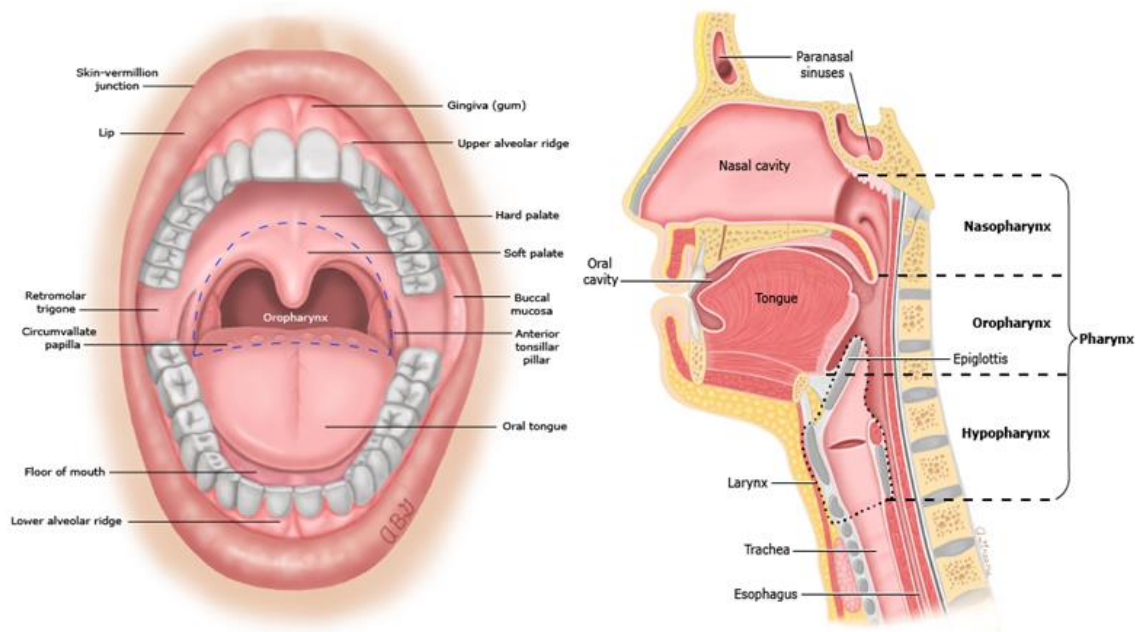


Promjene u određivanju stadija i terapije oralnih karcinoma koje se temelje na osmom izdanju Priručnika za određivanje stadija zloćudnih tumora (engl. *Cancer Staging Manual*) izdanog od strane Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*)

dr. sc. Slaven Lupi-Ferandin

Usna šupljina se proteže od spoja kože i vermiliona do spoja tvrdog i mekog nepca gore i prema dolje do papila cirkumvalata na bazi jezika. Prednji nepčani lukovi i glosotonzilarni nabori predstavljaju lateralne granice između usne šupljine i orofarinksa. Usna šupljina obuhvaća slijedeća sijela odnosno podregije: usna, donji i gornji alveolarni greben, retromolarno područje, tvrdo nepce, oralni dio jezika (prednje dvije trećine jezika), dno usne šupljine i bukalnu sluznicu (Slika 1).



Slika 1. Anatomiska struktura usne šupljine

1. Epidemiologija i rizični čimbenici

Karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom (engl. squamous cell carcinoma) je najčešći oblik zloćudnog tumora glave i vrata. Kao takav, sačinjava otprilike 90% svih zloćudnih tumora glave i vrata (1) i može nastati u bilo kojem dijelu gornjeg aerodigestivnog trakta (usna, usna šupljina, paranazalne šupljine, orofarinks, hipofarinks, larinks) ali od svih navedenih sijela najčešće se javlja u usnoj šupljini (2). Tako je 2003. godine karcinom pločastih stanica (planocelularni karcinom, PCC) je bio osmi najčešći zloćudni tumor na svijetu ali je već 2016. godine postao šesti najčešći zloćudni tumor na svijetu (1).

Pušenje cigareta i alkohol i dalje ostaju glavni rizični čimbenici (3) dok je infekcija s humanim papiloma virusom (HPV 16) povezana s porastom incidencije orofaringealnog karcinoma (4). Za razliku od karcinoma drugih anatomskih sijela glave i vrata kod karcinoma usne šupljine kirurgija ostaje i dalje primarni terapijski modalitet (5). Kod uznapredovalih stadija zloćudne bolesti usne šupljine često se koristi multimodalna terapija (kirurška terapija udružena s adjuvantnom kemoradioterapijom) ali ipak, kao temeljni dio terapije ostaje kirurška terapija.

2. TNM klasifikacija zloćudnih tumora

Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) i Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) su jedni od najautoritativnijih svjetskih izvora smjernica za postupanje s malignom bolesti u domeni maksilofacijalne kirurgije.

TNM klasifikacija (engl. *Tumor, Node, Metastases*) zloćudnih tumora je najčešće korišten sustav za određivanje stadija zloćudne bolesti širom svijeta. TNM sustav služi kao zajednički jezik između različitih struka koje surađuju u multidisciplinarnom pristupu

tumorskom pacijentu. Također, isti sustav služi za planiranje dijagnostike i terapije ali i kao prognostički sustav u smislu ishoda bolesti (5).

Osmo izdanje Priručnika za određivanje stadija tumora (engl. *Cancer Staging Manual*) izdano je od strane spomenutog AJCC-a 2016. godine (6) i uvelo je neke znakovite promjene u određivanju stadija oralnog karcinoma. Pri tome se karcinomi usne i usne šupljine zajedno klasificiraju dok orofaringealni karcinom ima zasebnu TNM klasifikaciju.

Među najznačajnijim promjenama u osmom izdanju priručnika za određivanje stadija tumora jesu:

- uključivanje dubine invazije (engl. depth of invasion, DOI) u T stadij,
- eliminacija T0 kategorije
- manje modifikacije u T4a kategoriji
- uključivanje proboja kapsule limfnog čvora u određivanje N stadija
- subklasifikacija N3 kategorije.

Cilj ovih promjena je naravno bio preciznije predviđanje prognoze i ishoda bolesti.

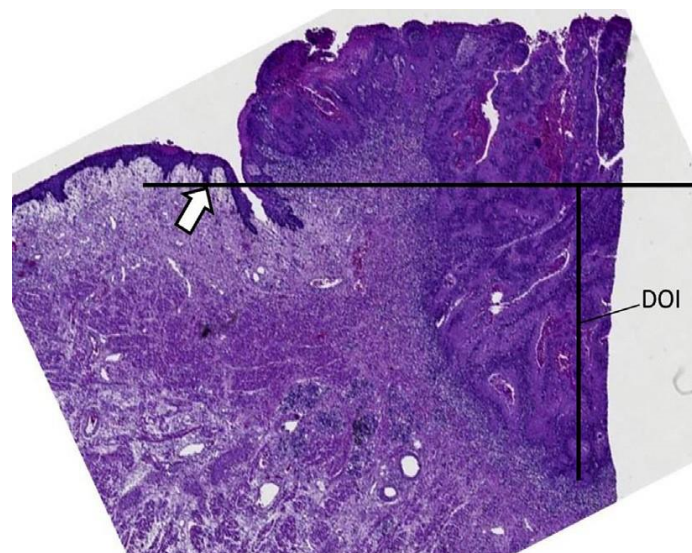
3. Dubina invazije

Uključivanje dubine invazije u osmom izdanju Priručnika za određivanje stadija karcinoma od strane AJCC-a kod određivanja T stadija oralnog planocelularnog karcinoma predstavlja bitan napredak u određivanju TNM stadija zloćudne bolesti. Način rasta tumora i dimenzija tumora su sve više prepoznati kao bitni čimbenici procjene biologije tumora kao i određivanja optimalnog lokoregionalnog tretmana (7). Drugim riječima rečeno, mali ali duboko infiltrirajući (invazivni) tumori često imaju puno agresivnije kliničko i biološko ponašanje u usporedbi s mnogo većim tumorima koji su egzofitični.

Uključivanjem dubine invazije (engl. *Depth of Invasion, DOI*) u rutinsko određivanje T stadija, DOI se počinje razlikovati od drugih histoloških mjerenja npr. debljine tumora (engl. *Tumor Thickness*). Debljina tumora se dugo vremena neprecizno upotrebljavala kao zamjena za DOI.

Mikroskopsko mjerenje DOI-a treba početi od horizontalne linije bazalnog sloja histološki normalnog pločastog epitela u blizini tumora i mjeri se vertikalno do najdublje točke tumorske invazije (Slika 2). Znači, dubina invazije se razlikuje od debljine tumora koja predstavlja najveću dimenziju u njegovoj najdebljoj točki.

Navedeno osmo izdanje Priručnika za određivanje stadija tumora AJCC-a uključuje klinički kao i patološki DOI u određivanje T stadija oralnog karcinoma. Precizno određivanje kliničkog stadija počiva na fizičkom pregledu (palpaciji) primarnog tumora i okolnog tkiva (fiksacija, induracija) kao i na slikovnim pretragama. Fiksacija za okolinu naravno predstavlja invazivniji i agresivniji način rasta.



Slika 2. Mikroskopsko mjerenje dubine invazije tumora

Granična vrijednost DOI za oralne planocelularne karcinome iznosi 5 mm. Slabije invazivni karcinomi su klasificirani kao DOI manje ili jednako 5 mm, umjereno invazivni karcinomi su klasificirani kao DOI veći od 5 ali manji od 10 mm a duboko invazivni karcinomi su klasificirani kao DOI veći od 10 mm. Stratifikacija DOI-a u osmom izdanju je uradila s „upstagingom“ tj. podizanjem nivoa stadija određenog karcinoma. Ukratko, pacijenti s istom veličinom tumora a različitim DOI mogu imati različiti T stadij. Izraženija invazija donosi naravno i lošiju prognozu kod tumora iste veličine (12).

4. Uklanjanje T0 kategorije iz skupine oralnih karcinoma

T0 kategorija u sedmom izdanju Priručnika za određivanje stadija tumora AJCC-a je predstavljala klinički nalaz kada je biopsirani limfni čvor imao metastatski karcinom ali se nije mogao dijagnosticirati primarni tumor (engl. *Unknown Primary*). Više od 90% nepoznatih primarnih tumora glave i vrata su nastali od HPV pozitivnih orofaringealnih karcinoma. Pozitivitet na p16 dokazan imunohistokemijom se potvrđuje s „*in situ* hibridizacijom“ i taj nalaz govori u prilog orofarinksa kao primarnog sjela kada se isto ne može dokazati s kliničkim pretragama. Zbog svega navedenog osmo izdanje AJCC-a T0 stadij isključuje iz skupine oralnih karcinoma i rezervira taj stadija za HPV povezane orofaringealne karcinome, nezofaringealne karcinome (povezanost s Epstein-Barr virusom) i karcinome slinovnica.

5. Promjene N stadija

Jedna od najistaknutijih promjena za N status u osmom izdanju AJCC-a je uvođenje ekstranodalne ekstenzije, tj. proboja kapsule limfnog čvora (engl. *Extranodal Extension, ENE*). ENE ima prognostički značaj na klinički ishod bolesti. Identifikacija ENE podiže N stadij za jedan nivo ukoliko je dijagnosticirana. U prijeoperacijskom kliničkom određivanju stadija ENE

može biti dijagnosticirana ako postoji infiltracija kože, muskulature i ostalih okolnih struktura. Klinička sumnja se u ovim slučajevima potvrđuje sa slikovnim pretragama (5).

6. NCCN smjernice za postupanje s planocelularnim karcinomom usne šupljine

Preferirana primarna terapija za planocelularni karcinom usne šupljine (engl. *Oral Squamous Cellular Carcinoma, OSCC*) je kirurška terapija. Za ranije stadije bolesti sama kirurgija može biti dostatan modalitet terapije dok za srednje i više uznapredovale bolesti uz kirurgiju obično ide i adjuvantna radioterapija s ili bez kemoterapije. Također, i dalje se nastavlja debata u svezi s najoptimalnijom terapijom pacijenata s negativnim vratom tj. bez klinički prisutnih presadnica.

Prisustvo regionalnih presadnica je najznačajniji indikator prognoze i smanjuje preživljenje kod karcinoma glave i vrata za 50% (8). Otprilike 30% klinički negativnih vratova sadrže okultne metastaze koje su nedohvatljive rutinskim kliničkim i radiološkim pregledima.

Preporuke za elektivnu disekciju vrata kod pacijenata koji imaju CNO vrat se temelje na vjerojatnosti da je rizik od okultnih metastaza veći od 20%. Rizik za okultne metastaze ovisi o kliničkopatološkim parametrima tumora (anatomska podregija usne šupljine, veličina tumora itd.). Smatra se da je DOI primarnog tumora visoko prediktivan u smislu rizika za okultne metastaze i agresivnog biološkog ponašanja. (7-11)

Naputci za elektivnu disekciju vrata - klinički negativan vrat (engl. *Elective Neck Dissection, END*) su sljedeći (16):

- DOI veći od 4 mm: END se preporuča.
- DOI manji od 2 mm: END je samo ponekad indicirana
- DOI 2 do 4 mm: relativna indikacija za END, ovisno o kliničkoj prosudbi
- DOI veći od 3 mm: djelotvornost (korisnost) disekcije kod takvih tumora

Za sada nema naputaka za END tj. okultne metastaze kada se DOI korelira sa podregijama usne šupljine. Iako biopsija/ekstirpacija limfnog čvora (engl. *Sentinel Node Biopsy, SNB*) nije u standardnoj upotrebi postoji sve više dokaza da bi ta pretraga trebala biti standardna metoda kod određivanja stadija zloćudne bolesti.

Terapija pozitivne regionalne bolesti (N+ vrat) je mnogo jasnija nego terapija N- vrata i predstavlja disekciju vrata. Terapijska disekcija vrata je preporučena za bilo koju N+ bolest bez obzira na N stadij. Opseg disekcije se bazira na kliničkom preoperativnom određivanju stadija tumora i prosudbi kirurga. Čak i za cN1, cN2a, cN2b i cN3c stadije preporuča se selektivna disekcija ili ako je potrebno disekcija svih pet regija vrata. Koja će regija vrata biti uključena u selektivnu terapijsku disekciju ovisi o anatomskom sijelu primarnog tumora kao i o lokalizaciji pozitivnih čvorova na vratu. Naravno da selektivna terapijska disekcija nosi rizik mogućnosti ostavljanja okultnih metastaza u vratu.

Oralni dio jezika tj. prednje dvije trećine jezika su najčešće dio usne šupljine zahvaćen oralnim karcinomom. Zbog bioloških karakteristika jezika postoji visoki rizik za okultne metastaze tako da ne mali broj kirurga preporuča END čak i kod manjih T stadija karcinoma. NCCN preporuča granicu DOI od 4 mm kada treba razmisliti o END. Ova granica nije vezana za određene dijelove usne šupljine već se odnosi generalno na cijelu usnu šupljinu. U nekim radovima se za DOI čak i vrijednost od 2 mm koristi kao indikacija za END (7).

Uloga adjuvantne terapije u liječenju karcinoma usne šupljine se bazira na patološkom T stadiju i N stadiju nakon kirurškog zahvata tj. resekcije tumora i disekcije vrata. Radioterapija samostalno ili zajedno sa kemoterapijom se preporuča kao adjuvantna terapija kod uznapredovalijih stadija bolesti. Indikacije za adjuvantnu terapiju su ostale uglavnom nepromijenjene u reviziji 2018. godine.

Literatura

1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:489-501.
2. Brands MT, Brennan PA, Verbeek ALM, Merks MAW, Geurts SME. Follow-up after curative treatment for oral squamous cell carcinoma. A critical appraisal of the guidelines and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:559-65.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:309-16.
4. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, i sur. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djv403.
5. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31:13-29.
6. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, i sur. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-9.
7. Brockhoff HC, Kim RY, Braun TM, Skouteris C, Helman JI, Ward BB. Correlating the depth of invasion at specific anatomic locations with the risk for regional metastatic disease to lymph nodes in the neck for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2017;39:974-9.
8. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, i sur. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:479-90.