1–1428.
14. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol Consumption and the Risk of Cancer. *Alcohol Res Health*, 2001; 25(4):263-270.
15. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Sweed Dent J Supp*, 2005;179:1-66.
16. Dal Maso, L., Torelli, N., Biancotto, E. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol*, 2016; 31: 385-393.
17. Gandini S, Negri E, Boffetta P, La Vecchia C, Boyle P. Mouthwash and oral cancer risk quantitative meta-analysis of epidemiologic studies. *Ann Agric Environ Med*, 2012;19(2):173-180.
18. Radoi L, Paget-Bailly S, Menvielle G, Cyr D, Schmaus A, Carton M, Guida F, Cenee S, Sanchez M, Guizard AV, Velten M, Stucker I, Luce D. Tea and coffee consumption and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37: 284–289.
19. Hernandez BY, Zhu X, Goodman MT, et al. Betel nut chewing, oral premalignant lesions, and the oral microbiome. *PLoS One*, 2017;12(2): e0172196.
20. Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol*. 2002;7(1):77–83.
21. Lipworth L, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Levi F, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Ann Oncology*, 2009;20(9): 1576–1581.
22. Oji C, Chukwunke F. Poor oral Hygiene may be the Sole Cause of Oral Cancer. *J Maxillofac Oral Surg*. 2012;11(4):379-383.
23. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467–475.

24. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, et al. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome)*. 2017;10(3):209-220.
25. Garcia-de Markos JA, Perez-Zafrija B, Arriaga A, Arroyo-Rodriguez S, Poblet E. Human papillomavirus in carcinoma of the tongue: clinical and prognostic implication. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2014;43:274-280.
26. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt ML, Mohammad S. Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10(2):132-137.
27. Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, Clarke CA, Lynch CF, Ortiz AP, Hernandez BY, Chaturvedi AK. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *Cancer*, 2018;124(12):2515-2522.
28. Porter S, Gueiros LA, Leão JC, Fedele S. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):603-611.
29. Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ. Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol*, 2015;51(2):139-145.
30. Perez-Ordoñez B, Beauchemin M, Jordan RCK. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol*, 2006;59:445-453.
31. Banerjee AG, Bhattacharyya I, Vishwanatha JK. Identification of genes and molecular pathways involved in the progression of premalignant oral epithelia. *Mol Cancer Ther*, 2005; 4(6):865-875.
32. Kaur J, Mannan R, Manjari M, Bhasin TS, Sharma S. P53 Expression in oral squamous cell carcinoma as a predictor of high grade malignancy and regional metastasis—an experience from a tertiary care hospital. *Ind J Pathol, Oncol*, 2017; 4(4):591-594.
33. Boyle JO, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban RH, Roa RA, Correo R, Eby YJ, Ruppert JM, Sidransky D. The Incidence of p53 Mutations Increases with Progression of Head and Neck Cancer. *Cancer Research*, 1993;53:4477- 4480.
34. Deepak Roshan V G, Sinto M S, Thomas Shaji, Kannan S. Cyclin D1 overexpression associated with activation of STAT3 in oral carcinoma patients from South India. *J Cancer Research Therap*, 2018;14(2):403-408.

35. Solomon MC, Vidyasagar MS, Fernandes D, Guddattu V, Mathew M, Shergill AK, Carnelio S, Chandrashekar C. The prognostic implication of the expression of EGFR, p53, cyclin D1, Bcl-2 and p16 in primary locally advanced oral squamous cell carcinoma cases: a tissue microarray study. *Med Oncol*, 2016; 33(12):138
36. Rema J, Shilpa PS, Balan A, Krishnaprasad Ramnarayan B, Maligi P. Field cancerization of oral cavity-a case series with review of literature. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, 2015; 27:867-875.
37. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck*, 2002;24(2):198-206.
38. Li Y, Li B, Xu B, Han B, Xia H, Chen QM, Li LJ. Expression of p53, p21(CIP1/WAF1) and eIF4E in the adjacent tissues of oral squamous cell carcinoma: establishing the molecular boundary and a cancer progression model. *Int J Oral Sci*, 2015; 7(3):161-168.
39. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1978;46:518-39.
40. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral mucosa and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 2009;45:317-23.
41. Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*, 2010;10:685.
42. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*, 2010;46:423-5.
43. Amagasa T, Yamashiro M, Ishikawa H. Oral leukoplakia related to malignant transformation. *Oral Sci Int*, 2006;3:45-55.
44. Čanković M, Ilić MP, Vučković N, Bokor-Bratić M. The histological characteristics of clinically normal mucosa adjacent to oral cancer. *J Can Res Ther*. 2013;9(2):240-244.
45. Vučković N, Vučković D, Bokor-Bratić M. Histological characteristics of oral leukoplakia. In Liu SP, editor: *Precancerous Conditions Research Trends*. New York: Nova Biomedical Books; 2007. p.77-99.

46. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Oncol* 2009;45: e54-56.
47. Angadi PV, Rao S. Management of oral submucous fibrosis: an overview. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14:133-142.
48. Lydiatt WM, Snehel GP, O'Sullivan B; Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci, JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: Cancer J Clin*,2017; 67 (2): 122–137.
49. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours (8th ed.). Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2017
50. Goodman HS, Yellowitz JA, Horowitz AM. Oral cancer prevention. *Arch Fammed*, 1995;4:628-653.
51. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008;21:199-209
52. Awojobi O, Scott SE, Newton T. Patients' perception of oral cancer screening in dental practice. *BMC Oral Health*, 2012;12(55)
53. Riaz A, Shreedhar B, Kamboj M, Natarajan S. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *SpringerPlus*,2013;2:95.
54. Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Llamas-Martinez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesion. *J OralPathol Med*,2011;40:300-304.
55. Awan KH, Yang YH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of toluidine blue as diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity-a clinical and histological assessment. *Oral Diseases*, 2012;18:728-733.
56. Gupta A, Singh M, Ibrahim R, Mehrota R. Utility of toluidin blue staining and brush biopsy in precancerous and cancerous oral lesion. *Acta Cytol*,2007;51:788-794.
57. Güneri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandi A, Boyacioglu H. The utility of toluidine blue and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*,2011;40(2):155-161.

58. Chaudhari A, Hegde-Shetiya S, Shirahatti R, Agrawal D. Comparison of different screening methods in estimating the prevalence of precancer and cancer amongst male inmates of a jail in Maharashtra, India. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013;14:859-864.
59. Vashisht N, Ravikiran A, Samatha Y, Rao PC, Naik R, Vashisht D. Chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for detecting early stages of oral cancer: an in vivo study. *J Clin Diag Research*, 2014;8(4):35-38.
60. Avon SL, Klieb HBE. Oral soft tissue biopsy: an overview. *J Can Dent Assoc*, 2012;78:c75
61. Bose P, Brockton NT, Dort JC. Head and neck cancer: from anatomy to biology. *Int J Cancer*.2013; 133:2013-2023.
62. Pai SI, Westra WH. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Ann Rev Pathol*. 2009; 4: 49-70.
63. Suh Y, Amelio I, Urbano TG, Tavassoli M. Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death Disease*. 2014;5(1), e1018.
64. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer*.2013;4(1): 66-83.
65. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Rev Cancer*.2011; 11(1): 9-22.
66. Christopoulos A, Ahn SM, Klein JD, Kim S. Biology of vascular endothelial growth factor and its receptors in head and neck cancer: beyond angiogenesis. *Head Neck*.2011; 33(8): 1220-1229.
67. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated Molecular Networks in Head and Neck Carcinogenesis. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):324-334.
68. Kaur G, Carneilo S, Rao L. Expression of E-cadherin in primary oral squamous cell carcinoma and metastatic lymph nodes: An immunohistochemical study. *Ind J Dent Res*. 2009; 20:71-76.
69. Zhang Z., Sant'Ana Filho M, Nör, JE. The biology of head and neck cancer stem cells. *Oral oncology*.2012; 48(1), 1-9.

70. Zhang Z, Helman J, Long-Jiang L. Lymphangiogenesis, Lymphatic Endothelial Cells and Lymphatic Metastasis in Head and Neck Cancer — A Review of Mechanisms. *Int J Oral Sci.*2010; 2(1): 5–14.
71. Leelahavanichkula K, Amornphimolthama P, Molinolo AA, Basileb JR, Koontongkaewc S, Gutkinda JS. A role for p38 MAPK in head and neck cancer cell growth and tumor-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. *Mol Oncol.* 2014; 8:105-118.
72. Alvarez Marcos CA, Llorente Pendas JL, Franco Gutirres V, Hermesen M, Cuesta Albals MP, Fernandez Espina H, Suarez Nieto C. Distant metastasis in head and neck cancer. *Acta otorrinolaringol Esp.* 2006; 57(8):369-372.
73. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015; 517 (7536), 576-582.
74. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science.* 2011; 333(6046): 1157-1160.
75. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgar JA, Triantafyllou A, Hartl DM. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol.* 2012; 48(9), 775-779.
76. Ruzevick J, Olivi A, Westra WH. Metastatic squamous cell carcinoma to the brain: an unrecognized pattern of distant spread in patients with HPV-related head and neck cancer. *J Neuro Oncology.*2013; 112 (3): 449-454.
77. Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, Silver CE, Strojan P, Teymoortash A, Suárez C. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.*2015; 37(6): 915-926.
78. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol,* 2014;110(5):551-574.
79. Sacco AG, Cohen EE. Current treatment options for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2015; 33(29): 3305-3313.
80. Okura M, Aikawa T, Sawai NY, Iida S, Kogo M: Decision analysis and treatment threshold in a management for the N0 neck of the oral cavity carcinoma. *Oral Oncol.* 2009, 45: 908-911.

81. Schrilling C, Stoeckli SJ, Vigli MG, and all. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck*. 2019. doi: 10.1002/hed.25739
82. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. *Oral Oncol*.2009;45(4-5):394-401.
83. Liao LJ., Lo W C, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck—a meta-analysis comparing different imaging modalities.*BMC cancer*.2012; 12(1), 236-242
84. Basu D, Siegel BA McDonald DJ, Nussenbaum B. Detection of occult bone metastasis from head and neck squamous cell carcinoma: impact of positron emission tomography computed tomography with fluorodeoxyglucose F18. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.2007; 133(8):801-805.
85. Machiels JP, Lambrecht M, Hanin FX, Duprez T, Gregoire V, Schmitz S, Hamoir M. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000 prime reports*.2014; 6, 44-2014.
86. Shah JP. *Head and neck surgery and oncology*. 3. izd. St. Louis: Mosby; 2003.
87. Ariyan S, ur. *Cancer of the head and neck*. St. Louis: Mosby; 1987
88. Stanley RB. Mandibular lingual releasing approach to oral and oropharyngeal carcinomas. *Laryngoscope* 1984; 94: 596-600.
89. Gore SM, Krombie AK, Batstone MD, Clark JR. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2015;37(4):518-523.
90. Spiro RH, Gerold FP, Strong EW. Mandibular “swing” approach for oral and oropharyngeal tumors. *Head Neck Surg* 1981; 3: 371-378.
91. Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008; 265:1535–1538.
92. Ferlito A, Johnson JT, Rinaldo A, Pratt LW, Fagan JJ, Weir N, Suárez C, Folz BJ, Bieñ S, Towpik E, Leemans CR, Bradley PJ, Kowalski LP, Herranz J, Gavilán J, Olofsson J. European surgeons were the first to perform neck dissection. *Laryngoscope*. 2007, May;117(5):797-802.



93. Folz BJ, Ferlito A, Silver CE, Olofsson J, Bradley PJ, Bień S, Towpik E, Weir N, Rinaldo A. Neck dissection in the nineteenth century. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 May;264(5):455-60.
94. Ferlito A, Rinaldo A. Neck dissection: historical and current concepts. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 289–295.
95. Martin HE, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer*, 1951; 4:441-449.
96. Suarez O. E problema de las metastasis linfatica y alejadas del cancer de laringa e hipofaringe. *Rev Otorhinolaringol*, 1963;23:83.
97. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suarez C, Medina JE, Kowalski LP, Johnson JT, Strome M, Rodrigo JP, Werner JA, Takes RP, Towpik E, Robbins KT, Leemans CR, Heranz J, Gavilan J, Shaha JR, Wei WI. Neck dissection: then and now. *Auris Nasus Larynx*. 2006; Vol 33: 365-374.
98. Robbins KT, Clayman G, Levine P, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update. Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 751–758.
99. Robbins KT, Medina JE, Wolf ET, Levine P, sessions R, Pruet C. Standardizing neck dissection terminology. *Arch Otolaryngol Head neck Surg*, 1991; 117:601-605.
100. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for cervical nodes designed as adjunct to recent clinically based nodal classification. *Arch Otolaryngol Head neck Surg*, 1999; 12:197-203.
101. Lindberg R. Distribution of the cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 1972;29:1449-1449.
102. Gregorie V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk J, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C, O’Sullivan B, Porceddu S, Lendele B. Delineation of the neck levels for head and neck tumors. A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*, 2014; 110:172-181.
103. Dechler DG, Day T. Pocket guide to TNM staging of head and neck cancer and neck dissection classification. Alexandria, VA. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; 2008.

104. Mc Cammon SD, Shah JP. Radical neck dissection. *Oper Tech Oto.* 2004; 15(3):152-159.
105. Zumsteg ZS, Riaz N, Lee NY, D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Oral Cancer. *The New England journal of medicine.* 2015; 373(25): 2475-2476.
106. Diaz EM Jr, Austin JR, Burke LI, et al. The posterolateral neck dissection. Technique and results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122(5):477-80.
107. Poeschl PW, Seemann R, Czembirek C, Russmueller G, Sulbacher I, Selzer E. Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012; 48(2):173-178.
108. Seethala RR. Current state of neck dissection in the United States. *Head Neck Patol.* 2009;3(3):238-245.
109. Robbins KT, Ferlito A, Suarez C, Brizel DM, Bradley PJ, Pellitteri PK, et al. Is there a role for selective neck dissection after chemoradiation for head and neck cancer? *J Am Coll Surg* 2004; 199: 913–916.
110. Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of super-selective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131:965–969.
111. Dua A, Desai SS. Utility of internal jugular vein reconstruction in modified radical neck dissection. *Vascular.* 2014; 22(2):81-84.
112. Barzan L, Talamini R, Franchin G. Effectiveness of selective neck dissection in head and neck cancer: the experience of two Italian centers. *Laryngoscope.* 2015; 125(8):1849-1855.
113. Gore SM, Krombie AK, Batstone MD, Clark JR. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015;37(4):518-523.
114. Jacobs C, Makuch R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J Clin Oncol.* 1990; 8: 838-847.
115. Nordgren M, Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Jannert M. Quality of life in oral carcinoma: a 5-year prospective study. *Head Neck.* 2008; 30: 461–470.

116. Kinsukawa J, Suefuji Y, Ryu F, Noguchi R, Iwamoto O, Kameyama T. Dissemination of cancer cells into circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29:303-307.
117. Kumar SKS, Zain RB. Aetiology and Risk factors for Oral Cancer – A Brief Overview. *Ann Dent Univ Malaya.* 2004; 11: 41–50.
118. Pavani NPV, Srinivas P, Rani Kothia N, Chaitanya Chandu V. Recent Advances in the Early Diagnosis of Oral Cancer: A Systematic Review. *Int J Med Rev.* 2017;4(4):119-125.
119. Amarasinghe AAHK, Usgodaarachchi US, Johnson NW, Warnakulasuriya S. High Prevalence of Lifestyle Factors Attributable for Oral Cancer, and of Oral Potentially Malignant Disorders in Rural Sri Lanka. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018,19 (9): 2485-2492.
120. van Dijk BAC, Brands MT, Geurts SME, Merckx MAW, Roodenburg JLN. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int. J. Cancer.* 2016;139:574–583.
121. Rivera C. Essential of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9):11884-11894.
122. Chen F, et al. Influence of oral hygiene and its interaction with standard of education on the risk of oral cancer in women who neither smoked nor drank alcohol: a hospital-based, case-control study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(3):260-265.
123. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(3):195-202.
124. Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Tímár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol.* 2007; 30: 155–160.
125. Garavello W, Spreafico R, Gaini M. Oral tongue cancer in young patients: A matched analysis. *Oral Oncology.* 2007;43(9):894-897.
126. Hilly O, Shcedy Y, Hod R, Soundry E, Mizrachi A, Hamzany J, Bachar G, Shpitzer T. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncology.* 2013;10:987-990.
127. Gamez ME, Kraus R, Hinni ML, Moore EJ, Ma DJ, Ko SJ, Rwigema JCM, McGee LA., Halyard MZ., Buras MR, Foote RL, Patel SH. Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. *Oral Oncology.* 2018; 87:43-48.

- 128.Sundermann BV, Uhlamm L, Hoffmann J, Freier K, Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Craniomaxillofacial Surg.* 2018; 46(2):177-182
- 129.Massano J, Regateiro FS, Janua´rio G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 2006;102(1):67-76.
- 130.Leite ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998; 34: 347-52.
- 131.Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, Chuang SC, Muscat J, Chen C, Schwartz SM, Smith E, Zhang ZF, Morgenstern H, Wei Q, Li G, Kelsey KT, McClean M, Winn DM, Schantz, S, Yu GP, Gillison ML, Zevallos JP, Boffetta P, Olshan AF. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2016;184(10):703-716.
- 132.Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson N. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case–control study from India. *Cancer Epidemiologz.* 2017; 51: 7-14.
- 133.Frisch M, Hjalgrim H, Jaeger AB, Biggar RJ. Changing patterns of tonsillar squamous cell carcinoma in the United States. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 489–495.
- 134.Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004; 108: 741–749.
- 135.Zheng Z, Park JY, Guillemette C, Schantz SP, Lazarus P. Tobacco carcinogen-detoxifying enzyme UGT1A7 and its association with orolaryngeal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1411–1418.
- 136.Olshan AF, Weissler MC, Watson MA, Bell DA. GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1, and NAT1 polymorphisms, tobacco use, and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 185–191.
- 137.Chen C, Ricks S, Doody DR, Fitzgibbons ED, Porter PL, Schwartz SM. N-Acetyltransferase 2 polymorphisms, cigarette smoking and alcohol consumption, and oral squamous cell cancer risk. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1993–1999.
- 138.Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722–728.

139. Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 4049–4054.
140. Baron AE, Franceschi S, Barra S, Talamini R, La Vecchia C. A comparison of the joint effects of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 519–523.
141. Visapaa JP, Gotte K, Benesova M, et al. Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C\*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut* 2004; 53: 871–876.
142. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1739–1743.
143. Brennan P, Lewis S, Hashibe M, et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1–16.
144. Zavras AI, Wu T, Laskaris G, et al. Interaction between a single nucleotide polymorphism in the alcohol dehydrogenase 3 gene, alcohol consumption and oral cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 97: 526–530.
145. Olshan AF, Weissler MC, Watson MA, Bell DA. Risk of head and neck cancer and the alcohol dehydrogenase 3 genotype. *Carcinogenesis* 2001; 22: 57–61.
146. Sturgis EM, Dahlstrom KR, Guan Y, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype is not associated with risk of squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 273–275.
147. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical feature. *Oral Oncology*. 2010;46(6): 414-417.
148. Feller L, Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *J Cancer Ther*. 2012; 3: 263-268.
149. Carreras-Torras C, Gay-Esconda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(3):305-315.
150. Dyavanagoudar S, Kale A, Bhat K, Hallikerimath S. Reverse transcriptase polymerase chain reaction study to evaluate dissemination of cancer cells into circulation after incision biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Indian J Dent Res* 2008; 19: 315-319.

151. Peng G, Long Q, Wu Y, Zhao J, Chen L, Li X. Evaluation of double vital staining with lugol's iodine and methylene blue in diagnosis superficial esophageal lesions. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46: 406–413.
152. Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: Etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer.* 2006; 43: 60–66.
153. Weber M, Moebius P, Büttner-Herold M, Amman K, Preidl R, Neukam FW, Wehrhan F. Macrophage polarisation changes within the time between diagnostic biopsy and tumour resection in oral squamous cell carcinomas— an immunohistochemical study. *British J Cancer.* 2015; 113: 510–519.
154. Lousada-Fernandez F, Rapado-Gonzales O, Lopez-Cedrun JL, Lopez-Lopez R, Muinelo-Romay L, Suarez-Cunqueiro MM. Liquid biopsy in oral cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 1704
155. Arya S, Chaukar D, Pai P. Imaging in oral cancers. *Indian J Radiol Imaging.* 2012; 22(3): 195-208.
156. Arakawa A, Tsuruta J, Nishimura R, Sakamoto Y, Korogi Y, Baba Y, et al. MR imaging of lingual carcinoma: Comparison with surgical staging. *Radiat Med.* 1996; 14: 25–29.
157. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: A Meta-analysis of Reported Studies. *Cancer.* 2009; 115: 1489–1497.
158. Breslow A. Prognostic factors in treatment of cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol.* 1979; 6: 208-212.
159. Sheahan P, O'Keane C, Sheahan JN, O' Dwyer TP. Effect of tumor thickness and other factors on the risk of regional disease and treatment of the N0 neck in early oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2003; 28: 461-471.
160. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodanis C, Weber R. Multivariate predictor of cervical lymph node metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131: 472-476.
161. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature *Head Neck.* 2005; 27(12): 1080-1091.

162. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: Detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck*. 1995;17: 473-479.
163. Gonzales-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A. Importance of tumor thickness measurement in progress of tongue cancer. *Oral Oncology*. 2002; 38(4):394-397.
164. Morton RP, Ferguson CM, Lambie NK, Whitlock RML. Tumor Thickness in Early Tongue Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):717-720.
165. Moore S, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of the size in prognosis of oral cancer. *Cancer*. 1986;58(1):158-162.
166. Seethala RR, Bullock MJ, Carlson DL, Ferris RL, Harrison LB, McHugh JB, Pettus J, Richardson MS, Shah J, Thompson LDR, Weinreb I, Wenig BM. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Cancers of the Lip and Oral Cavity. College of American Pathologist. June 2017
167. Mücke T, Mitchell DA, Ritschl LM, Tannapfel A, Wolff KD, Kesting MA, Kanatas A. Influence of tumor volume on survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Can Res Clin Oncol*. 2015;141(6) : 1007-1011.
168. Pentenero M, Navone R, Motta F, et al. Clinical features of microinvasive stage I oral carcinoma. *Oral Dis*. 2011;17(3):298-303.
169. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1138-1148.
170. Müller S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol*. 2017;11:33-40.
171. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: A discussion of significance and review of literature. *Oral Oncol*. 2011;47:1005-1010.
172. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. *Cancer*. 2009; 115: 3379-3391.
173. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 637-640.

174. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 354-359.
175. Jardim JF, Francisko ALN, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(1): 23-28.
176. Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA. The role of neck dissection and postoperative adjuvant radiotherapy in cN0 patients with PNI-positive squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2014; 50: 753-758.
177. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(6):637-640.
178. Ballantyne aj, McCarten AB, Ibanez ML. The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg.* 1963; 106: 622-634.
179. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:423-431.
180. Tai SK, Li WY, Chu PY, Chang SY, Tsai TL, Wang YF, Huang JL. Risk and clinical implication of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2012;34(7):994-1001.
181. Fives C, Feeley L, O'Leary G, Sheahan P. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival in floor of mouth cancer. *Head Neck.* 2016;38(S1):E1528-E1534
182. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973; 12:1-8.
183. Poleksic S, Kalwaic HJ. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61(2):234-240.
184. Jones HB, Sykes AJ, Bayman NA, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol.* 2009; 45:10-15.



- 185.Chen TC, Wang CP, Ko JY. The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:2388–2395.
- 186.Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis M, Karavidas K, Jay A, Ann Sandison A, Thomas GJ, Kalavrezos, Hopper C. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol* .2010; 2:9
- 187.Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, Browne T, Tsang NM, ChangYL, Chang KP. Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine*.2015;94(43): e1510
188. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study of histological grading for oral squamous cell carcinoma and its corelationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15(2):168-176.
- 189.Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3049- 3055.
- 190.Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C. Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Mar;154(3):465-472.
- 191.Lee CC, Su YC, Hung SK, Chen PC, Huang CI, Huang WL, Lin YW, Yang CC. Recommendation for incorporation of a different lymph node scoring system in future AJCC N category for oral cancer. *Sci Rep*.2017; (1):14117
- 192.Dhawan I, Sandhu SV, Bhandari R, Sood N, Bhullar RK, Sethi N. Detection of cervical lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in oral squamous cell carcinoma using immunohistochemistry and serial sectioning. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016;20(3):436-444.
- 193.Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol*. 2002; 38: 747–751.

194. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck*. 2003; 25: 451–456.
195. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;38(1):E1192-1199.
196. De Silva RK, Siriwardena BSMS, Samaranayaka A, Abeyasinghe WAMUL, Tilakaratne WM. A model to predict nodal metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2018;13(8): e0201755
197. Rajapakshe RM, Pallegama RW, Jayasooriya PR, Siriwardena BSMS, Attygalla AM, Hewapathirana S. A retrospective analysis to determine factors contributing to the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39:360–366.
198. Varsha BK, Radhika MB, Makarla S, Kuriakose MA, Kiran GS, Padmalatha GV. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: Case series and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015;19(3):335-341.
199. Carrillo JF, Carrillo LC, Cano A, Ramirez-Ortega MC, Chanona JG, Avilés A, Herrera-Goepfert R, Corona-Rivera J, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF. Retrospective cohort study of prognostic factors in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):536-541.
200. Grimm M. Prognostic value of clinicopathological parameters and outcome in 484 patients with oral squamous cell carcinoma: microvascular invasion (V+) is an independent prognostic factor for OSCC. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(11):870-880.
201. Howaldt HP, Frenz M, Pitz H, DÖSAK. Proposal for a modified T-classification for oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 1993;21(3):96-101.
202. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck*. 1992;14(5):359-363.
203. Shintani S, Yoshihama Y, Ueyama Y, et al. The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 30: 139–143.
204. Lodder WL, Teertstra HJ, Tan IB, Pamijer FA, Smeele LE, van Vethysen MLF, An den Brekel MWM. Tumour thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. *Eur Radiol*. 2010;21(1):98-106.

205. Kodama M, Khanal A, Habu M, Iwanaga K, Yoshioka I, Tan, Morimoto Y, Tominga K. Ultrasonography for intraoperative determination of tumor thickness and resection margin in tongue carcinomas. *J Oral Maxillofac Surg.*2010;68(8):1746-1752.
206. Yamane M, Ishii J, Izumo T, Nagasawa T, Amagasa T. Noninvasive quantitative assessment of oral tongue cancer by intraoral ultrasonography. *Head Neck.*2007;29(4);307-314.
207. Godden DR, Ribeiro NF, Hassanein K, Langton SG. Recurrent neck disease in oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg.*2002; 60: 748-753.
208. Joshi PS, Pol J, Sudesh AS. Ultrasonography - A diagnostic modality for oral and maxillofacial diseases. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(3):345-351.
209. Arakawa A, Tsuruta J, Nishimura R, Sakamoto Y, Korogi Y, Baba Y, et al. MR imaging of lingual carcinoma: Comparison with surgical staging. *Radiat Med.* 1996; 14: 25–29
210. Lam P, Au-Yeung KM, Cheng PW, Wei WI, Yuen AP, Trendell-Smith N, et al. Correlating MRI and histologic tumor thickness in the assessment of oral tongue cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 182: 803–808.
211. Preda L, Chiesa F, Calabrese L, Latronico A, Bruschini R, Leon ME, et al. Relationship between histologic thickness of tongue carcinoma and thickness estimated from preoperative MRI. *Eur Radiol.* 2006; 16: 2242–2248.
212. Goel V, Parihar PS, Parihar A, Goel AK, Waghwan K, Gupta R, Bhutekar U. Accuracy of MRI in prediction of tumor thickness and nodal status in oral tongue and gingivobuccal cancer with clinical correlation and staging. *J Clin Diagn Res.*2016;10(6):TC01-05
213. Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, Sakata J, Yamana K, Hirose A, Uchiyama Y, Nakayama H, Yamashita Y. Reliability of MRI-derived depth of invasion of oral tongue cancer. *Academic Radiol.*2018: pii: S1076-6332(18)30423-9
214. Baba A, Okuyama Y, Ikeda K, Kozaki A, Suzuki T, Saito H, Ogane S, Yamazoe S, Yamauchi H, Ogino N, Seto Y, Kobashi Y, Mogami T, Ojiri T. Undetectability of oral tongue cancer on magnetic resonance imaging; clinical significance as a predictor to avoid unnecessary elective neck dissection in node negative patients. *Dentomaxillofac Radiol.*2019; 47: 20180272
215. Lenz M, Greess H, Baum U, Dobritz M, Kersting-Sommerhoff B. Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT and MRI. *Eur J Radiol.*2000;33:203–215.

216. Alsaffar HA, Goldstein DP, King EV, de Almeida JR, Brown DH, Gilbert RW, Gullane PJ, Espin-Garcia O, Xu W, Irish JC. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 45: 61.
217. Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope.* 2002; 112:457–461.
218. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Wong HF. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1136-1143.
219. Madana J, Laiberté F, Morand GB, Yolmo D, Black MJ, Mlynarek AM, Hier MP. Computerized tomography based tumor-thickness measurement is useful to predict postoperative pathological tumor thickness in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 16: 44-49.
220. Khan SA, Zia S, Naqvi SU, Adel H, Adil SO, Hussain M. Relationship of Oral Tumor Thickness with the rate of lymph node metastasis in Neck based on CT Scan. *Pak J Med Sci.* 2017;33(2):353-357.
221. Weimar EAM, Huang SH, Lu L, O'Sullivan B, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, Hope A, Tong L, Goldstein D, Irish J, de Almeida JR, Bratman S, Xu W, Yu E. Radiologic-Pathologic Correlation of Tumor Thickness and Its Prognostic Importance in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for the Eighth Edition Tumor, Node, Metastasis Classification. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(19):1886-1902.
222. Pandey M, Vidhyadharan S, Puthalath U, Veeraraghavana R, Sukumaran SV, Prasad C, Iyer S, Thankappan K. Macroscopic technique for evaluation of oral tongue tumor thickness: a reliable intraoperative method. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(8):933-937.
223. Kuan EC, Mallen-St Clair J, Badran KW, St John MA. How does depth of invasion influence the decision to do a neck dissection in clinically N0 oral cavity cancer? *Laryngoscope.* 2016;126(3):547-548.
224. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986; 152: 345-350.

- 225.Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancer to regional metastasis. *Am J Surg.* 1986; 152: 351-353.
- 226.Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Jonson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of the mouth carcinoma. *Cancer.* 1989; 64: 1195-1202.
- 227.Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger RL, Sawucki JE. Relation in lymphnode metastasis to histopathological appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma-a case series and literature review. *Laryngoscope.* 1989; 99: 1103-1110.
- 228.Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, Schockley WW. Prognostic factors in recurrence of stage I and II squamous cell cancer of oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118: 483-485.
- 229.Fucano H, Matsura H, HasegawaY, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck.* 1997; 19: 205-210.
- 230.Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg* 1994; 168: 391–394.
- 231.Gonzales-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzales-Moles S. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol.* 2002; 38(4): 394-397.
- 232.O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, Rhys-Evans P. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol.* 2003; 39(4): 386-390.
- 233.Melchers LJ, Schuurin E, van Dijk BAC, de Bock GH, Wiyjes MJH, van der Laan BFAM, van der Wal JE, Roodenburg JLN. Tumor infiltration depth  $\geq 4$ mm is an indication for an elective neck dissection in pT1N0 oral squamous cell carcinoma. *J Oral Oncol.* 2012; 48: 337-342.
- 234.Agarwal P, Hande A, Chaudhary M. Can one predict the incidence of metastasis in oral squamous cell carcinoma patients using tumor thickness, *British J Med Med Res.* 2015;9(2):1-7.
- 235.Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005;27: 1080–1091.

236. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, Agarwal JP, Pantvaidya G, Chaukar D, Deshmukh A, Kane S, Arya S, Ghos-Laskar S, Chaturvedi P, Pai P, Nair S, Badwe R. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 521–529.
237. Martinez-Gimeno C, Rodriguez EM, Vila CN, Varela CL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathological scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope*.1995;105:728-733.
238. Giacomarra V, Tirelli G, Papanikolla L, Bussani R. Predictive factors of nodal metastasis in oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Laryngoscope*.1999;109:795-799.
239. Piazza C, Montalto N, Paderno A, Taglietti V, Nicolai P. Is it time to incorporate “depth of infiltration” in the T staging of oral tongue and floor of the mouth cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*.2014;22(2):81-89.
240. Driven R, Ebrahimi A, Moeckelmann N, Palme CE, Gupta R, Clark J. Tumor thickness versus depth of invasion – Analysis of the 8th edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer. *Oral Oncol*. 2017; (74): 30-33.
241. Wapnir IL, Barnard N, Wartenberg D, Greco RS. The inverse relationship between microvessel counts and tumor volume in breast cancer. *Breast J*.2001; 7(3):184-188.
242. Sosna J, Rofsky NM, Gaston SM, DeWolf WC, Lenkinski RE. Determinations of prostate volume at 3-tesla using an external phased array coil. Comparison to pathologic specimens, *Ac Radiol*.2003;10(8): 846-853.
243. Schmidt KF, Ziu M, Schmidt NO, Vaghasia P, Cargioli TG, Doshi S. Volume reconstruction techniques improve the correlation between histological and in vivo tumor volume measurements in mouse models of human gliomas. *J Neuro Oncol*.2004;68: 207–215.
244. Feldman J, Goldwasser R, Mark S, Schwartz J, Orion I. A mathematical model for tumor volume evaluation using two-dimensions. *J App Quant Methodes*. 2009; 4(4):455-462.
245. Joo YH, Hwang SH, Sun DI, Cho KJ, Park JO, Kim MS. Relationship between tumor volume and lymphatic metastasis and prognosis in early oral tongue cancer. *Clin Exp Otorhinolaryngol*.2013;6(4):243-248.

246. Mucoyama N, Suzuki H, Hanai N, Sone M, Hasewaga Y. Pathological tumor volume predicts survival outcomes in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2018;16(2):2471-2477.
247. Hu H, Chen KL, Xu XQ, Wu FY, Tyan YS, Tsai CH, Shen CY. Predicting the prognosis of oral tongue carcinoma using a simple quantitative measurement based on preoperative MR imaging: tumor thickness versus tumor volume. *Am J Neuroradiol.* 2015; 36(7):1338-1342.
248. Mair M, Nair D, Nair S, Malik A, Mishra A, Kannan S, Bobdey S, Singhvi H, Chaturvedi P. Comparison of tumor volume, thickness, and T classification as predictor of outcomes in surgically treated squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 2018; 40(8):1667-1675.
249. Jang JY, Kim MJ, Ryu G, Choi N, Ko YH, Jeong HS. Prediction of lymph node metastasis by tumor dimension versus tumor biological properties in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(1): 54-62.
250. Tarsitano A, Riccota F, Cercenelli L, BC, Marcelli E. Pretreatment tumor volume and tumor sphericity as prognostic factor in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019; pii: S1010-5182(18)30883-7
251. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozasahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005; 27(10): 843-850
252. Fruhwirth GO, Diocou S, Blower PJ, Ng T, Mullen GE. A whole-body dual-modality radionuclide optical strategy for preclinical imaging of metastasis and heterogeneous treatment response in different microenvironments. *J Nuc Med.* 2014; 55: 686-694

## 8. LISTA SKRAĆENICA

ICD-10 (od eng. *International classification of diseases tenth revision*) Međunarodna klasifikacija bolesti deseta revizija

OPK planocelularni karcinom oralne regije

IARC (od eng. *International Agency for Research on Cancer*) Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma

HPV (od eng. *Human papilloma virus*) humani papiloma virus

HIV (od eng. *Human immunodeficiency virus*) virus humane imunodeficijencije

EGFR (od eng. *Epidermal growth factor receptor*) receptori epidermalnog faktora rasta

OLP oralni lichen planus

NSAIL nesteroidni antiinflamatorni lekovi

UICC od eng. *Union for International Cancer Control*

AJCC od eng. *American Joint Committee on Cancer*

CIS od lat. *carcinoma in situ*

VEGF (od eng. *Vascular endothelial growth factor*) vaskularni endotelni faktor rasta

MMP (od eng. *Matrix metalloproteinases*) matriks metaloproteinaza

DNA (od eng. *Deoxyribonucleic acid*) deoksiribonukleinska kiselina

RNA (od eng. *Ribonucleic acid*) ribonukleinska kiselina

UZ ultrazvuk

FNAB (od eng. *Fine needle aspiration biopsy*) biopsija tumora finom iglom

CT (od eng. *computed tomography*) kompjuterizovana tomografija

MRI (od eng. *Magnetic resonance imaging*) magnetna rezonanca

PET (od eng. *Positron emission tomography*) pozitronska emisiona tomografija

RTG radiografija

5-FU 5 fluorouracil

KPS (od eng. *Karnofsky score*) Karnofski indeks

PH histopatološka

VT volumen tumora



pVT patološki volumen tumora

rVT radiološki volumen tumora

LGL limfni čvor

SD standardna devijacija

ADH alkoholna dehidrogenaza

DIT dubina invazije tumora

DT debljina tumora

WHO (od eng. *World Health Organisation*) Svetska zdravstvena organizacija

PNI perineuralna invazija

PVI perivaskularna invazija

ITC izolovane tumorske ćelije

MMT mikrometastaze

PNDI perinodalna invazija

LOODS koeficijent pozitivnog limfnog čvora