# Prognostički značaj proširenosti ekstranodalnog proboja regionalne metastaze u klinički negativnom vratu oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine

**Mamić, Matija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:669089

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Mamić**

# Prognostički značaj proširenosti ekstranodalnog proboja regionalne metastaze u klinički negativnom vratu oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Mamić**

# Prognostički značaj proširenosti ekstranodalnog proboja regionalne metastaze u klinički negativnom vratu oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

Voditelji rada: prof. dr. sc. Ivica Lukšić, dr. med.

doc. dr. sc. Danko Müller, dr. med.

*Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivici Lukšiću na stručnom vodstvu i podršci prilikom izrade disertacije.*

*Zahvaljujem sumentoru doc. dr. sc. Danku Mülleru na pomoći i savjetima prilikom analize patohistoloških uzoraka.*

*Zahvaljujem dr. sc. Marku Lucijaniću i dr. sc. Petru Sutonu na pomoći i savjetima vezanima uz izradu disertacije.*

**POPIS OZNAKA I KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU**

| | |
|---|---|
| AAO – HNS | Američka akademija za otolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (engl. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*) |
| ACS | Američko društvo za rak (engl. *American Cancer Society*) |
| AJCC | Američko udruženje za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*) |
| ASCO | Američko društvo za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology*) |
| BAHNO | Britansko društvo onkologa glave i vrata (engl. *British Association of Head & Neck Oncologists*) |
| CBCT | računalna tomografija konusne zrake (engl. *cone beam computed tomography*) |
| CI | interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*) |
| cN0 | klinički negativan vrat (prema kliničkoj TNM klasifikaciji bez dokazanih regionalnih metastaza u limfnim čvorovima vrata) |
| DFS | doživljenje bez povrata bolesti (engl. disease – free survival) |
| DOI | dubina invazije (engl. *depth of invasion*) |
| DSS | doživljenje specifično za bolest (engl. *disease – specific survival*) |
| EACMFS | Europsko društvo za kranio-maksilofacijalnu kirurgiju (engl. *European Association for Cranio - Maxillo - Facial Surgery*) |
| ENE | ekstranodalni proboj; širenje tumora izvan regionalnog limfnog čvora zahvaćenog metastazom (engl. *extranodal extension*) |
| Gy | međunarodna jedinica za ionizirano zračenje (engl. *Gray*) |
| HPV | humani papiloma virus (engl. *human papilloma virus*) |

| | |
|---|---|
| IARC | Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency of Research of Cancer*) |
| IOK | intraoralni karcinom; karcinom usne šupljine |
| IQR | interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*) |
| LNR | omjer limfnih čvorova (engl. *lymph node ratio*); udio limfnih čvorova s dokazanom metastazom u odnosu na ukupan broj prikupljenih čvorova u disektatu vrata |
| LNY | broj prikupljenih limfnih čvorova u disektatu vrata (engl. *lymph node yield*) |
| mRDV | modificirana radikalna disekcija vrata |
| MRI | magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*) |
| MSCT | višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *multislice computed tomography*) |
| MVD | gustoća mikroskopskog žilja (engl. *microvascular density*) |
| NCCN | Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) |
| OR | omjer izgleda (engl. *odds ratio*) |
| OS | ukupno doživljenje (engl. *overall survival*) |
| PET | pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*) |
| PNI | perineuralna invazija (engl. *perineural invasion*) |
| pRDV | proširena radikalna disekcija vrata |
| PVI | perivaskularna invazija (engl. *perivascular invasion*) |
| RDV | radikalna disekcija vrata |
| SAD | Sjedinjene Američke Države |
| SDV | selektivna disekcija vrata |

| | |
|---|---|
| SLNB | sentinel biopsija limfnoga čvora (engl. *sentinel lymph node biopsy*) |
| SPECT | jednofotonska emisijska računalna tomografija (engl. *single – photon emission computed tomography*) |
| TNM | klasifikacija anatomske proširenosti zloćudnih tumora (engl. *Tumor - Node – Metastasis Classification*) |
| VEGF | čimbenik rasta vaskularnog endotela (engl. *vascular endothelial growth factor*) |

# SADRŽAJ

**1. UVOD** ..... 1

1.1. Karcinom usne šupljine ..... 1

1.1.1. Anatomija usne šupljine i vrata ..... 1

1.1.2. Epidemiologija ..... 4

1.1.3. Etiologija ..... 6

1.1.4. Prekancerozne lezije i stanja s povećanim rizikom nastanka karcinoma usne šupljine ..... 7

1.1.5. Klinička slika ..... 8

1.1.6. Dijagnostičke metode ..... 9

1.1.7. TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine ..... 11

1.1.8. Liječenje ..... 15

1.1.8.1. Kirurško liječenje ..... 16

1.1.8.2. Radioterapija ..... 19

1.1.8.3. Kemoterapija i imunoterapija ..... 20

1.2. Metastaziranje karcinoma usne šupljine ..... 21

1.3. Prognostički čimbenici karcinoma usne šupljine ..... 23

1.3.1. Prognostički čimbenici ovisni o bolesniku ..... 25

1.3.2. Prognostički čimbenici ovisni o tumoru ..... 26

1.3.2.1. Podlokalizacija primarnog tumora ..... 26

1.3.2.2. Dubina invazije i debljina tumora ..... 27

1.3.2.3. Histološke karakteristike primarnog tumora ..... 29

1.3.2.3.1. Stupanj diferenciranosti ..... 29

1.3.2.3.2. Perineuralna i limfovaskularna invazija ..... 30

1.3.2.3.3. Angiogeneza ..... 30

1.3.2.4. Humani papiloma virus (HPV) ..... 31

1.3.2.5. Volumen tumora ..... 32
1.3.2.6. Prisutnost regionalnih metastaza ..... 32
1.3.3. Prognostički čimbenici ovisni o liječenju ..... 34
1.4. Značaj klinički negativnog vrata kod karcinoma usne šupljine ..... 35
1.4.1. Definicija i terapijski pristupi ..... 35
1.4.2. Aktualne smjernice za terapiju klinički negativnog vrata ..... 40
**2. HIPOTEZA** ..... 42
**3. CILJEVI RADA** ..... 43
3.1. Opći cilj ..... 43
3.2. Specifični ciljevi ..... 43
**4. ISPITANICI I METODE** ..... 44
4.1. Ispitanici ..... 44
4.2. Postupci istraživanja ..... 45
4.2.1. Podatci o liječenju bolesnika ..... 45
4.2.2. Histološka mjerenja ..... 47
4.2.3. Prikupljani podatci i definicije vezane za istraživanje ..... 49
4.2.4. Statistička obrada podataka ..... 53
**5. REZULTATI** ..... 55
5.1. Kliničke karakteristike bolesnika ..... 55
5.2. Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih metastaza ..... 57
5.3. Doživljenje bolesnika ..... 64
**6. RASPRAVA** ..... 70
**7. ZAKLJUČAK** ..... 87
**8. SAŽETAK** ..... 89
**9. SUMMARY** ..... 91
**10. LITERATURA** ..... 93

**11. ŽIVOTOPIS**.....132

# 1. UVOD

## 1.1. *Karcinom usne šupljine*

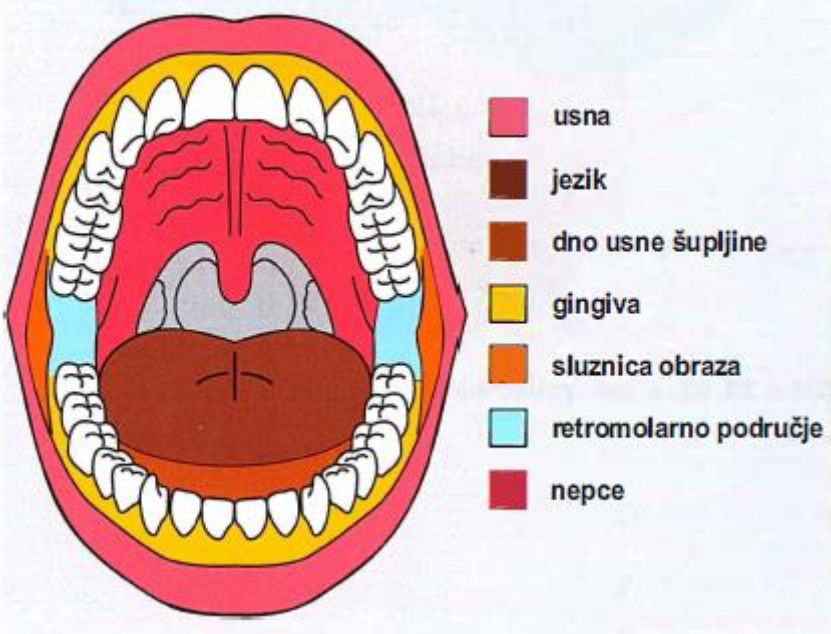
Karcinom usne šupljine pripada tumorima epitelnih stanica sluznice gornjeg probavno-dišnog puta koji su anatomski smješteni unutar usne šupljine. Obzirom na to da planocelularni karcinom čini većinu karcinoma usne šupljine (> 90%), naziv karcinom usne šupljine ili intraoralni karcinom (IOK) u kliničkoj praksi odnosi se upravo na planocelularni karcinom (1, 2).

### 1.1.1. *Anatomija usne šupljine i vrata*

Usna šupljina anatomski je sprijeda ograničena spojem kože i *vermiliona* usana te straga spojem mekog i tvrdog nepca. Preko prednjih nepčanih lukova granica se spušta na *papillae circumvallate* jezika anatomski zaokružujući cjelinu. Unutar usne šupljine razlikujemo podlokalizacije sluznice usana, dna usne šupljine (sublingvalno područje), oralnog jezika (prednje dvije trećine jezika), sluznice obraza, retromolarnog područja, tvrdog nepca te gingive maksile i mandibule (3) (**slika 1**).

Karcinom usne šupljine inicijalno metastazira u limfne čvorove vrata (regionalne metastaze). Limfni čvorovi vrata u koje metastazira dijele se u pet regija, uz dodatak dviju regija koje nisu primarno sijelo regionalnih metastaza IOK-a. Regija I obuhvaća submentalne i submandibularne limfne čvorove. Granicu regije I sprijeda čini prednji trbuh mišića digastrikusa, straga stilohioidni mišić, a prema gore donji rub mandibule. Regiju I prednji trbuh mišića digastrikusa dijeli na podregije Ia (submentalni trokut) i Ib (submandibularni trokut) (**slika 2**). Podjela regije I ima praktičnu važnost. Karcinomi dna usne šupljine, donje usne i prednjeg dijela

jezika češće metastaziraju u regiju Ia dok karcinomi ostalih podlokalizacija usne šupljine, nosne šupljine i mekog tkiva srednjeg lica češće metastaziraju u regiju Ib (2, 4).



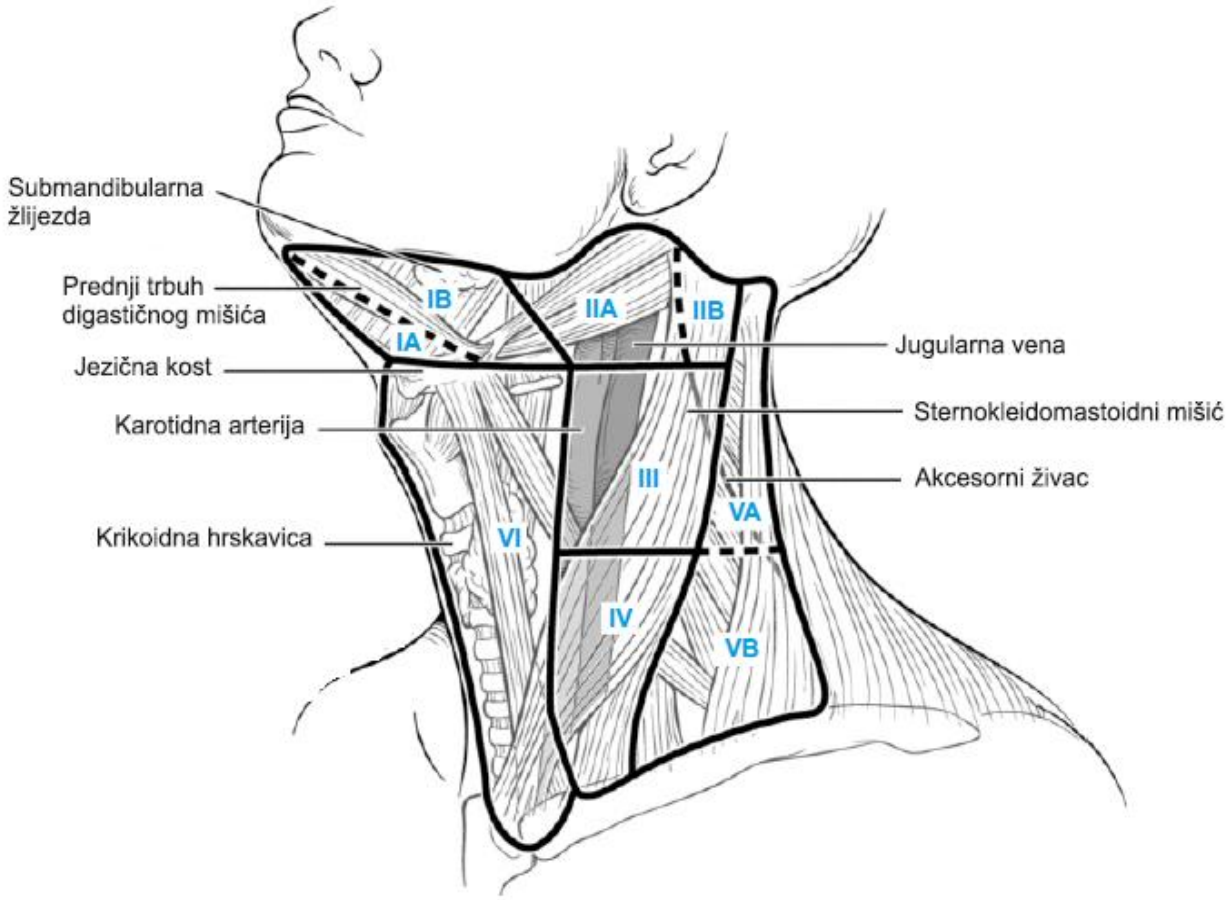

**Slika 1.** Shematski prikaz anatomskih podlokalizacija usne šupljine (4).

Regije II, III, IV čine limfni čvorovi smješteni uz sternokleidomastoidni mišić i unutrašnju jugularnu venu. Prema gore su ograničeni donjim rubom lubanje, a dolje gornjim rubom klavikule. U kraniokaudalnom smjeru granicu između regija II i III čini hioidna kost dok regiju III od regije IV razgraničuje krikoidna hrskavica (**slika 2**). Limfni čvorovi jugularnog lanca najčešće su mjesto regionalnih metastaza karcinoma usne šupljine, nazofarinksa i orofarinksa. Regionalne metastaze u regiju III daju još i karcinomi hipofarinksa te larinksa dok u

regiji IV uz spomenute treba navesti i regionalne metastaze karcinoma štitnjače i cervikalnog jednjaka. Akcesorni živac dijeli regiju II na podregije IIa (ispod i ispred živca) i IIb (iznad i iza živca). Praktična podjela regije II temelji se na činjenici da je regija IIb vrlo rijetko zahvaćena regionalnim metastazama (oko 3% svih planocelularnih karcinoma glave i vrata), osobito u klinički negativnom vratu (2, 4).

Regiju V čine čvorovi stražnjeg vratnog trokuta smješteni supraklavikularno te uz akcesorni živac. Regija V sprijeda je ograničena sternokleidomastoidnim mišićem, straga mišićem trapeziusom, prema dolje gornjim rubom klavikule, a prema gore konvergencijom sternokleidomastoidnog mišića i mišića trapeziusa. Zamišljena horizontalna linija koja prolazi donjim rubom krikoida dijeli regiju V na gornju Va (akcesorni limfni čvorovi) i donju Vb (supraklavikularni limfni čvorovi) (**slika 2**). Regionalne metastaze u regiji V daju karcinomi gornjeg i donjeg probavno-dišnog puta, najčešće uz prethodno metastaziranje u regije jugularnog lanca (2, 4).

Na kraju valja spomenuti i regije vrata VI i VII, iako u pravilu nisu sijela regionalnih metastaza IOK-a. Regija VI je prednja regija vrata lateralno ograničena karotidama, prema gore hioidnom kosti te prema dolje manubriumom sternuma (**slika 2**). Regionalne metastaze u regiju VI najčešće daju karcinomi štitnjače, subglotičkog larinksa i jednjaka. Regija VII obuhvaća gornje medijastinalne limfne čvorove koji su smješteni niže od juguluma (2, 4).




**Slika 2.** Shematski prikaz regija i podregija limfnih čvorova vrata (I - VI) (4).

### 1.1.2. *Epidemiologija*

Karcinom usne šupljine najčešći je zloćudni tumor glave i vrata (2). Prema podatcima Američkog društva za rak (ACS, od engl. *American Cancer Society*), u SAD-u se godišnje dijagnosticira približno 27 500 novih slučajeva, a umre približno 5500 oboljelih (5). Prema podatcima ACS-a,

prosječna incidencija (godišnja stopa oboljelih na 100000 ljudi) u vremenskom razdoblju između 2012. i 2017. godine iznosila je 11,7 (6). Najnovija predviđanja ACS-a za karcinom usne šupljine i karcinom orofarinksa u SAD-u za 2021. godinu iznose 53260 novooboljelih uz procijenjenih 10750 smrtnih slučajeva (6).

Karcinom usne šupljine zbog povezanog morbiditeta i mortaliteta predstavlja svjetski zdravstveni problem (5). Šesti je po učestalosti u svijetu i čini 2-3% svih zloćudnih tumora u Europi i SAD-u (7). Mortalitet je viši kod muškaraca. Smrtnost je na sedmom mjestu za muškarce i desetom mjestu za žene u Europi, odnosno na 15. mjestu za muškarce i 17. mjestu za žene u SAD-u (8). Prevalencija je zemljopisno uvjetovana što se povezuje s različitim etiološkim čimbenicima. Trećina oboljelih otpada na indijski potkontinent gdje je najčešći karcinom kod muškaraca i treći po učestalosti kod žena u Indiji te drugi najčešći karcinom žena u Pakistanu, a etiološki je uvjetovan navikom žvakanja i zadržavanja duhana i betela između zubi i obrazne sluznice (9, 10). Najniža prevalencija prati se u zapadnoj Africi i istočnoj Aziji (8).

Iako se učestalost u zemljama Sjeverne Amerike i Europe smanjuje (SAD, Kanada, Njemačka), postoje zemlje u kojima se prati trend povećanja (Danska, Finska, Island, Irska, Češka, Slovačka, Estonija, Slovenija) (8). Razlike u učestalosti većinom su uvjetovane životnim navikama, suradljivošću bolesnika, dostupnošću javno-zdravstvenih preventivnih programa i adekvatno vođene medicinske dokumentacije (8).

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2018. godini od karcinoma usne šupljine i ždrijela umrlo je 377 osoba što ga čini desetim uzrokom smrti među oboljelima od zloćudnih tumora u Republici Hrvatskoj (11).

### 1.1.3. *Etiologija*

Najznačajniji etiološki čimbenici IOK-a su alkohol i pušenje koji imaju sinergistički učinak. Prema rezultatima pojedinih istraživanja oni su odgovorni za pojavu preko 90% novootkrivenih slučajeva (12, 13). Potvrđeno je da pušači imaju 11 puta veći rizik razvoja ukoliko istovremeno konzumiraju veće količine alkohola, a rizik se u odnosu na nepušače koji ne konzumiraju alkohol, povećava i do 80 puta (14). Pojedine studije istraživale su različite vrste duhana i načine na koji se konzumira te je dokazano kako pušenje cigareta najviše utječe na pojavu karcinoma dok tamni duhan više utječe na sluznicu gornjeg probavno-dišnog puta u odnosu na svijetli duhan (15).

Iako je infekcija humanim papiloma virusom (HPV, od engl. *human papilloma virus*) poznati etiološki čimbenik u nastanku planocelularnog karcinoma orofarinksa, njegova uloga u razvoju IOK-a dugo vremena bila je nerazjašnjena. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC, od engl. *International Agency of Research of Cancer*) 2012. godine prihvatila je i uvrstila infekciju HPV-om podtip 16 kao etiološki čimbenik razvoja IOK-a (16). Procjenjuje se da je 20% karcinoma usne šupljine i 60-80% karcinoma orofarinksa povezano s HPV infekcijom (17). Takvi karcinomi razlikuju se od HPV-negativnih karcinoma u kliničkom tijeku bolesti, odgovoru na terapiju, ukupnom doživljenju oboljelih i dobnoj pojavnosti (češći kod mlađih od 50 godina) (17 – 24). Dokazana je i korelacija HPV-pozitivnih IOK-a sa seksualno neodgovornim ponašanjem (25). U SAD-u i pojedinim europskim zemljama bilježi se porast učestalosti HPV-pozitivnih karcinoma glave i vrata dok je učestalost HPV-negativnih karcinoma u padu (26-28).

Žvakanje betelovog oraščića (plod biljke *Areca catechu*) raširena je navika u zemljama Azije i Južne Amerike. Procjenjuje se da ga redovito konzumira 200 – 400 milijuna ljudi, a

dokazano je da samostalno ili u kombinaciji s duhanom predstavlja važan etiološki čimbenik IOK-a (29-31). Betel oraščić najčešći je uzrok razvoja IOK-a kod muškaraca u Indiji (32). U zemljama Južne Amerike raširena je konzumacija pića *mate*, proizvoda lišća biljke *Ilex paraguariensis*. Iako njegov kancerogeni učinak još uvijek nije u potpunosti istražen, procjenjuje se da je 20% karcinoma glave i vrata u Južnoj Americi povezano s konzumacijom pića *mate* (33). Ostali etiološki čimbenici koji se povezuju s IOK-om, a za koje ne postoje znanstveni dokazi: prehrana manjkava vitaminima i pojedinim elementima (askorbinska kiselina, folna kiselina, željezo), loša higijena usne šupljine, uloga nasljeđa i nizak socioekonomski status (34-38).

### 1.1.4. *Prekancerozne lezije i stanja s povećanim rizikom nastanka karcinoma usne šupljine*

Prekancerozne lezije usne šupljine morfološke su promjene zdrave sluznice koje uslijed mogućnosti maligne transformacije imaju sposobnost postati invazivnim karcinomom. Zbog visokog malignog potencijala nužno je njihovo rano otkrivanje i pravovremeno liječenje. Najčešće prekancerozne lezije i stanja koja dovode do pojave IOK-a su eritroplakija, leukoplakija, lihen ruber planus i određene bolesti ili sindromi (sideropenična disfagija, sindromi Plummer -Vinson i Bloom, atrofični glositis u tercijarnom sifilisu, submukozna fibroza, Fanconijeva anemija te kseroderma pigmentosum) (39, 40).

Eritroplakija je lezija sluznice usne šupljine crvene boje koja se ne može okarakterizirati kao druga poznata lezija. Učestalost maligne transformacije eritroplakije iznosi oko 50% i viša je u odnosu na leukoplakiju. Češće se javlja kod muškaraca između 65 i 75 godina starosti, a najčešće podlokalizacije su dno usne šupljine i rub jezika (41).

Leukoplakija je bjelkasti plak sluznice usne šupljine koji se ne može okarakterizirati kao druga poznata lezija. Procjenjuje se da 10 – 18% slučajeva leukoplakije transformira u karcinom, a najčešće zloćudno alterira leukoplakija jezika i dna usne šupljine (41).

Lihen planus je kronična dermatološka bolest koja se može pojaviti i na sluznici usne šupljine kada govorimo o oralnom lihen planusu. Bolest je imunološki posredovana, češće se javlja u žena i to na sluznici obraza. Zloćudna transformacija lihen planusa usne šupljine iznosi manje od 1% (41).

### 1.1.5. *Klinička slika*

Klinička slika i simptomi IOK-a prvenstveno ovise o podlokalizaciji karcinoma i veličini. Najraniji simptomi u većini slučajeva su osjećaj pečenja, bolovi i krvarenje iz rane koja ne zacjeljuje, klimavost zubi, otežano otvaranje usta, otežano i bolno gutanje. Simptomi koji se pojavljuju rjeđe su bolovi u uhu ili ispadi moždanih živaca. Kao prvi simptom bolesti, u oko 25% oboljelih, može se pojaviti čvor na vratu (regionalna metastaza), a taj simptom kao prvi znak bolesti češći je kod oboljelih od karcinoma orofarinksa (42).

Klinički se IOK najčešće prezentira kao ulcero-infiltrativni ulkus, tvrđe konzistencije pri palpaciji, uzdignutih rubova iz kojih je moguće spontano krvarenje (**slika 3**). Može biti endofitičnog ili egzofitičnog rasta. Najčešće se pojavljuje na prednjoj strani i rubu jezika, dnu usne šupljine i retromolarnom području, a ta mjesta skupnim imenom nazivamo „bazenom sline“ (4, 43-45). Karcinom usne šupljine prvenstveno metastazira limfogeno u regionalne limfne čvorove vrata. Regionalne metastaze u početku su male, bezbolne i pomične u odnosu na okolne

strukture. Progresijom bolesti čvor postaje veći, bolan na palpaciju i manje pomičan u odnosu na podlogu zbog ekstranodalnog proboja i infiltracije okolnih struktura. Nakon što karcinomske presadnice probiju limfnu barijeru vrata, karcinom započinje hematogenu diseminaciju. Primarno hematogeno metastaziranje IOK-a izuzetno je rijetko, a u slučaju pojave, metastaze se najčešće nalaze u plućima (46).



**Slika 3**. Karakteristična klinička slika karcinoma jezika.

### 1.1.6. *Dijagnostičke metode*

Sumnja na IOK postavlja se na temelju anamneze i kliničkog pregleda bolesnika. Dijagnostika proširenosti IOK-a, u pravilu, mora biti upotpunjena slikovnom dijagnostikom usne šupljine i

vrata, a po potrebi i drugih udaljenih organa ako se sumnja u udaljenu diseminaciju. Zbog dostupnosti inspekciji i palpaciji tumora u ustima, detaljnim kliničkim pregledom moguće je pouzdano odrediti klinički T stadij bolesti. Osim što je palpacija važna kako bi se odredila dubina invazije (DOI, od engl. *depth of invasion*) i klinički T stadij, ona omogućuje utvrđivanje proširenosti tumora na susjedne strukture i planiranje opsega kirurškog liječenja. Nakon što se postavi sumnja na karcinom, obvezna je biopsija tumora kako bi se bolest patohistološki potvrdila. Pozitivan patohistološki nalaz potvrda je tumorske bolesti.

Lokoregionalna i udaljena proširenost bolesti utvrđuju se radiološkim i endoskopskim metodama kako bi se upotpunio klinički nalaz. U rutinskoj slikovnoj obradi IOK-a danas se najčešće koriste MSCT uz kontrastno sredstvo i MRI, a od ostalih metoda PET, PET / CT, CBCT, SPECT, ortopantomogram i ultrazvuk. U određivanju infiltracije koštanih struktura tumorom metoda izbora je MSCT dok je MRI superiorniji u određivanju infiltracije mekih tkiva (47-50). Osim navedenih slikovnih metoda, mjesto u rutinskoj dijagnostičkoj upotrebi ima i fiberendoskopija gornjeg probavno-dišnog puta koja omogućuje brz orijentacijski pregled (51).

Nažalost, do danas nisu razvijene slikovne metode koje bi sa sigurnošću mogle prepoznati metastatski čvor na vratu. Osjetljivost najčešće primjenjivanih slikovnih metoda je 66% za MSCT, 70% za PET i 84% za ultrazvuk, a specifičnost 74%, 82%, odnosno 68% (52). Osjetljivost i specifičnost za MRI od 3 Tesla iznosi oko 80% (53).

Kao korisna metoda za dokazivanje regionalne metastaze pokazala se metoda sentinela limfnog čvora (SLNB, od engl. *sentinel lymph node biopsy*). Međutim, iako je uvrštena u smjernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN, od engl. *National Comprehensive Cancer Network*), njezina rutinska upotreba u kliničkoj praksi još je uvijek diskutabilna.

Nedostatci SNLB-a su promjenjiva limfna drenaža vrata s čestim nalazom višestrukih sentinel čvorova, otežano traženje sentinela što može dovesti do kirurških morbiditeta susjednih struktura, lažno negativni nalazi, radioaktivni odjek primarnog tumora (osobito kod karcinoma dna usne šupljine) i lažno pozitivan sentinel (54-58). Prednosti sentinel metode su identifikacija čvorova izvan predviđenog puta metastaziranja, izbjegavanje nepotrebnog morbiditeta disekcije vrata, alternativa kliničkoj obradi negativnog vrata kod bolesnika koji odbijaju liječenje elektivnom disekcijom (57, 58).

### 1.1.7. *TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine*

Po završetku kompletne dijagnostičke obrade za svakog bolesnika oboljelog od IOK-a određuje se stadij bolesti prema TNM klasifikaciji (**tablica 1**). Određivanje TNM stadija bolesti važno je zbog jedinstvenog prikaza bolesti na jezik razumljiv svim stručnjacima koji se bave onkološkim liječenjem. Napretci u dijagnostici i liječenju tumora, kao i nova znanstvena otkrića, utječu na stalni razvoj znanja u onkologiji glave i vrata. Paralelno navedenom, postoji potreba za kontinuiranim ažuriranjem TNM klasifikacije kako bi se što preciznije i kvalitetnije mogao procijeniti stadij, prognoza i ishod oboljelih. Trenutno je u upotrebi osmo izdanje TNM klasifikacije tumora koje je predstavljeno 2016. godine, a u kliničku praksu uvedeno 2017. godine (59, 60). U odnosu na prethodno (sedmo) izdanje, novosti u aktualnoj TNM klasifikaciji za IOK su izmjene u T i N stadiju (61, 62).

**Tablica 1**. TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine (59).

| | |
|---|---|
| **Primarni tumor (T)** | |
| **TX** | Primarni tumor ne može se procijeniti |
| **T0** | Nema dokaza primarnog tumora |
| **Tis** | *Carcinoma in situ* |
| **T1** | Tumor ≤ 2 cm i dubina invazije (DOI) ≤ 5 mm* |
| **T2** | Tumor ≤ 2 cm i dubina invazije (DOI) 5 - 10 mm ili tumor 2 - 4 cm i dubina invazije ≤ 10 mm |
| **T3** | Tumor > 4 cm ili dubina invazije (DOI) > 10 mm |
| **T4** | **T4a** – umjereno uznapredovala lokalna bolest:<br>usna – tumor prodire kroz kortikalis mandibule, zahvaća n. alveolaris inferior ili dno usne šupljine ili kožu (obraza ili nosa)<br>usna šupljina – tumor prodire kroz kortikalis mandibule ili maksilarnog sinusa ili zahvaća kožu<br>**T4b** – vrlo uznapredovala lokalna bolest – tumor zahvaća bazu lubanje, žvačni prostor, pterigoidne nastavke i obuhvaća unutarnju karotidnu arteriju |
| **Regionalni limfni čvorovi (N)** | |
| **NX** | Limfni čvorovi ne mogu se procijeniti |
| **N0** | Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima |
| **N1** | Metastaze u jedan ipsilateralni limfni čvor promjera ≤ 3 cm bez ekstranodalne ekstenzije (ENE) |
| **N2** | **N2a** - Metastaze u jedan ipsilateralni limfni čvor promjera od 3 do 6 cm bez ekstranodalne ekstenzije (ENE)<br>**N2b** - Multiple metastaze u više ipsilateralnih limfnih čvorova promjera ≤ 6 cm bez ekstranodalne ekstenzije (ENE)<br>**N2c** - Metastaze u bilateralnim i kontralateralnim limfnim čvorovima promjera ≤ 6 cm bez ekstranodalne ekstenzije (ENE) |
| **N3** | **N3a** - Metastaze u limfni čvor promjera > 6 cm bez ekstranodalne ekstenzije (ENE)<br>**N3b** - Metastaze u jedan ili više limfnih čvorova s ekstranodalnom ekstenzijom (ENE) ** |
| **Udaljene metastaze (M)** | |
| **MX** | Udaljene metastaze ne mogu se procijeniti |
| **M0** | Nema udaljenih metastaza |
| **M1** | Udaljene metastaze |

* Samo površinska erozija kosti ili alveole kod karcinoma gingive nije dovoljna za klasifikaciju u T4a

** Zahvaćenost kože ili invazija mekog tkiva s dubokom fiksacijom/zahvaćenost muskulature ili okolnih struktura ili klinički znakovi zahvaćenosti živaca klasificiraju se kao klinička ekstranodalna ekstenzija bolesti (ENE).

T stadij opisuje veličinu primarnog tumora u centimetrima i dubinu invazije u milimetrima. Upravo je dubina invazije (DOI, od engl. *depth of invasion*) prepoznata kao negativni prognostički čimbenik doživljenja za tumore koji su inicijalno manje veličine, ali duboko infiltriraju u okolno tkivo. Prema osmom izdanju TNM klasifikacije, DOI je prognostički čimbenik koji određuje T stadij tumora čime predstavlja razliku u odnosu na uključujuće kriterije prethodnih klasifikacija (59-62). Nove studije pokazuju da je DOI superioran debljini tumora koja podcjenjuje agresivni potencijal tumorske bolesti, a koja se više koristila u prošlosti (63). Utvrđivanje DOI-a kliničkim pregledom i radiološkim metodama mora biti detaljno kako bi se razlikovali debeli, egzofitični i manje invazivni tumori od onih koji su manji, ulcerirani i duboko invazivni. Rezultati velikih, udruženih, međunarodnih studija koje su analizirale prognostičke čimbenike IOK-a pokazali su značajnu razliku u doživljenju između T1 tumora s DOI-om većim od 5 mm i T2 – 4 tumora s DOI-om većim od 10 mm u odnosu na tumore istih promjera i stadija, a manjih vrijednosti DOI-a (64).

N stadij opisuje status regionalnih limfnih čvorova, broj regionalnih metastaza, njihov promjer u centimetrima, pojavu obostrane zahvaćenosti vrata i kvalitativnu pojavu ekstranodalnog proboja (ENE, od engl. *extranodal extension*). Upravo je ENE u aktualnoj klasifikaciji uz prethodno navedene čimbenike, uvršten kao novi prognostički čimbenik koji određuje N stadij tumora (61, 62). Prognostička vrijednost ENE-a u tumorima glave i vrata od prije je poznata, nevezano uz HPV status koji je u aktualnoj klasifikaciji postao diskriminatoran za karcinom orofarinksa (65-67). Trenutne radiološke metode ograničene su mogućnošću da otkriju rani ENE, a radiološki nalaz ENE-a bez klinički evidentnih znakova nije dovoljan za proglašavanje ENE-a (59, 61). Zbog toga je za potvrdu kliničkog ENE-a, uz podupirući radiološki nalaz, potreban i jedan od kliničkih znakova (infiltracija kože i mišića, gusto vezivanje

susjednih struktura, disfunkcija moždanih živaca, disfunkcija brahijalnog pleksusa, simpatičkog debla ili živca frenikusa). Patohistološki se ENE definira kao proboj metastatskog karcinoma iz limfnog čvora kroz fibroznu kapsulu u okolno vezivno tkivo, nevezano uz pojavu stromalne reakcije (61). U slučaju da metastatski karcinom isteže ili infiltrira fibroznu kapsulu čvora, bez jasnih znakova prekida njezinog kontinuiteta, ne smatra se da postoji ENE.

M stadij opisuje pojavu udaljenih metastaza, izvan regionalnih limfnih čvorova.

Rezultati svakog pojedinog TNM stadija se zbrajaju i zaključno se određuje ukupni stadij bolesti (**tablica 2**). Stadij može biti od I (najbolja prognoza) do IV (najlošija prognoza). Inicijalni TNM stadij bolesti ostaje uvijek isti bez obzira na progresiju ili regresiju primarnog tumora (60). Kod IOK-a koji se primarno liječi neoadjuvantnom onkološkom terapijom, uobičajeno se po završetku terapije provodi ponovno određivanje stadija bolesti (engl. *restaging*) kako bi se ocijenio terapijski odgovor.

**Tablica 2**. Ukupni TNM stadij karcinoma usne šupljine (59).

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Stadij 0** | **Tis** | **N0** | **M0** |
| **Stadij I** | T1 | N0 | M0 |
| **Stadij II** | T2 | N0 | M0 |
| **Stadij III** | T3 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3 | N1 | M0 |
| **Stadij IV A** | T4a | N0, N1 | M0 |
| | T1, T2, T3, T4a | N2 | M0 |
| **Stadij IV B** | svi T | N3 | M0 |
| | T4b | svi N | M0 |
| **Stadij IV C** | svi T | svi N | M1 |

### 1.1.8. *Liječenje*

Karcinom usne šupljine liječi se prvenstveno kirurški i onkološki (radioterapija, kemoterapija i imunoterapija). Modalitet liječenja ovisi o TNM stadiju tumora, postojanju pridruženih bolesti, suradljivosti i željama bolesnika. Razlikujemo liječenje ranog stadija IOK-a (stadiji I i II) koje je uglavnom monomodalno i liječenje uznapredovalog stadija (stadiji III i IV) koje je multimodalno. Rani stadiji podjednako se uspješno liječe kirurški i radioterapijom, iako se prednost daje

kirurškom liječenju zbog niza prednosti (brzina liječenja, određivanje patološkog TNM stadija bolesti, rane i kasne posljedice liječenja, niži ekonomski trošak). Ipak, kirurgija je u većini slučajeva terapija izbora, osim kada bolesnik zbog pridruženih bolesti ne može podnijeti zahvat u općoj anesteziji ili iz subjektivnih razloga odbija kirurško liječenje. Valja naglasiti da su prednosti kirurškog liječenja u odnosu na radioterapiju kraće trajanje, određivanje patološkog TNM stadija tumora, manji ukupni trošak medicinske skrbi te izbjegavanje komplikacija zračenja (kserostomija, disfagija, osteoradionekroza) (69).

1.1.8.1. *Kirurško liječenje*

Obuhvatnost kirurškog zahvata i veličina resekcije primarno ovise o T stadiju tumora i njegovoj lokalizaciji. Tumori ranog stadija (stadiji I i II) liječe se intraoralnom ekscizijom uz adekvatne resekcijske rubove u zdravom tkivu. Tumori kasnog stadija (stadiji III i IV) liječe se radikalnijim zahvatom koji uz intraoralnu eksciziju uključuje disekciju vrata, s ili bez resekcije mandibule te neku od metoda rekonstrukcije posljedičnog defekta (2-4). Obzirom na klinički nalaz vrata, odnosno prisutnost ili odsutnost regionalnih metastaza, disekcija vrata može biti elektivna (klinički negativan vrat) ili terapijska (klinički pozitivan vrat). Dok konsenzus za kirurško liječenje stadija I i II (odnosno T1 i T2) postoji (intraoralna ekscizija tumora), diskutabilan je opseg kirurškog liječenja za tumore stadija III i IVa (T3 i T4) kod kojih klinički nisu dokazane metastaze u vratu (cN0). Tri su opcije liječenja takvih bolesnika: a) intraoralna ekscizija i redovito praćenje bolesnika do pojave regionalne bolesti (tzv. „konverzija vrata“, odnosno strategija čekanja, od engl. *wait and see policy*), b) *commando* operacija s elektivnom disekcijom vrata, c) intraoralna ekscizija s profilaktičnom (elektivnom) radioterapijom vrata (70). Kod nalaza

T4 u kirurškom zahvatu obvezna je i resekcija mandibule koja obzirom na volumen resekcije kosti može biti segmentalna ili marginalna.

Intraoralna ekscizija (resekcija) operacija je odstranjenja tumora pristupom kroz usta. Resekcija mora obuhvatiti i dio okolnog zdravog tkiva uz adekvatne rubove prema tumoru koji se u potpunosti odstranjuje u svim trima dimenzijama. Tumore uznapredovalog T stadija potrebno je resecirati s 15 do 20 mm zdravim rubom kako bi se postigli adekvatni mikroskopski rubovi (71-73). Resekcija tumora ni u kojem slučaju ne smije biti uvjetovana veličinom defekta koji nastaje resekcijom. U slučaju infiltracije tumora u kost, intraoralna ekscizija uključuje i resekciju kosti.

„Blok resekcijom“ odstranjuju se primarni tumor i regionalni limfni čvorovi u kontinuitetu. Indikacije za navedenu metodu su klinički pozitivan vrat, tumori visokog T stadija kada bi intraoralna ekscizija mogla kompromitirati adekvatne kirurške rubove, a prema pojedinim autorima potreba za rekonstrukcijom defekta mikrovaskularnim ili peteljkastim režnjevima (2, 3).

„Blok resekciju“ odnosno eksciziju karcinoma usne šupljine u kontinuitetu s disekcijom limfnih čvorova vrata prvi je opisao George W. Crile 1906. godine i tako postavio temelje kirurškog liječenja IOK-a (74). U disekciju je uključio i akcesorni živac, unutrašnju jugularnu venu i sternokleidomastoidni mišić. Ipak, povijesna je nepravda ne spomenuti poljskog kirurga Franciszeka Jawdynskog koji je 1888. godine opisao disekciju vrata u domaćem časopisu *Gazeta Lekarska*. Kako je časopis bio pisan poljskim jezikom, Jawdynskijev članak nije doživio uspješan odjek te je Poljak i danas u sjeni Crilea. Crileovu metodu afirmirao je i unaprijedio „otac kirurgije glave i vrata“ Hayes Martin. Martin je 1957. godine opisao rutinsku upotrebu radikalne disekcije vrata u kontroli regionalne bolesti kod oboljelih od IOK-a (74). Oswaldo Suarez i Itore Bocca su 1967. godine opisali funkcionalnu disekciju vrata s očuvanjem akcesornog živca, unutrašnje

jugularne vene i sternokleidomastoidnog mišića (75). Od tada, kirurško liječenje IOK-a nije se značajnije mijenjalo. Danas je za „blok resekciju“ opće uvriježen naziv „*commando“* operacija. Postoji više etimoloških objašnjenja naziva *commando*. Jedno ima povijesnu pozadinu i nadjenula ga je skupina autora iz *Memorial Hospital New York*. Njih je pristup tumoru s dviju strana (kroz vrat i usta) podsjetio na iskrcavanje američkih komandosa na Normandiju u vrijeme Drugog svjetskog rata. Drugo, manje slikovito etimološko objašnjenje je da je *commando* mnemotehnički pojam za englesku složenicu „*Combined Mandibulectomy and Neck Dissection Operation*“ (4).

Različiti autori i društva pokušavali su ujednačiti terminologiju i klasifikaciju operacije disekcije vrata. Danas je širokoprihvaćena klasifikacijska shema Američke akademije za otolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AAO – HNS, od engl. *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*) iz 1991. godine koja je posljednji put modificirana 2008. godine (76, 77). Prema toj klasifikaciji osnovna disekcija vrata je radikalna disekcija vrata (RDV). Ona uključuje disekciju limfnih čvorova regija I - V jedne strane vrata. Nelimfatične strukture uključene u disekciju su sternokleidomastoidni mišić, unutrašnja jugularna vena te akcesorni živac. Nazivi ostalih disekcija vrata imena su dobili prema varijantama RDV-a. Tako se svaki RDV u kojem su očuvane neke od nelimfatičkih struktura naziva modificiranom radikalnom disekcijom vrata (mRDV). Disekcija koja osim struktura obuhvaćenih RDV-om uključuje i druge regije limfnih čvorova i/ili nelimfatičke strukture naziva se proširenom radikalnom disekcijom vrata (pRDV). Ako u disekciju nisu uključene sve regije limfnih čvorova vrata obuhvaćene RDV-om, disekcija se naziva selektivnom disekcijom vrata (SDV). U SDV-u su u pravilu očuvane nelimfatičke strukture (sternokleidomastoidni mišić, unutrašnja jugularna vena, akcesorni živac). Kolokvijalno, SDV se može podijeliti na supraomohioidnu disekciju

(regije I - III), posterolateralnu disekciju (regije II - V) i lateralnu disekciju (regije II - IV). U SDV spada i prednja disekcija (regija VI) koja se može izvoditi samostalno ili kao dodatak jednoj od prethodno spomenutih (2, 3).

1.1.8.2. *Radioterapija*

Radioterapija je liječenje zračenjem kojim se uništavaju tumorske stanice ili se smanjuje njihovo dijeljenje i rast. Iako se radioterapija može koristiti kao primarna terapija u liječenju ranih stadija IOK-a, obično se koristi kao dopunska (adjuvantna) terapija primarnom kirurškom liječenju. Indikacije za adjuvantnu radioterapiju su pozitivni i bliski kirurški rubovi, tumori visokog stadija s patohistološkim nalazom perineuralne i perivaskularne invazije tumorom, multiple metastaze u limfnim čvorovima vrata i metastaze s pojavom ekstranodalnog proboja (2, 70). Radioterapija u kombinaciji s kemoterapijom može se koristiti kao primarna terapija u slučajevima kirurški inkurabilnog karcinoma kada je cilj smanjiti tumorski volumen i pokušati bolest učiniti kirurški dohvatljivom (78).

Ukupna doza zračenja koja se primjenjuje ovisi o veličini tumora, broju i veličini metastaza u vratu, načinu frakcioniranja zračenja i eventualnom dodatku kemoterapije. Najčešći načini primjene radioterapije u kliničkoj praksi su zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT, od engl. *intensity - modulated radiation therapy*) i 3D konformalna radioterapija (3D - CRT, od engl. *three - dimensional conformal radiation therapy*) (40, 79). Navedene tehnike pomoću radioloških metoda (MRI, MSCT) i specijaliziranih računalnih programa omogućuju precizno usmjeravanje zračenja na tumor iz više smjerova što terapiju čini učinkovitijom, a

izbjegava se zračenje okolnog zdravog tkiva. Prije početka liječenja radioterapijski onkološki tim vrši precizna mjerenja kako bi se utvrdili kutovi zračenja i odgovarajuće doze.

Liječenje se obično provodi tijekom pet radnih dana u tjednu, uz dnevne doze zračenja od 2 Gy, ukupno pet ili šest tjedana. Katkad se u radioterapiji koriste i druge terapijske strategije kao što su hiperfrakcioniranje i akcelerirano frakcioniranje (79-81). Hiperfrakcioniranje je oblik zračenja koji koristi 2 - 3 frakcije na dan u pojedinačnoj dozi 1 – 1,2 Gy, u minimalnom razmaku od četiri do šest sati (dnevno više od 2 Gy), u ukupnom vremenskom razdoblju od šest do osam tjedana (80, 81). Akcelerirano frakcioniranje je oblik zračenja kojim se daju dvije ili više doza zračenja u jednome danu kako bi se skratio ukupni vremenski period administracije (82).

#### 1.1.8.3. *Kemoterapija i imunoterapija*

Kemoterapija je liječenje tumorske bolesti lijekovima (citostaticima) koji se mogu administrirati parenteralno ili *per os*. U terapiji IOK-a kemoterapija se najčešće primjenjuje adjuvantno nakon primarnog kirurškog liječenja u slučajevima pozitivnog resekcijskog ruba i visokog pN stadija tumora (83). Ako se za vrijeme adjuvantne kemoterapije provodi istovremeno liječenje drugom vrstom terapije (radioterapija) govorimo o komplementarnoj kemoterapiji (kemoradioterapiji) (80). U slučajevima uznapredovalog kliničkog TNM stadija kada je tumor kirurški inkurabilan, kemoterapija se daje neoadjuvantno (indukcijska kemoterapija), a po završetku terapije slijedi ponovno utvrđivanje proširenosti bolesti (engl. *restaging*). U slučaju da nakon prvih ciklusa primjene neoadjuvantne kemoterapije ne dođe do terapijskog odgovora (smanjenje progresije tumora, regresija ili stacionarni nalaz regionalnih i udaljenih metastaza), terapija se može nastaviti kao palijativna (83).

Najčešće primjenjivani citostatici u liječenju IOK-a su cisplatina, karboplatina, 5-floururacil, paklitaksel, docetaksel, hidroksiurea i cetuksimab (83, 84). Kemoterapija se daje u ciklusima kako bi nakon svakog perioda admininistracije slijedilo razdoblje oporavka. Ovisno o primjenjivanom citostatiku ili njihovoj kombinaciji, ciklusi traju vremenski različito.

Odgovor na kemoterapiju ovisi o stadiju bolesti, općem stanju bolesnika i prethodnom liječenju. Bolesnici s lokaliziranim tumorom imaju bolji terapijski odgovor na kemoterapiju u odnosu na one s udaljenim metastazama, jednako kao osobe dobrog općeg stanja koje nisu prethodno liječene (83).

Imunoterapija ili biološka terapija je liječenje tumorske bolesti lijekovima koji stimuliraju specifične antitumorske komponente imunološkog sustava bolesnika. Temelji se na spoznaji da maligni tumori pobuđuju imunološku reakciju organizma bolesnika, odnosno zatajenje antitumorskog imunološkog odgovora. U odnosu na prethodno navedene modalitete liječenja IOK-a, imunoterapija je relativno nova metoda i u literaturi ne postoje eksplicitni izvještaji o njezinoj terapijskoj učinkovitosti. Najčešći imunoterapijski lijek primjenjivan u kliničkoj praksi za liječenje IOK-a je nivolumab, a primjenjuje se kada uobičajeni modaliteti liječenja uznapredovalog stadija tumora ne pruže zadovoljavajući terapijski učinak (85).

### 1.2. ***Metastaziranje karcinoma usne šupljine***

Osnovne kliničke karakteristike zloćudnih tumora su invazivni rast i metastaziranje. Oni su posljedica molekularnih događaja vezanih uz nekontroliranu proliferaciju stanica uslijed gubitka funkcije proteina „supresora rasta“. Mehanizmi uključuju replikaciju i imortalnost, indukciju

angiogeneze, izbjegavanje programirane stanične smrti (apoptoze), izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina, indukciju upale, nestabilnost genoma, mutacije i deregulaciju energetskog metabolizma stanice (86).

Metastaziranje je složeni proces obilježen gubitkom adhezije i posljedičnom migracijom stanica tumora kroz intersticijski matriks u limfni i krvožilni sustav, odnosno regionalne limfne čvorove i udaljene solidne organe (86, 87). Stupanj zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova u IOK-u jedan je od najvažnijih prognostičkih čimbenika o kojem ovisi i odluka o modalitetu liječenja (88). Iako je kliničko značenje zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova na ishod bolesti poznato, molekularni mehanizmi odgovorni za metastatski potencijal i dalje su predmet brojnih istraživanja (89 – 91).

Dvije teorije koje objašnjavaju način na koji zloćudni tumori glave i vrata limfogeno metastaziraju su izravna ekstenzija (permeacija) i otkidanje dijelova tumora (embolizacija) (92). Embolizacija podrazumijeva da „otkinute“ stanice tumora limfnim putovima odlaze u regionalne limfne čvorove te nakon toga primarno zahvaćeni metastatski limfni čvor postaje izvorom sekundarne embolizacije za susjedne čvorove. Ponekad primarni metastatski čvor embolizacijom „preskoči“ susjedni čvor (drenaža u niže regije vrata bez zahvaćanja viših regija) i zahvati udaljeni limfni čvor (tzv. „preskačuća metastaza“, od engl. *skip metastasis*) (92). Valja spomenuti i pojavu neočekivanih metastaza (tzv. „nelogične metastaze“) kada opsežne metastaze vrata dovode do neuobičajenog tijeka limfnih žila što uzrokuje prijelaz metastaza na suprotnu stranu vrata (93, 94).

Udaljene metastaze kod oboljelih od planocelularnog karcinoma glave i vrata rijetke su u trenutku postavljanja dijagnoze te predstavljaju važan čimbenik u odabiru modaliteta liječenja i

procjeni doživljenja oboljelih (95, 96). Prema pojedinim autorima, manje od 5% bolesnika umire od izoliranih udaljenih metastaza ako je izliječena lokoregionalna bolest (97, 98). Liao i sur. su u retrospektivnoj kohorti od 889 ispitanika utvrdili učestalost izoliranih udaljenih metastaza od 6,6% kod oboljelih koji nisu razvili lokalni recidiv, odnosno kod 21,4% oboljelih koji su ga razvili (98). Čimbenici rizika za nastanak udaljenih metastaza u prvoj skupini bolesnika bili su prisutnost metastaza u najmanje pet limfnih čvorova i proboj čahure čvora, a u drugoj slabo diferencirani tumori, uznapredovali TNM stadij bolesti te pojava regionalnog recidiva.

Najčešća lokalizacija udaljenih metastaza su pluća i ona mogu predstavljati jedini organ u kojem je bolest proširena (diseminirana). Ona čine granicu udaljenoj hematogenoj proširenosti IOK-a prema drugim solidnim organima, slično kao što limfni čvorovi vrata čine prepreku hematogenom širenju bolesti (99, 100). Prema navodima iz literature, i u slučaju metastaziranja u druge organe (jetra 10 – 24%, kosti 7 – 20%, koža 13,3%, mozak 3,3%) pluća su u pravilu sijelo primarne zahvaćenosti (99, 101, 102).

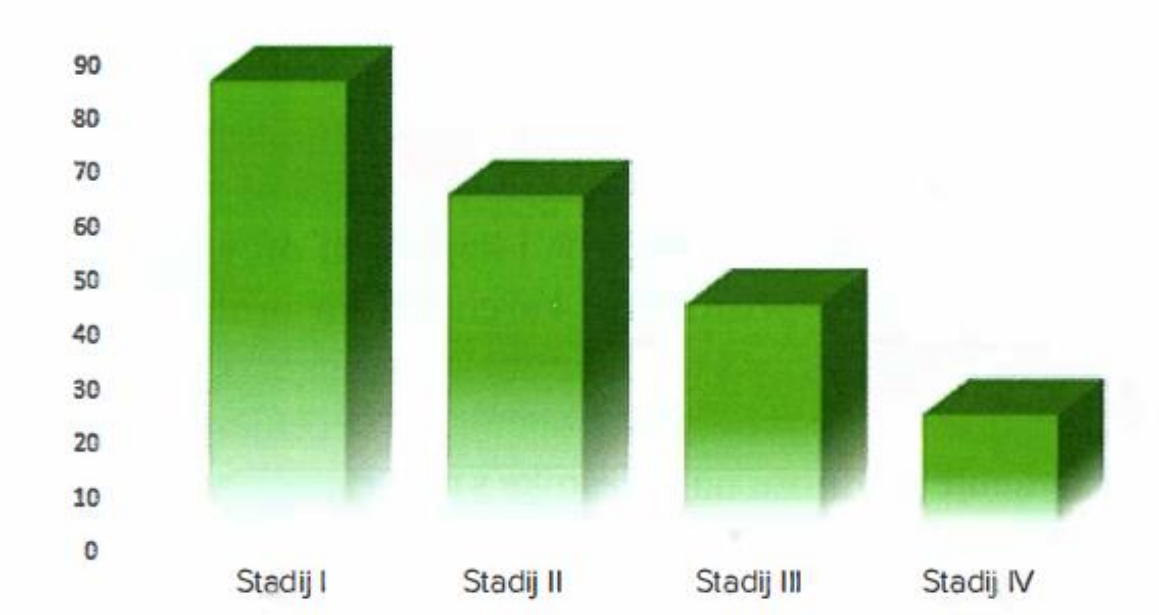
### 1.3. ***Prognostički čimbenici karcinoma usne šupljine***

Stopa petogodišnjeg doživljenja za oboljele od IOK-a iznosi oko 65% i bitno ovisi o TNM stadiju tumora prije početka liječenja (**slika 4**). Kasni stadiji bolesti (stadiji III i IV) povezani su s manjim stopama doživljenja, a prema podatcima iz literature čak 60% bolesnika ima promjer tumora veći od 4 cm sa zahvaćanjem susjednih struktura pri inicijalnom pregledu (103). Bolesnici s IOK-om stadija I imaju stopu petogodišnjeg doživljenja između 80 i 90%, a svaki viši stadij bolesti smanjuje stopu doživljenja za oko 20% (2, 4). Bez obzira na multimodalne oblike

liječenja, stope petogodišnjeg doživljenja za bolesnike s kasnim stadijem IOK-a iznose 40 – 60% za stadij III i 20 – 40% za stadij IV (2, 4).

Među svim prognostičkim čimbenicima ovisnim o tumoru, najveći utjecaj na prognozu i doživljenje bolesnika predstavlja status limfnih čvorova vrata (N stadij) (2). Prisutnost regionalnih metastaza smanjuje stopu ukupnog doživljenja kod svakog N stadija bolesti za oko 50% što znači da oboljeli s metastazom u vratu ima dvostruko manji izgled izlječenja u odnosu na bolesnika s negativnim vratom (2, 4).

Prognostički čimbenici karcinoma usne šupljine načelno se dijele u čimbenike ovisne o bolesniku, čimbenike ovisne o tumoru i čimbenike ovisne o liječenju (103).




**Slika 4**. Stope petogodišnjeg doživljenja za oboljele od karcinoma usne šupljine (4).

### 1.3.1. *Prognostički čimbenici ovisni o bolesniku*

Različiti prognostički čimbenici ovisni o bolesniku analizirani su kako bi se odredio njihov utjecaj na doživljenje oboljelih od IOK-a. Ovisno o pojedinim studijama i primjenjivanim analizama podataka, rezultati za prognostičke čimbenike IOK-a ovisne o bolesniku su različiti. Razlike su najčešće uvjetovane primjenjivanim statističkim metodama te zemljopisnom i etničkom pripadnošću oboljelih.

Iako pojedini autori navode manje stope ukupnog doživljenja (OS, od engl. *overall survival*) u ženskom spolu u odnosu na muški (104), većina autora navodi kako razlika u OS-u oboljelih od IOK-a nije spolno uvjetovana (105-107). Leite i sur. su na kohorti od 371 bolesnika nižu stopu doživljenja u žena povezali s kasnijim javljanjem liječniku i neprihvaćanjem predložene terapije (104). Prema podatcima iz literature, korelacija prognoze s dobi oboljelih od IOK-a je različita. Dok neki autori navode lošiju prognozu u starijih bolesnika, ostali ne potvrđuju korelaciju dobi i ishoda bolesti (104-112). Clarke i sur. su u retrospektivnoj studiji koja je uključila 2305 oboljelih od IOK-a dokazali da bolesnici mlađi od 40 godina imaju 10% više stope doživljenja u odnosu na stariju populaciju (112).

Prema većini autora štetne navike konzumiranja alkohola i pušenje imaju ključnu ulogu u prognozi oboljelih od IOK-a. Iako studije pokazuju veći mortalitet povezan s navedenim štetnim navikama, Lo i sur. su u retrospektivnoj studiji koja je uključila 378 primarno kirurški liječenih bolesnika opovrgnuli povezanost štetnih navika s ishodom (108). Dokazano je da bolesnici koji konzumiraju alkohol i duhan imaju predispoziciju pojave drugog primarnog tumora što vrijedi i za bolesnike koji po završenom liječenju nastave s konzumacijom istih (14, 113-116). Osim

navedenog, navika žvakanja betel oraščića također je pokazala korelaciju s lošijom prognozom oboljelih (108).

Pojedini autori navode loš socioekonomski status i manji stupanj edukacije kao negativne prognostičke čimbenike ishoda što je povezano s lošijom higijenom usne šupljine i manje dostupnom medicinskom skrbi (105).

Oboljeli od IOK-a koji imaju pridružene bolesti (komorbiditete) poput kongestivnog srčanog zatajenja, periferne vaskularne bolesti, plućnih i bubrežnih bolesti, pokazuju smanjene stope ukupnog doživljenja. Komorbiditeti štetno utječu na ishod oboljelih pojačavajući razinu organskog stresa (106, 117). Dokazano je da bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom, npr. bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, imaju manje stope doživljenja u odnosu na zdrave (118, 119). Pojedini simptomi poput otežanog gutanja, neuobičajenog krvarenja iz usne šupljine te gubitka tjelesne mase također su povezani s lošijim ishodom liječenja oboljelih, smanjenim doživljenjem bez povrata bolesti (DFS) i pojavom drugog primarnog tumora (106, 110).

### 1.3.2. *Prognostički čimbenici ovisni o tumoru*

#### 1.3.2.1. *Podlokalizacija primarnog tumora*

Anatomska podlokalizacija karcinoma unutar usne šupljine može imati ulogu u dinamici progresije tumorske bolesti i ishodu liječenja. Podlokalizacije se međusobno razlikuju prema razvijenosti mreže limfne drenaže što, u konačnici, predstavlja veći metastatski potencijal. Podlokalizacije s razvijenijom mrežom limfne drenaže, kao što je oralni dio jezika, pokazuju viši postotak pojave regionalnih metastaza u odnosu na mjesta s oskudnijom drenažom (104, 120).

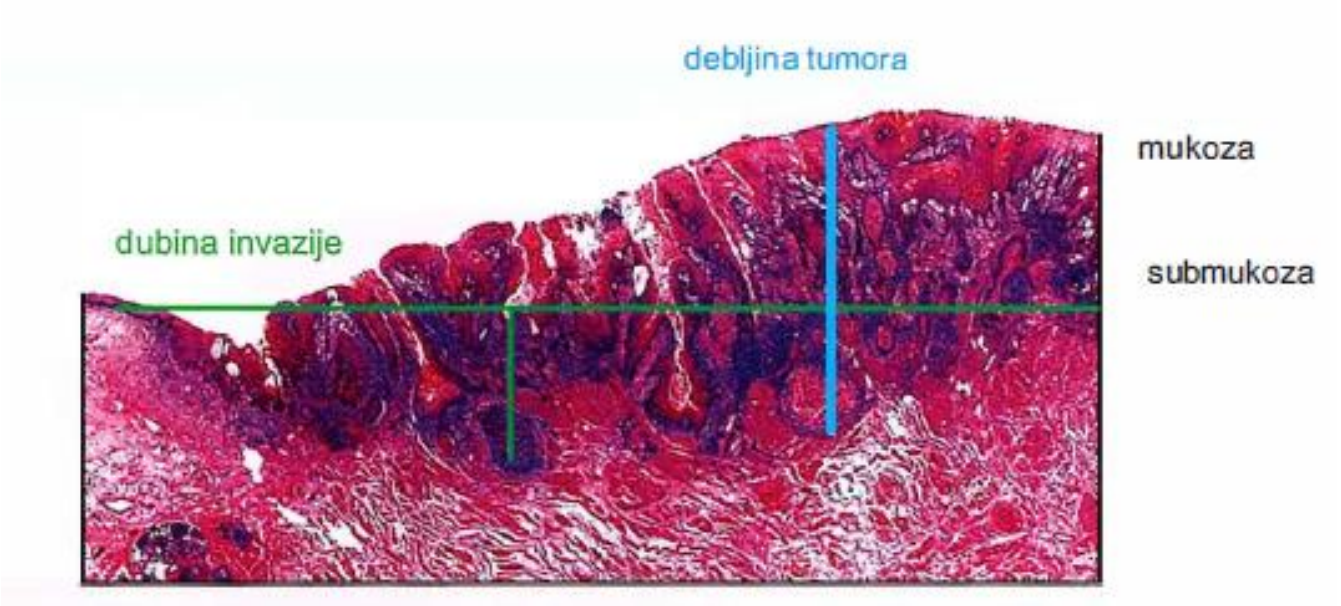
Limfna drenaža oralnog dijela jezika može preskakati medijalnu liniju i davati metastaze u kontralateralnu stranu vrata kao i u udaljene regije vrata bez zahvaćanja proksimalnih regija („preskačuće metastaze“) (92, 121).

1.3.2.2. *Dubina invazije i debljina tumora*

Jedna od najvažnijih promjena u aktualnom osmom izdanju TNM klasifikacije je uključivanje dubine invazije (DOI) u određivanje T stadija tumora (59-61). Aktualna klasifikacija naglašava važnost razlikovanja DOI-a od debljine tumora i potrebu da se samo DOI koristi u svrhu određivanja T stadija. Do sada su objavljene brojne studije koje su istraživale utjecaj DOI-a i debljine tumora na doživljenje bolesnika s IOK-om (122-137). Rezultati su pokazali da deblji tumori i tumori većeg DOI-a imaju manje stope doživljenja te da su povezani s većom pojavnošću regionalne bolesti (126, 132, 137).

Iako su DOI i debljina tumora bili smatrani sinonimima, današnje definicije određuju jasnu razliku (**slika 5**). Debljina tumora je dužina koja se mjeri mikrometrom od površine tumorske sluznice do najdublje okomite točke infiltracije tumora u zdravo tkivo. Dubina invazije je dužina koja se mjeri u milimetrima od bazalne membrane zdrave sluznice uz tumor, okomito do točke najdublje invazije tumora (60, 61, 138, 139). Granična vrijednost DOI-a je 5 mm, a svako povećanje DOI-a za 5 mm klasificira tumor u viši T stadij. Lydiatt i sur. navode da je DOI superioran debljini za tumore ulcerirane površine jer su takvi tumori dublji što rezultira manjom debljinom u odnosu na DOI i u konačnici rezultira pogrešnim određivanjem T stadija (61).

Početne studije prikazale su metastatski potencijal debljine tumora kod IOK-a (140-141). Daljnje studije potvrdile su njezinu negativnu prognostičku vrijednost na stope doživljenja i pokazale potrebu stratifikacije oboljelih na podskupine s većim rizikom pojave okultne regionalne bolesti u odnosu na debljinu tumora (142-145). Balasubramanian i sur. su u retrospektivnoj studiji pokazali da debljina tumora iznad 1,5 mm za karcinome dna usne šupljine povećava mogućnost pojave regionalne metastaze za 20% (137). Woolgar i Scott su kao granicu rizika za oralni dio jezika utvrdili debljinu tumora od 5 mm (146). Moore i sur. prvi su u svojem istraživanju 1986. godine prikazali kako DOI preciznije prikazuje infiltrativni i metastatski potencijal IOK-a u odnosu na debljinu tumora (139). Naknadno su publicirane brojne studije koje prikazuju pozitivnu korelaciju DOI-a s metastatskim potencijalom primarnog tumora (147-149). D'Cruz i sur. su u randomiziranoj kontrolnoj studiji prikazali snažnu korelaciju DOI-a i debljine tumora s pojavom regionalne metastaze (150).




**Slika 5**. Razlika između dubine invazije (DOI) i debljine tumora (4).

Uzimajući u obzir činjenicu da je velik broj autora svoja istraživanja objavio prije predstavljanja osmog izdanja TNM klasifikacije tumora, koristeći debljinu tumora umjesto DOI-a, postavlja se pitanje pouzdanosti rezultata, odnosno mogućnosti zamjene DOI-a za debljinu tumora (122). Driven i sur. su na kohorti od 456 bolesnika oboljelih od IOK-a s prikupljenim informacijama o debljini tumora, DOI-u, T i N stadiju bolesti, utvrdili da samo 5,7% bolesnika ima drukčiji T stadij kad se DOI zamijeni debljinom tumora (122). Prema rezultatima njihove studije, pri izvođenju retrospektivnih studija kojima je cilj utvrđivanje prognostičkog potencijala DOI-a, debljina tumora predstavlja razuman odabir (122).

#### 1.3.2.3. *Histološke karakteristike primarnog tumora*

U histološke značajke tumora spadaju stupanj njegove diferenciranosti te pojava perineuralne odnosno limfovaskularne invazije.

##### 1.3.2.3.1. *Stupanj diferenciranosti*

Literaturni navodi o povezanosti stupnja diferenciranosti s ishodom oboljelih su oprečni. Dok većina autora navodi značajnu povezanost između slabije diferenciranosti i lošijeg ishoda oboljelih (108, 110, 117, 151, 152), ostali negiraju takvu vrstu povezanosti (104, 105, 109). Proturječni rezultati mogu se objasniti nedovoljno definiranim pravilima za određivanje stupnja diferenciranosti tumora i subjektivnom interpretacijom patologa. Osim navedenog, prilikom patohistološke analize, pojedini uzorci ne moraju nužno pokazivati sliku najmanjeg stupnja diferenciranosti cjelokupnog tumora.

1.3.2.3.2. *Perineuralna i limfovaskularna invazija*

Perineuralna invazija (PNI) je infiltracija tumora u tkivo koje okružuje živac i česta je u IOK-u. Klinički se može manifestirati kao bolnost i parestezije u inervacijskom području zahvaćenog živca te kao atrofija i slabost mišića u slučaju denervacije (153). Autori su pokazali kako oboljeli od IOK-a s pojavom PNI-a imaju veću vjerojatnost pojave regionalnih i udaljenih metastaza, viši DOI, manji stupanj histološke diferenciranosti tumora i manje stope ukupnog petogodišnjeg doživljenja (154, 155).

Limfovaskularna invazija (PVI) je pojava tumora unutar jasno definiranih prostora ograničenih endotelom (limfne i krvne žile) (156). Istraživanja su potvrdila njezin negativan utjecaj na prognozu oboljelih od IOK-a (156, 157). Lin i sur. su na kohorti od 554 bolesnika razvili model trostrukog pozitivnog statusa koji čine PNI, PVI i ENE (156). Pokazali su da oboljeli s kombinacijom dvaju ili prisutnosti svih triju čimbenika imaju niže stope petogodišnjeg ukupnog doživljenja, doživljenja bez progresije bolesti i pojave lokoregionalnog povrata (156).

1.3.2.3.3. *Angiogeneza*

Zloćudni tumori imaju sposobnost poticanja rasta novih krvnih žila što predstavlja visokoreguliran i kompleksan proces (158). Angiogeneza ima ulogu u progresiji tumorske bolesti omogućujući metastaziranje. Većina autora razvijenost angiogeneze utvrđuje brojanjem krvnih žila (MVD, od engl. *microvascular density*) u uzorcima tkiva. U određivanju MVD-a mogu se koristiti imunohistokemijske metode, Chalkleyjeva metoda, pozitronska emisijska tomografija (PET) te metoda protočne citometrije (159-161). Wu i sur. istraživali su angiogenezu kod ranog

stadija karcinoma jezika i utvrdili njezinu povezanost s rizikom pojave regionalne metastaze (162). Također, za IOK je utvrđena korelacija angiogeneze i patološkog T i N stadija tumora te je angiogeneza identificirana kao neovisan prognostički čimbenik povrata bolesti (163). Čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF od engl. *vascular endothelial growth factor*) ključan je čimbenik razvoja krvnih žila i neoangiogeneze. Uehara i sur. su u svojem istraživanju utvrdili značajnu povezanost ekspresije VEGF-a s ishodom oboljelih od IOK-a (164).

1.3.2.4. *Humani papiloma virus (HPV)*

Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC od engl. *International Agency of Research of Cancer*) 2012. godine je objavila postojanje dovoljno dokaza koji povezuju HPV tip 16 s pojavom IOK-a (16). Takvi HPV-pozitivni karcinomi razlikuju se od HPV-negativnih u kliničkom odgovoru na terapiju i višim stopama ukupnog doživljenja oboljelih (165, 166). Za nastanak IOK-a odgovorno je 12 tipova HPV-a (2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 i 57) dok su 24 tipa (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 i 73) odgovorna za nastanak dobroćudnih lezija (167, 168).

Humani papiloma virus pozitivni karcinomi glave i vrata pojavljuju se češće u mlađoj populaciji (mlađi od 50 godina) što ih dobno razlikuje u odnosu na oboljele od karcinoma izazvanih štetnim navikama (konzumiranje alkohola i duhana) koji su češći u starijoj životnoj dobi (17). Također, dokazana je direktna povezanost HPV-pozitivnih karcinoma glave i vrata s neodgovornim seksualnim ponašanjem (25, 28). Klinički se HPV-pozitivni karcinomi prezentiraju kao egzofitične lezije, najčešće na bazi jezika ili u području tonzila. Većina pokazuje smanjenu histološku diferenciranost i cistične promjene u metastatskim limfnim čvorovima

(169). Transformacija normalne sluznice usne šupljine u IOK-u povezana je s pojavom prekanceroznih lezija kao što su leukoplakija, eritroplakija, lihen planus, nikotinski stomatitis i oralna submukozna fibroza (170).

#### 1.3.2.5. *Volumen tumora*

Volumen tumora određen je trima vrijednostima (dužina, širina i dubina) i predstavlja negativan prognostički čimbenik ishoda oboljelih od IOK-a (171-174). Istraživanja su pokazala da volumen tumora bolje korelira s prognozom u odnosu na T stadij tumora te kako porastom vrijednosti volumena raste i rizik lokalnog povrata bolesti (172, 175). Hoebers i sur. su analizom multivarijatnog modela utvrdili da je volumen tumora nezavisan prognostički čimbenik, povezan s pojavom lokoregionalnog povrata bolesti i doživljenjem oboljelih (173).

#### 1.3.2.6. *Prisutnost regionalnih metastaza*

Regionalna metastaza posljedica je biološkog ponašanja primarnog zloćudnog tumora i zato se prisutnost regionalne metastaze opisuje kao prognostički čimbenik ovisan o tumoru. Pojava metastatskih limfnih čvorova u vratu jedan je od najvažnijih prognostičkih čimbenika doživljenja oboljelih od IOK-a (176-178). Prema pojedinim autorima, učestalost regionalnih metastaza za IOK svih udruženih T stadija tumora iznosi oko 40%, a 15 – 40% oboljelih ima okultnu regionalnu bolest (179-181). Pozitivan patološki N stadij predstavlja uznapredovali TNM stadij primarnog tumora te smanjuje stopu ukupnog doživljenja oko 50% (182, 183). Karakteristike regionalnih metastaza koje su bile istraživane i koje su pokazale negativan prognostički utjecaj na

doživljenje oboljelih su veličina (promjer) čvora u milimetrima, broj pozitivnih čvorova, obostrani čvorovi, omjer limfnih čvorova (LNR), ekstranodalni proboj (ENE), broj čvorova s ENE-om, najniže zahvaćena pozitivna regija vrata (184-187).

Ho i sur. su u retrospektivnoj studiji koja je uključila 14 552 oboljelih od IOK-a s regionalnim metastazama pokazali da je ukupan broj pozitivnih limfnih čvorova statistički značajan, neovisan prognostički čimbenik doživljenja u odnosu na veličinu čvora, obostrane metastaze, ENE i najnižu pozitivnu regiju vrata (185). Prema rezultatima njihovog istraživanja, svaki uzastopni pozitivan čvor povećava smrtnost za 34%, a u slučaju da je pozitivno više od četiriju čvorova, svaki novi čvor povećava smrtnost za 3% (185).

Dosadašnja istraživanja identificirala su ENE kao neovisan, statistički značajan čimbenik koji utječe na smanjenje stope doživljenja oboljelih od karcinoma glave i vrata (67, 186, 187). Istraživanja su pokazala da prisutnost ENE-a omogućuje identifikaciju rizičnih skupina čime utječe i na izbor adjuvantne onkološke terapije njezinom intenzifikacijom (188, 189).

Osmo izdanje TNM klasifikacije kao prognostički čimbenik N stadija uključuje ENE čime svaki slučaj patohistološki utvrđenog ENE-a postaje stadij N3b, bez obzira na promjer ili broj metastatskih čvorova (60, 61). Uključivanje ENE-a kao kriterija za određivanje N stadija u aktualnoj TNM klasifikaciji omogućilo je bolju stratifikaciju DFS-a i OS-a kod oboljelih od IOK-a u odnosu na prethodnu klasifikaciju (190). Autori koji istražuju prognostički kapacitet aktualne TNM klasifikacije sugeriraju podjelu ENE-a prema njegovoj proširenosti (*major* ENE i *minor* ENE) (61). Obzirom da u literaturi ne postoji dovoljno dokaza o vrijednosti kvantitativne proširenosti ENE-a u odnosu na doživljenje oboljelih, aktualna klasifikacija uključuje samo podjelu ENE-a prema prisutnosti proboja (s ENE-om ili bez ENE-a) (60, 61).

U literaturi, proširenost ENE-a bila je analizirana za različite karcinome, ali s vrlo rijetkim rezultatima za IOK (66, 191-197). Wreesmann i sur. pokušali su odrediti klinički značajnu proširenost ENE-a i njezin utjecaj na DFS kod oboljelih od IOK-a na način da su kvantitativno diskriminirali ENE u podskupine s manjom i većom proširenošću (66). Agarwal i sur. pokušali su dokazati prognostički potencijal proširenosti ENE-a i ukupnog broja čvorova s ENE-om na OS oboljelih od IOK-a (192). Studija je primijenila model podjele proširenosti ENE-a prema modelu Lewisa i sur. koji je izrađen na skupini oboljelih od karcinoma orofarinksa (192, 193). Prema dostupnoj literaturi, objavljene su studije koje su analizirale utjecaj mikroskopskog i makroskopskog ENE-a na OS i DFS kod IOK-a, ali bez kvantifikacije proširenosti i diskriminacije ENE-a u podskupine s većom i manjom proširenošću (194-196). Nedostatci takvih studija su subjektivnost u određivanju proširenosti ENE-a i uključujući kriteriji, uzimajući u obzir da su studije bile objavljene prije izdavanja aktualne TNM klasifikacije tumora. Zbog toga su rezultati navedenih studija diskutabilni (194-196). Majercakova i sur. pokušali su istražiti utjecaj kombinacije ENE-a i LNR-a na doživljenje oboljelih od karcinoma glave i vrata (197). Nedostatak te studije je uvrštavanje oboljelih od karcinoma orofarinksa s oboljelima od IOK-a što predstavlja dvije različite bolesti.

### 1.3.3. *Prognostički čimbenici ovisni o liječenju*

Zbog multimodalnog liječenja IOK-a, literaturni navodi vezani uz prognostičke čimbenike ovisne o liječenju su različiti. Institucije u kojima se provode istraživanja često se služe individualnim protokolima (kirurškim i onkološkim) što rezultira nepouzdanom usporedbom primijenjenih modaliteta liječenja u odnosu na ostale (188).

Razlike u kirurškim tehnikama i onkološkim protokolima te utjecaj specifičnih oblika liječenja (vrsta, doza i intenzitet kemoterapije, vrijeme i duljina trajanja primjene, način frakcioniranja te ukupna doza zračenja) utječu na ishod oboljelih (198). Na primjer, primjena hiperfrakcioniranja u odnosu na konvencionalni oblik frakcioniranja povezana je s višim stopama doživljenja oboljelih od IOK-a (80, 81). U retrospektivnoj studiji na 6830 oboljelih sa stadijem I i II IOK-a, Luryi i sur. utvrdili su više stope doživljenja kod bolesnika koji su bili liječeni elektivnom disekcijom vrata u akademskim ustanovama u usporedbi s ustanovama koje nisu sveučilišni centri (199). Dobro je poznato da bolesnici sa statusom R1 (bliski rub) i R2 (pozitivan rub) kirurških rubova imaju niže stope doživljenja u odnosu na one s R0 (negativan rub) statusom (200-203). Prema pojedinim autorima, status kirurških rubova jedan je od najznačajnijih prognostičkih čimbenika ishoda oboljelih od IOK-a (203). Visoka učestalost pozitivnog resekcijskog ruba povezana je sa stadijem bolesti, stupnjem histološke diferenciranosti tumora, podlokalizacijom primarnog tumora, ali i s liječenjem u ustanovama koje nisu sveučilišni centri te u ustanovama u kojima se operira mali broj bolesnika (200-203). Autori navode da se status resekcijskog ruba može koristiti i za praćenje kvalitete zdravstvene usluge ustanova koje se bave liječenjem IOK-a (200).

## 1.4. ***Značaj klinički negativnog vrata kod karcinoma usne šupljine***

### 1.4.1. *Definicija i terapijski pristupi*

Stručni naziv za klinički status vrata u kojem fizikalnim pregledom i radiološkim metodama nije moguće dokazati postojanje regionalnih metastaza je „klinički negativan vrat“ (60, 61). Indikacije za terapiju klinički negativnog vrata predstavljaju jedan od vodećih prijepora u onkološkoj

kirurgiji glave i vrata. Opcije liječenja takvih bolesnika su elektivna disekcija vrata, profilaktička radioterapija vrata, opservacija i terapijska disekcija po nastanku regionalne bolesti (2, 70).

Elektivna disekcija vrata je limfadenektomija jedne ili više regija vrata kod bolesnika kojima kliničkim pregledom (inspekcija i palpacija) i radiološkim metodama nije moguće odrediti postojanje regionalne bolesti. Nalaz na vratu smatra se negativnim (bez regionalnih metastaza) ako limfni čvorovi vrata nisu palpabilni i ako je promjer limfnog čvora manji od 1 centimetar, bez područja centralne nekroze utvrđenog radiološkim metodama (60, 61). Indikacije za elektivnu disekciju vrata kod IOK-a temelje se na veličini i podlokalizaciji primarnog tumora, a prema nekim autorima i potrebi za naknadnom rekonstrukcijom defekta mikrovaskularnim režnjem (150, 203, 204).

Klinička važnost elektivne disekcije je liječenje okultne (mikrometastatske) bolesti i postizanje većih stopa doživljenja i manjeg broja povrata bolesti kod oboljelih s klinički negativnim vratom (150, 205-211). Udio okultnih metastaza u elektivnim disektatima vrata iznosi oko 30%, a rezultati se razlikuju ovisno o pojedinim studijama (150, 205, 207). Udio ENE-a unutar okultnih metastaza iznosi od 15 do 40% (87, 213-215). Bolesnici s okultnim metastazama u većini slučajeva adjuvantno se liječe radioterapijom dok je kemoradioterapija indicirana u slučaju pojave ENE-a (150, 189). Rezultati istraživanja učinka kemoradioterapije kod oboljelih s pojavom ENE-a su diskutabilni, a smjernice o njezinoj upotrebi razlikuju se ovisno o državama i ustanovama u kojima se takvi bolesnici liječe (189, 216-218).

Prednosti opservacijskog pristupa u odnosu na elektivno liječenje su izbjegavanje dodatnog kirurškog liječenja u oko 70% oboljelih s ranim stadijem IOK-a, manja stopa morbiditeta i niži troškovi liječenja (206, 208). Prema pojedinim autorima, stope OS-a inicijalno

opserviranih bolesnika koji su nakon pojave regionalnih metastaza u praćenju liječeni terapijskom disekcijom vrata, jednake su stopama doživljenja bolesnika liječenih elektivnom disekcijom (219-223). Flach i sur. su u komparativnoj retrospektivnoj studiji od 285 ispitanika, gdje su 234 bila opservirana, a 51 liječen elektivnom disekcijom vrata, pokazali podjednake stope DSS-a i OS-a za obje skupine uz naglasak na prednosti opservacijskog pristupa u odnosu na elektivnu disekciju vrata (221). Weiss i sur. prvi su osmislili nomogram za terapijski izbor elektivne disekcije vrata kod oboljelih od IOK-a i zaključili kako je opservacija poželjniji izbor kada su šanse za okultnu regionalnu metastazu manje od 20% (224). Prema njihovoj studiji, 20% manje šanse za pojavu regionalne metastaze imaju stadiji T1 i T2 karcinoma usne, stadiji T1 i T2 karcinoma oralnog jezika s debljinom manjom od 4 mm, stadiji T1 i T2 karcinoma dna usne šupljine s debljinom tumora manjom od 1,5 mm (224).

Zagovornici elektivne disekcije vrata kao prednost navode mogućnost vrednovanja proširenosti bolesti (engl. *staging*) u odnosu na opservaciju (150, 211). Također, navode da pojavom okultnog ENE-a bolesnici liječeni elektivnom disekcijom mogu biti pregrupirani u više N stadije tumora i imati prednost ranijeg izlaganja adjuvantnoj onkološkoj terapiji (150, 211). Andersen i sur. objavili su da 77% inicijalno opserviranih bolesnika u trenutku pojave regionalne metastaze ima kasni N stadij tumora (225). U kohorti od inicijalno opserviranih 47 bolesnika koji su naknadno razvili regionalnu bolest, patohistološka analiza potvrdila je 49% oboljelih s ENE-om nakon terapijske disekcije konvertiranog vrata (225). D'Cruz i sur. su u prospektivnoj studiji na 596 bolesnika s ranim stadijem IOK-a dokazali značajno duže stope OS-a i DFS-a u skupini liječenih elektivnom disekcijom vrata (150). Bolesnici liječeni elektivnom disekcijom imali su 12,5% duži trogodišnji OS te 23,6% duži trogodišnji DFS u odnosu na inicijalno opservirane (150). Ren i sur. objavili su metaanalizu pet nasumično kontroliranih prospektivnih studija koja je

uključila ukupno 779 bolesnika kojima su uspoređivani spomenuti pristupi liječenja klinički negativnog vrata (226). Autori su dokazali značajno više stope OS-a i DFS-a u skupini liječenih elektivnom disekcijom vrata (226).

Osim elektivne disekcije, mogućnost liječenja klinički negativnog vrata je i elektivno zračenje vrata (227-229). Menedenhall i sur. pokazali su da elektivno zračenje vrata smanjuje pojavu regionalne bolesti kod oboljelih s klinički negativnim vratom između 1,9 i 18% (227). Spaulding i sur. su u skupini oboljelih s T1 stadijem karcinoma oralnog jezika i klinički negativnim vratom pokazali 95% manju pojavnost regionalne metastaze kod liječenih elektivnim zračenjem u odnosu na 38% kod kojih zračenje nije bila metoda izbora (228). S druge strane, Al-Mamgani i sur. su u metaanalizi koja je uključila 11 studija i ukupno 1116 bolesnika liječenih elektivnim zračenjem kontralateralnog vrata zaključili da elektivna iradijacija nije opravdan postupak zbog niske učestalosti kontralateralnih metastaza koja iznosi 2,4%, osobito za tumore koji ne prelaze središnju liniju (229).

Način liječenja primarnog tumora u usnoj šupljini također može imati ulogu u izboru terapije klinički negativnog vrata. U slučaju transcervikalnog pristupa tumoru zbog lokalizacije i u cilju postizanja R0 resekcije, disekcija vrata nameće se kao logičan izbor. S druge strane, elektivno zračenje vrata može iscrpiti radioterapiju kao terapijsku mogućnost u slučaju ponovnog povrata bolesti zbog prethodno primljene doze zračenja i toksičnosti koju bi uzrokovalo ponovno izlaganje (2, 70). Morbiditeti povezani s primjenom elektivnog zračenja vrata su kserostomija, disfagija, mukozitis, bol, slabije cijeljenje rane, otežanost kirurškog liječenja u slučaju potrebe za „spasonosnim“ (od engl. „*salvage*“) kirurškim zahvatom, duži vremenski period primjene terapije i viši ekonomski trošak (230).

Posljednjih desetak godina kao odgovor na prijepore između zagovornika elektivne terapije i opservacije klinički negativnog vrata za rane stadije IOK-a, razvio se koncept sentinel biopsije limfnog čvora (SLNB, engl. *sentinel lymph node biopsy*). Postupak SLNB-a podrazumijeva ubrizgavanje radiofarmaka ($^{99m}$Th, nanokoloidna čestica tehnecija 99m) u podsluznično, peritumorsko tkivo te limfoscintigrafiju u kombinaciji sa SPECT / CT-om kako bi se lokalizirao put limfne drenaže (54, 55, 231). Intraoperativna primjena dodataka kao što su plavilo ili fluorescentna boja pospješuje traganje za okultnim limfnim čvorom „stražarom" u koji metastazira primarni tumor (54, 55, 231). U slučaju pozitivnog nalaza SLNB-a indicirana je terapijska disekcija vrata. Objavljene su brojne studije, uključujući i multicentrične studije koje prezentiraju njezinu uspješnost kod tumora glave i vrata (54, 55, 232). Prema rezultatima tih studija, mogućnost pojave lažno negativnih nalaza iznosi 5 – 27%, uz granično prihvatljivih 14% u studijama s velikim brojem ispitanika (54). Glavni razlog uspjeha ispravnog određivanja pozitivnog čvora povezan je s podlokalizacijom karcinoma u usnoj šupljini. Naime, podlokalizacija dna usne šupljine pokazuje oko 25% lažno negativnih rezultata zbog prisutnosti artefakata presijavanja (od engl. *shine - through artefact*) (231, 233). Limfoscintigrafija može biti korisna u određivanju čvora „stražara" kod obostrane ili kontralateralne limfne drenaže primarnog IOK-a, ovisno o udaljenosti tumora od središnje linije i eventualnim ranijim kirurškim postupcima na vratu koji mogu izmijeniti anatomiju limfnih putova (54, 234, 235). Dvije retrospektivne kohorte s velikim brojem ispitanika pokazale su značajnu povezanost pozitivnog SLNB-a i tumorskih čimbenika kao što su T stadij, stupanj histološke diferenciranosti tumora, DOI i debljina tumora (236, 237). Temeljeno na prethodno navedenim rezultatima, Pedersen i sur. podijelili su primarne IOK-e na nisko- i visokorizične za pojavu okultne regionalne metastaze (236). Dulgerov i sur. objavili su preglednu studiju kojom nisu utvrdili konsenzus oko

korištenja SLNB-a u liječenju klinički negativnog vrata kod oboljelih od IOK-a (234). Argumenti protiv SLNB-a bili su onkološka inferiornost disekciji vrata, nepouzdanost hitne biopsije sentinel čvora, potreba drugog postupka u slučaju pozitivnog SLNB-a, tehnički izazovi i duga krivulja učenja metode SLNB-a (234).

### 1.4.2. *Aktualne smjernice za terapiju klinički negativnog vrata*

Jedinstvene međunarodno prihvaćene smjernice za liječenje ranog stadija (stadiji I i II) IOK-a ne postoje. Kada je riječ o smjernicama europskih zemalja, u Njemačkoj su aktualne smjernice Wolffa i sur. koji snažno zagovaraju elektivnu disekciju bez obzira na klinički stadij tumora (238). U Ujedinjenom Kraljevstvu aktualne su smjernice Nacionalnog suradničkog centra za rak (NICE, od engl. *National Colaborating Center for Cancer*) iz 2016. godine prema kojima je primjena SLNB-a predviđena za rane stadije IOK-a (239). Valja napomenuti kako se smjernice NICE odnose na sedmo izdanje TNM klasifikacije tumora, prije uvođenja DOI-a u T stadij klasifikacije. Britansko društvo onkologa glave i vrata (BAHNO) je 2016. godine izdalo smjernice prema kojima se tumori ranog T stadija razlikuju prema debljini pa je elektivna disekcija vrata indicirana kod tumora debljih od 4 mm dok se kod tumora debljine do 4 mm preporuča primjena SLNB-a (240). Prema smjernicama Europskog društva za kraniomaksilofacijalnu kirurgiju (EACMFS) iz 2020. godine, elektivni SDV regija I - IV indiciran je u svim slučajevima klinički negativnog vrata zbog mogućnosti utvrđivanja proširenosti bolesti (engl. *staging*), viših stopa lokoregionalne kontrole bolesti i mogućnosti planiranja adjuvantne terapije (232).

Smjernice u izvaneuropskim zemljama i društvima su slične, s razlikama da Japanci u svojim smjernicama upozoravaju na nepouzdanosti kliničkog nalaza (radiološkog nalaza u procjeni debljine tumora) za rane stadije IOK-a dok Kanađani preporučuju elektivnu disekciju vrata za IOK s graničnim DOI-om od 4 mm (241, 242). Globalno najprihvaćenije i najobuhvatnije smjernice su smjernice Nacionalne obuhvatne mreže za karcinom (NCCN) i Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) iz 2019. godine (70, 243). Prema NCCN-ovim smjernicama elektivna disekcija indicirana je za tumore DOI-a većeg od 4 mm dok je primjena SLNB-a indicirana za tumore DOI-a do 2 mm (70). Za tumore koji se nalaze između 2 i 4 mm DOI-a smjernice preporučuju korelaciju s ostalim tumorskim karakteristikama te individualni pristup liječenju (70). Smjernice ASCO-a preporučuju elektivnu disekciju vrata u ranim stadijima IOK-a uz dodatak kontralateralne disekcije za tumore koji prelaze središnju linije (243).

## 2. HIPOTEZA

Veća proširenost ekstranodalnog proboja regionalne metastaze povezana je sa smanjenim doživljenjem oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine s kliničkinegativnim vratom.

# 3. CILJEVI RADA

## 3.1. *Opći cilj*

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi prognostičku vrijednost proširenosti ekstranodalnog proboja kod oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine s klinički negativnim vratom.

## 3.2. *Specifični ciljevi*

Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su:

a) kvantitativno odrediti graničnu (diskriminacijsku) vrijednost proširenosti ekstranodalnog proboja u odnosu na doživljenje bolesnika,

b) korelirati promatrane podskupine (manja i veća proširenost ekstranodalnog proboja) s ostalim prognostičkim čimbenicima karcinoma usne šupljine,

c) utvrditi razliku u doživljenju između promatranih podskupina i skupine bolesnika s okultnom bolešću bez ekstranodalnog proboja.

# 4. ISPITANICI I METODE

## 4.1. *Ispitanici*

U ovo prospektivno istraživanje uključeni su bolesnici oboljeli od karcinoma usne šupljine liječeni u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava, u razdoblju između 1. siječnja 2009. i 31. prosinca 2015. godine. Podatci o oboljelima prikupljani su iz elektronske kliničke baze podataka, bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) i medicinske dokumentacije. Istraživanje je uključilo sve inicijalno kirurški liječene bolesnike s primarnim karcinomom usne šupljine, bez klinički dokazanih regionalnih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze. Navedeni bolesnici liječeni su „*commando*“ operacijom koja se sastojala od blok resekcije tumora i elektivne disekcije vrata. Isključujući kriteriji bili su: bolesnici koji su prethodno liječeni zbog drugog primarnog tumora glave i vrata, bolesnici s recidivom karcinoma usne šupljine, bolesnici s primarnim karcinomom usne šupljine i dokazanom regionalnom metastazom, bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom ili neadekvatnim praćenjem nakon provedenog liječenja. Svi bolesnici bili su praćeni najmanje pet godina, odnosno zaključno s 31. prosincem 2020. godine ili datumom smrtnog ishoda. Na kontrolnim pregledima prikupljani su podatci o kliničkom statusu (pojava lokoregionalnog povrata bolesti, pojava udaljene metastatske bolesti te pojava drugog primarnog tumora).

Istraživanje je provedeno u skladu s primjenjivim smjernicama, uključujući: Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). Prikupljeni podatci upotrijebljeni su u skladu s etičkim i bioetičkim principima te su pohranjeni šifrirani u sigurnoj izvanmrežnoj pohrani, dostupni samo doktorandu i mentorima. Prikupljanje podataka i zaštita

privatnosti ispitanika izvedena je prema Općoj uredbi o zaštiti podataka (GDPR, od engl. *General Data Protection Regulation* 2016/679). Identitet ispitanika ostao je u potpunosti anoniman. Prije početka istraživanja zatraženo je i dobiveno pisano odobrenje voditelja ustrojbenih jedinica u kojima se planiralo provođenje istraživanja (Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta i Klinički zavod za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Dubrava). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava koje je 17. srpnja 2019. godine izdalo pisanu dopusnicu. Istraživanje nije imalo javni izvor financiranja.

## 4.2. ***Postupci istraživanja***

### 4.2.1. *Podatci o liječenju bolesnika*

Nakon uzimanja detaljne anamneze i kliničkog pregleda, svi bolesnici kojima je postavljena sumnja na karcinom usne šupljine podvrgnuti su biopsiji tumora kako bi se dobila patohistološka potvrda. Slikovna metoda koja se koristila za određivanje proširenosti bolesti bila je MSCT glave, vrata i pluća s kontrastnim sredstvom. Vrat je proglašen klinički negativnim ako pri palpaciji limfni čvorovi nisu bili uvećani, odnosno ako su čvorovi u vratu bili promjera manjeg od 1 cm i nisu pokazivali područje centralne nekroze (područja smanjenog ili nejednakog kontrastnog zasićenja) na MSCT-u. Svi bolesnici raspravljeni su na multidisciplinarnom timu za tumore glave i vrata i određen im je modalitet liječenja.

Kao standardni terapijski postupak temeljen na kriteriju preoperativnog rizika za pojavu okultne bolesti oboljelih od IOK-a, izabrana je „*commando*“ operacija. U operaciju su uključene selektivne disekcije vrata regija I - III i I - IV. Po završetku operacijskog zahvata disektat je

operater podijelio prema regijama vrata i poslao na patohistološku analizu. Bolesnici s patohistološki potvrđenom okultnom regionalnom metastazom i pojavom ENE-a bili su izloženi adjuvantnom onkološkom liječenju kemoradioterapijom koje se provodilo u Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Odjelu radioterapijske onkologije Klinike za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

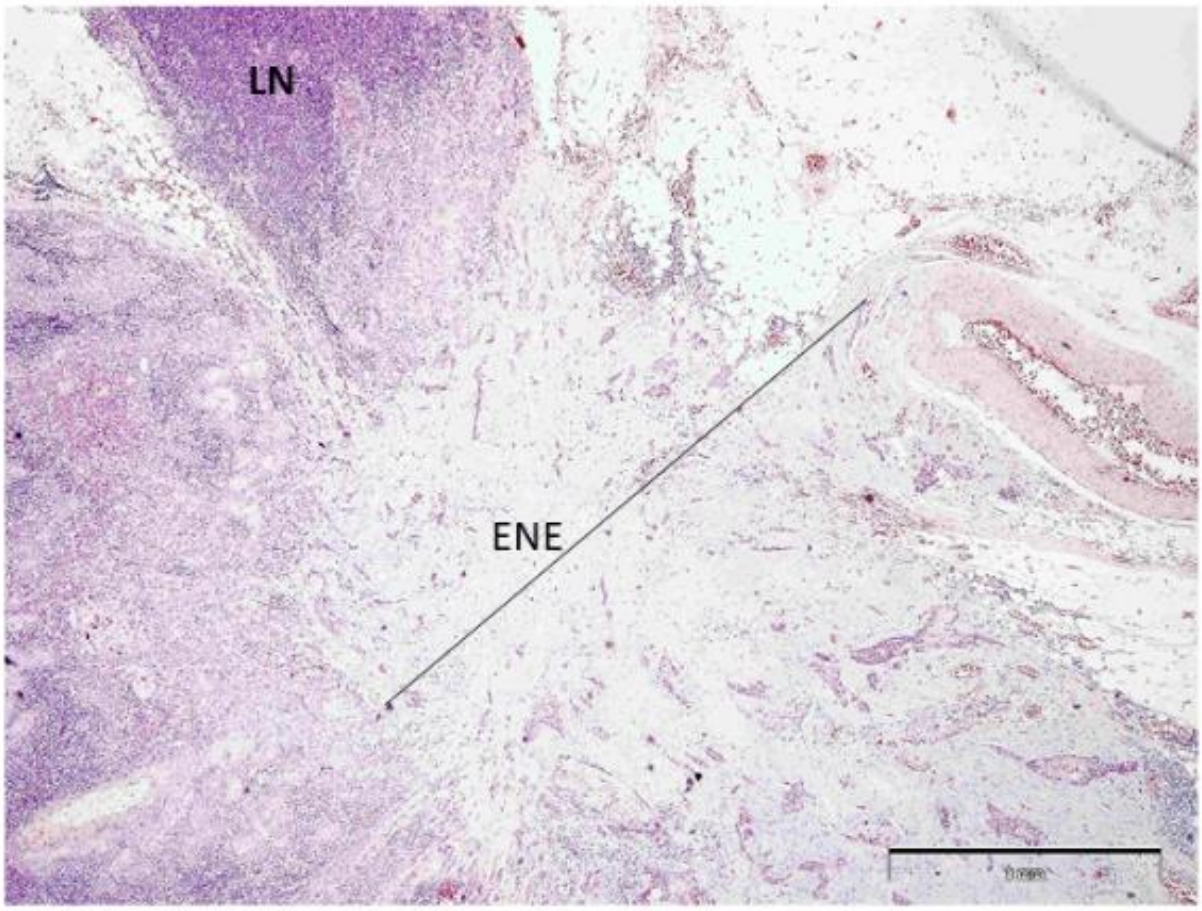
Kako bi se formirala visokoselektivna skupina ispitanika i maksimalno smanjio potencijalni utjecaj na rezultate istraživanja, u analizu proširenosti ENE-a na doživljenje oboljelih uključeni su ispitanici adjuvantno liječeni prema sljedećem terapijskom protokolu. Radioterapija se temeljila na dnevnim frakcijama od 2 Gy pet dana u tjednu, do ukupne doze zračenja 50 – 66 Gy, ukupnog trajanja od pet do sedam tjedana. Regije vrata koje nisu uključene u disekciju bile su zračene profilaktičkom dozom od 50 Gy. Pojačanom (eng „*boost*“) dozom od 60 Gy zračeni su ležište tumora i regije vrata s patohistološki dokazanim metastazama. Pojačanom „*boost*“ dozom između 62 i 66 Gy zračene su regije vrata u kojima je dokazan ENE. Kemoterapija se temeljila na dodatku cisplatine 100 $mg/m^2$ u 1., 22. i 43. danu adjuvantnog liječenja.

Kontrolni pregledi uključivali su uzimanje anamneze i detaljan uvid u klinički status, svaka tri mjeseca tijekom prve godine, svakih šest mjeseci tijekom druge godine, svakih osam mjeseci tijekom treće i svakih dvanaest mjeseci tijekom četvrte godine praćenja od datuma početnog liječenja. Kontrolni MSCT glave, vrata i pluća sniman je u vremenskim intervalima od 3 do 6 mjeseci tijekom trogodišnjeg razdoblja praćenja od datuma početnog liječenja, a nakon toga po potrebi. Kontrolne pretrage ultrazvuk vrata i rendgen srca i pluća vršene su u jednogodišnjim intervalima, nakon treće godine praćenja od datuma početnog liječenja.

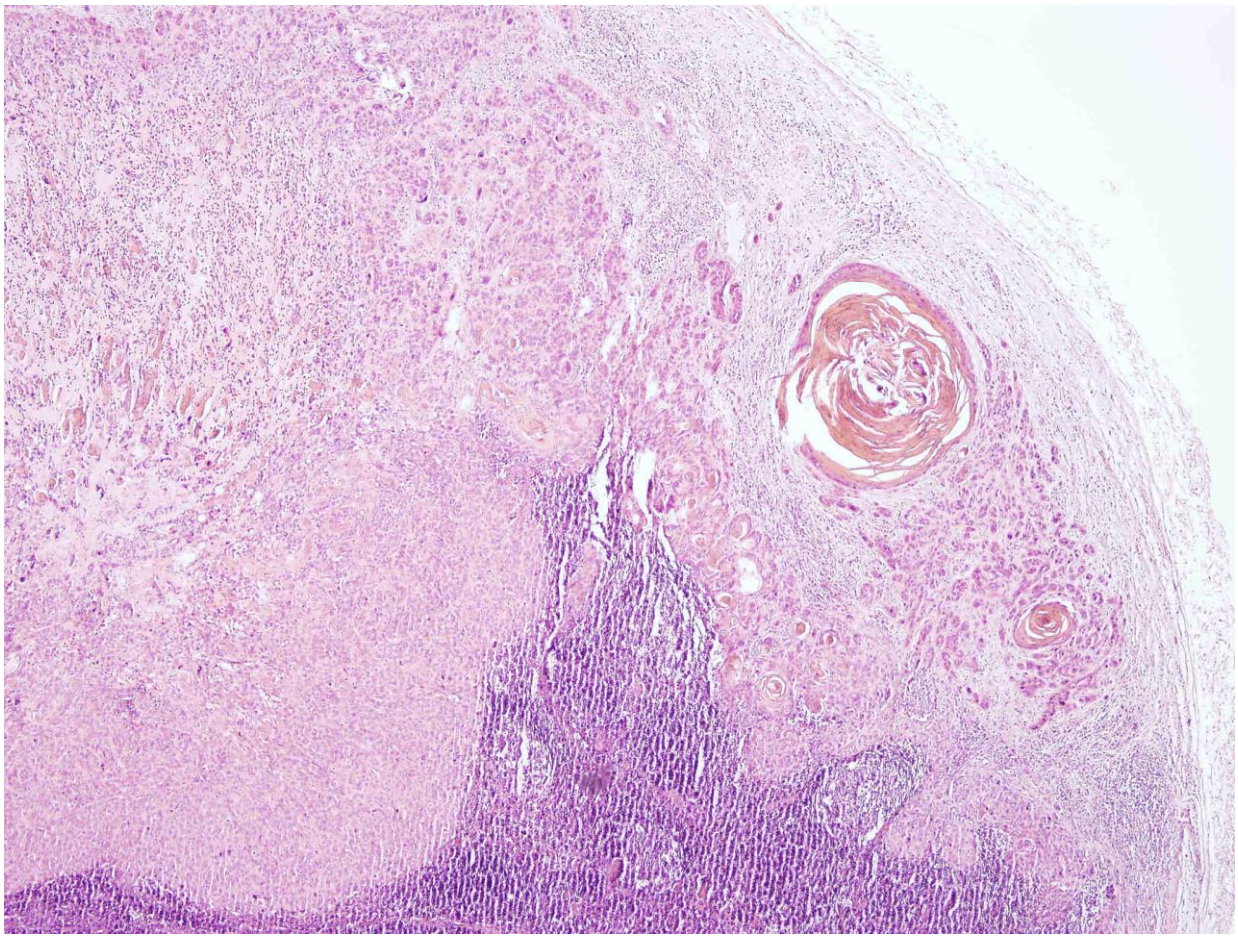
4.2.2. *Histološka mjerenja*

Uzorci tkiva obrađeni su standardnom metodom koja je uključila fiksaciju tkiva u 10% puferiranom formalinu i uklapanje u parafinske blokove, rezanje na debljinu od 5 μm, deparafiniranje i bojanje standardnom metodom hemalaun-eozin (HE).

Proširenost ekstranodalnog proboja mjerila se mikroskopski iz patohistoloških uzoraka u Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju Kliničke bolnice Dubrava. Mikroskopiranje je provedeno na optičkom mikroskopu „Olympus BX46“, a proširenost ENE-a mjerena je uz pomoć mikrometra. Pri određivanju proširenosti ENE-a mjerila se najveća dužina između točke vanjskog dijela kapsule čvora i najudaljenije točke invazivne fronte tumorskog proboja u perinodalno tkivo (**slika 6**). Pojava infiltracije kapsule limfnoga čvora bez vidljivog ENE-a, tumorski ostatci (depoziti) u perinodalnom masnom tkivu i perinodalna vaskularna invazija nisu smatrani ENE-om (**slika 7**). Sve uzorke pregledali su doktorand i sumentor bez znanja o krajnjem ishodu bolesti. U slučaju postojanja više limfnih čvorova s ENE-om, kao relevantan podatak prikupila se vrijednost najveće proširenosti ENE-a i promjer čvora s najvećom vrijednošću proširenosti.




**Slika 6**. Ekstranodalni proboj (ENE) tumora u fibrozno i masno tkivo koje okružuje limfni čvor (LN). Hemalaun-eozin; 40 x.



**Slika 7**. Infiltracija kapsule limfnoga čvora bez pojave ekstranodalnog proboja. Hemalaun-eozin; 40 x.

4.2.3. *Prikupljani podatci i definicije vezane za istraživanje*

Podatci koji su se prikupljali bili su podijeljeni na podatke o bolesniku, bolesti (tumoru), liječenju i doživljenju (**tablica 3**). Statistički su bili analizirani dob, spol, podlokalizacija karcinoma u usnoj šupljini, proširenost ENE-a u mm, broj limfnih čvorova s ENE-om, promjer čvora u milimetrima s pripadajućom najvećom proširenošću ENE-a, omjer metastatskih limfnih čvorova

u disektatu (LNR), broj prikupljenih limfnih čvorova (LNY), najniža pozitivna regija vrata, broj pozitivnih regija u vratu, dubina invazije tumora (DOI), resekcijski rub tumora, pT vrijednost i pN vrijednost.

Za potrebe analize utjecaja podlokalizacije karcinoma usne šupljine, usna šupljina bila je podijeljena na jezik, dno usne šupljine, gingivu, retromolarno područje i sluznicu obraza.

Omjer limfnih čvorova (LNR) definiran je kao omjer broja pozitivnih s ukupnim brojem prikupljenih limfnih čvorova u disektatu vrata. Vrijednost je prikazana kao postotak ili decimalan broj.

Dubina invazije tumora (DOI), pT stadij i pN stadij definirani su prema osmom izdanju TNM klasifikacije (59, 60).

Resekcijski rubovi definirani su kao udaljenost između vanjske granice tumora i zdravog resekcijskog ruba izraženog u milimetrima. Obzirom na veličinu udaljenosti skupine su podijeljene na one s negativnim (R0, > 3 mm), bliskim (R1, 1 – 3 mm) i pozitivnim (R2, < 1 mm) resekcijskim rubovima.

U pokazatelje praćenja i ishoda bolesti bili su uključeni lokalni povrat bolesti, regionalne metastaze, pojava udaljenih metastaza te pojava drugog primarnog tumora. Vrijednosti su prikazane binarno, tj. kao „da“ (događaj se pojavljuje) ili „ne“ (događaj se ne pojavljuje), tijekom perioda praćenja. Recidiv je definiran kao oblik povrata bolesti u periodu praćenja. Lokalni recidiv je definiran kao povrat bolesti unutar primarnog sijela tumora ili u području unutar 2 cm od primarnog sijela. Regionalne metastaze definirane su kao citološki ili patohistološki potvrđene metastaze u disektatu vrata oboljelih, nakon primarno provedene terapije i postavljanja sumnje u

regionalni recidiv. Iz potonje skupine isključeni su bolesnici s lokalnim recidivom jer je kod njih pojava bolesti u vratu vjerojatna metastaza lokalnog recidiva (tzv. „sijanje u vrat“), a ne recidiv regionalne bolesti. Udaljene metastaze definirane su kao izolirana diseminacija bolesti kojoj nije prethodila pojava lokalnog i/ili regionalnog recidiva.

Doživljenje bolesnika statistički je analizirano u mjesecima praćenja od trenutka postavljanja dijagnoze do datuma zadnjeg praćenja u kojem: a) bolesnik umire od osnovne bolesti ili je b) cenzuriran (zdrav, izgubljen iz praćenja ili je umro od drugog uzroka).

**Tablica 3**. Pokazatelji istraživanja.

<table>
<tr><td colspan="3">Praćeni čimbenici</td><td>Pokazatelji (čimbenici)</td></tr>
<tr><td colspan="3">I. Podatci o bolesniku</td><td>1. Dob<br>2. Spol</td></tr>
<tr><td rowspan="5">II. Podatci o bolesti</td><td colspan="2">A. Klinički podatci</td><td>3. Podlokalizacija tumora<br>4. Najveći klinički promjer tumora</td></tr>
<tr><td rowspan="4">B. Histološki podatci</td><td>a. Tumor makroskopski</td><td>5. Najveći patološki promjer</td></tr>
<tr><td>b. Histologija tumora</td><td>6. Status resekcijskog ruba<br>7. DOI<br>8. PVI / PNI<br>9. Zahvaćenost kosti<br>10. pT status</td></tr>
<tr><td>c. Histologija čvora</td><td>11. Prisutnost ENE-a<br>12. Proširenost ENE-a<br>13. Promjer čvora s ENE-om</td></tr>
<tr><td>d. Disektat vrata</td><td>14. Broj pregledanih limfnih čvorova<br>15. Broj pozitivnih limfnih čvorova<br>16. LNR<br>17. Broj čvorova s ENE-om<br>18. Najniža pozitivna regija<br>19. Broj pozitivnih regija<br>20. pN status</td></tr>
<tr><td colspan="3">III. Podatci o liječenju</td><td>21. Disekcija vrata<br>22. Adjuvantna onkološka terapija</td></tr>
<tr><td colspan="3">IV. Praćenje i ishod</td><td>23. Lokalni recidiv<br>24. Regionalne metastaze<br>25. Udaljene metastaze<br>26. Bez recidiva u periodu praćenja<br>27. Drugi primarni tumor<br>28. Ukupno doživljenje</td></tr>
</table>

### 4.2.4. *Statistička obrada podataka*

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina ± standardna devijacija u slučaju normalne distribucije ili kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) u slučaju nenormalne distribucije. Numeričke varijable uspoređene su između podskupina koristeći t-test i Mann-Whitney U test, odnosno ANOVA i Kruskal-Wallis ANOVA ovisno o normalnosti distribucije i broju podgrupa. Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak i uspoređene su koristeći Fisherov ili $\chi^2$ test. P vrijednosti $< 0,05$ smatrane su statistički značajnima.

Razdvajanje proširenosti ekstranodalnog proboja (ENE-a) na podskupine s manjom i većom proširenošću učinjeno je analizom ROC krivulje. Za utvrđivanje prognostički optimalne proširenosti ENE-a u analizu su bili uključeni svi bolesnici kojima je proboj utvrđen. Unutar promatrane skupine analizirana su diskriminatorna svojstva ENE-a u odnosu na status „živ“ ili „mrtav“ u razdoblju praćenja te je odabrana optimalna diskriminacijska vrijednost (engl. *cut-off*) ovisno o Youdenovu indeksu. Za analizu korelacije proširenosti ENE-a s numeričkim varijablama koristili su se Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije ovisno o normalnosti distribucije.

Vrijeme uzorkovanja (datum operacijskog liječenja) bilo je ishodišna točka za praćenje vremena do događaja od interesa. Događaji od interesa bili su trogodišnje i petogodišnje ukupno doživljenje (OS) te trogodišnje i petogodišnje doživljenje bez povrata bolesti (DFS). Analiza vremena do događaja od interesa temeljila se na Kaplan-Meierovoj metodi, a krivulje doživljenja uspoređene su log-rank testom te Coxovom regresijom.

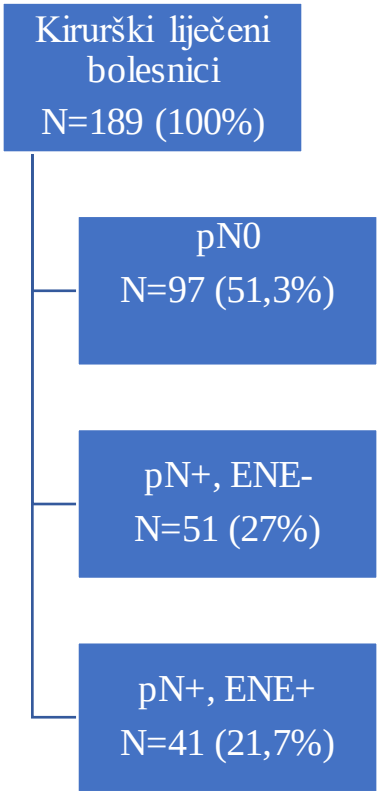
Preliminarna „*power*“ analiza temeljena na log-rank testu, pogreški tipa 1 od 0,05 te statističkoj snazi od 80% pokazala je da je potrebno uključiti barem 38 bolesnika kako bi navedena razlika u OS-u bila statistički značajna. Statistička obrada rađena je u programu MedCalc (MedCalc Statistical software, version 19.1.3., Ostend, Belgium).

# 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 189 inicijalno kirurški liječenih bolesnika s primarnim IOK-om, bez klinički dokazanih regionalnih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze. Svi ispitanici liječeni su „*commando*“ operacijom koja se sastojala od blok resekcije primarnog tumora i elektivne disekcije vrata. Patohistološka analiza prikupljenih disektata vrata pokazala je postojanje okultne regionalne metastaze kod 92 (48,7%) bolesnika. Unutar skupine oboljelih s okultnom bolešću, 41 bolesnik imao je pojavu ENE-a (21,7%; 41/189) (**slika 8**).

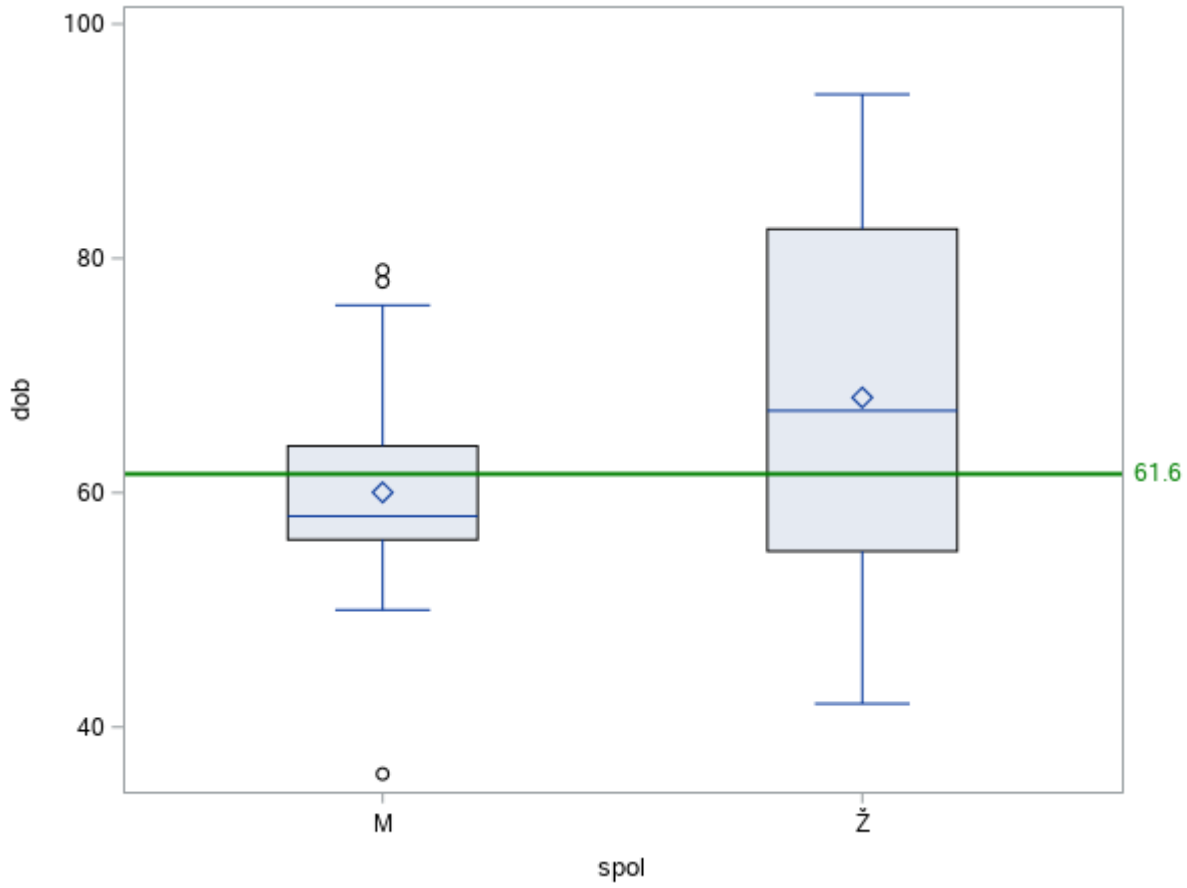
## 5.1. ***Kliničke karakteristike bolesnika***

U analiziranoj skupini (n = 41) muškarci su bilo dominantno zastupljeni spol (80,5%; 33/41). Srednja životna dob oboljelih bila je 61,6 ± 11,3 godina. Medijan dobi unutar muškog spola iznosio je 58 godina dok je kod ženskog iznosio 67 godina. Dobno-spolnu distribuciju analizirane skupine prikazuje **slika 9**. Najčešća podlokalizacija karcinoma u usnoj šupljini bila je jezik (39%). Dno usne šupljine i gingiva bili su jednako zastupljeni (svaki 22%) dok je retromolarno područje s uključenom obraznom sluznicom bila najrjeđa podlokalizacija (17%). Rani klinički T stadij tumora (cT1 - 2) bio je zastupljen kod 73,2% ispitanika.




**Slika 8**. Podjela ispitanika prema rezultatima patohistološke analize disektata vrata.

*Kratice: cN0, klinički negativan vrat; pN0, bez patohistološki dokazane metastaze; pN+, patohistološki dokazana metastaza; ENE -, čvor bez ekstranodalnog proboja; ENE +, čvor s ekstranodalnim probojem.*



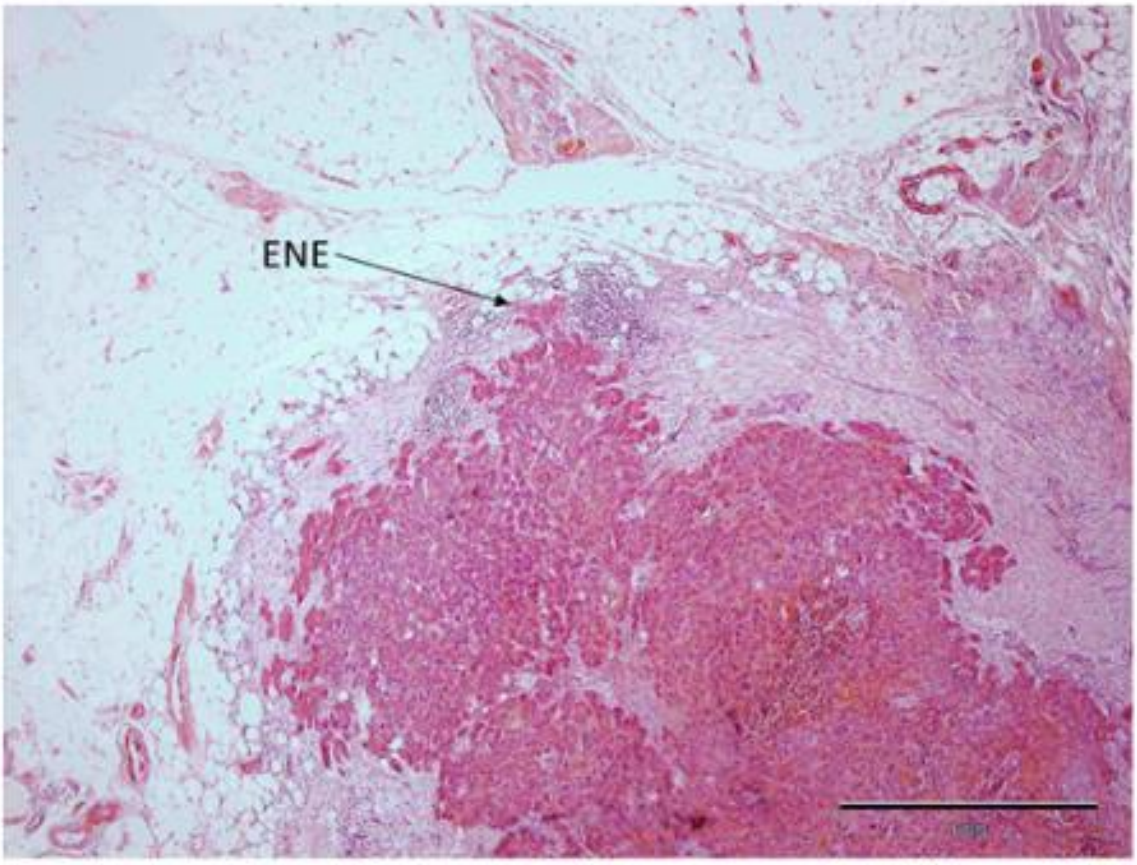

**Slika 9.** Dobno-spolna distribucija u skupini oboljelih s pojavom ekstranodalnog proboja (pN+ ENE+; N = 41). Zelena linija označuje srednju životnu dob za oba spola.

## 5.2. ***Patohistološke karakteristike tumora i regionalnih metastaza***

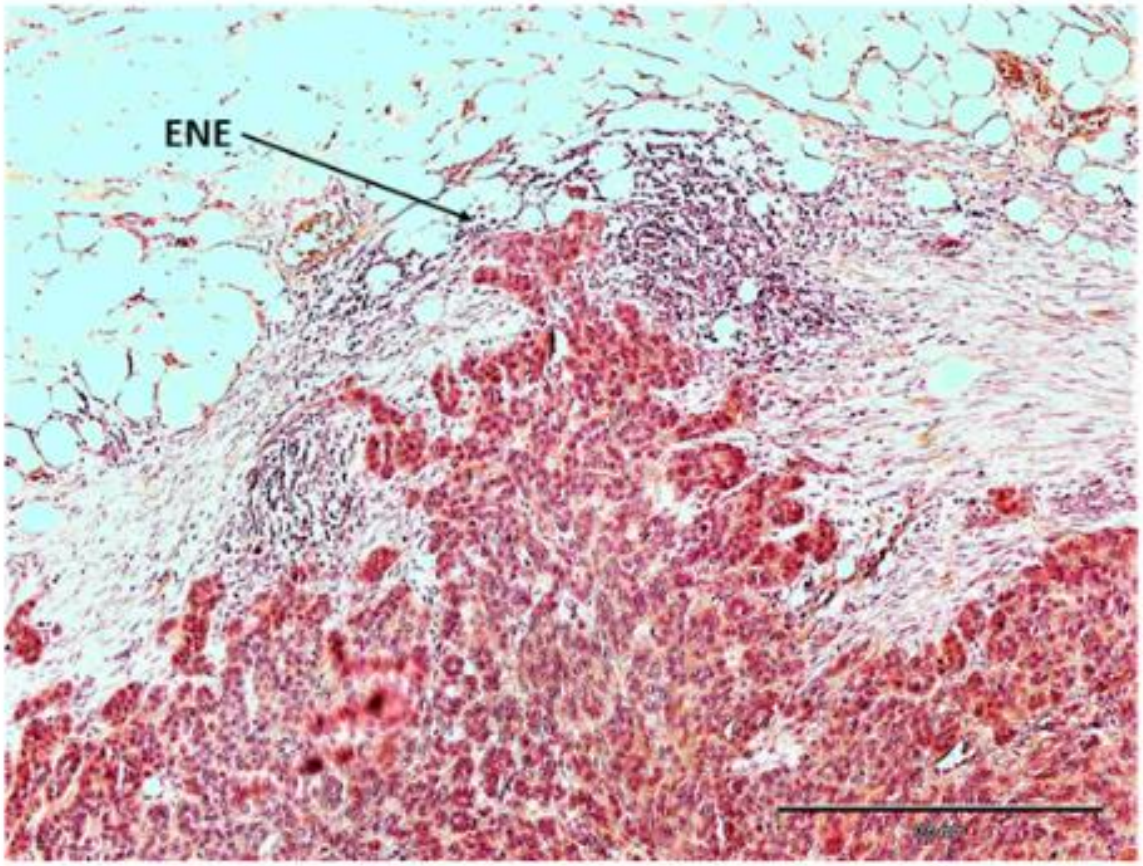
Patohistološkom analizom utvrđeni su negativni resekcijski rubovi (> 3 mm) kod 68,3% ispitanika. Ostali su imali bliske (24,4%) i pozitivne rubove (7,3%). Rani patološki stadij tumora (pT1 -2) imalo je 65,9% ispitanika. Prosječna dubina invazije (DOI) primarnog tumora iznosila je 12 mm (IQR 7 – 17 mm). Perivaskularnu i/ili perineuralnu invaziju prikazivalo je 70,7% tumora. Mandibula je bila zahvaćena primarnim tumorom kod 26,8% oboljelih (pT4a).

Elektivnim SDV-om regija I – III bilo je operirano 52,3% ispitanika dok je ostatak bio podvrgnut SDV-u regija I – IV. Određen prisutnošću ENE-a, patološki N status tumora N3b (pN3b) bio je zastupljen kod 73,2% disektata. Ostali (26,8%) su klasificirani kao pN2a. Medijan prikupljenih limfnih čvorova u disektatu iznosio je 24 (IQR 19 – 34). Medijan pozitivnih limfnih čvorova u disektatu iznosio je 2 (IQR 1 – 3). Najčešće pozitivna regija vrata bila je regija III (pozitivna kod 41,5% ispitanika). Šesnaest (39%) ispitanika imalo je metastaze u jednoj regiji vrata, a 61% (25 / 41) u više od jedne regije. Svi ispitanici s pozitivnom regijom vrata IV (11/41) imali su metastaze i u višim regijama.

Medijan proširenosti ENE-a u milimetrima iznosio je 1,6 (IQR 1 – 2 mm). Trideset i dva ispitanika (78%) imala su jedan čvor s ENE-om. Unutar ispitivane skupine nije bilo pojave više od dva čvora s ENE-om. Analiza ROC krivulje prikazala je 1,9 mm kao optimalnu diskriminacijsku vrijednost proširenosti ENE-a u odnosu na doživljenje bez povrata bolesti (DFS) i ukupno doživljenje (OS). Analizirana skupina prema proširenosti ENE-a podijeljena je na podskupinu s manjom proširenošću (≤ 1,9 mm, **slike 10 i 11**) i podskupinu s većom proširenošću (> 1,9 mm, **slika 6**). Karakteristike bolesnika i tumora u odnosu na veličinu proširenosti ENE-a prikazane su u **tablicama 4 i 5**.




**Slika 10**. Manja proširenost ekstranodalnog proboja (ENE ≤ 1,9 mm). Hemalaun-eozin; 40 x.




**Slika 11**. Manja proširenost ekstranodalnog proboja (ENE ≤ 1,9 mm). Hemalaun-eozin; 100 x.

**Tablica 4.** Karakteristike bolesnika u odnosu na veličinu proširenosti ekstranodalnog proboja.

| | **Ukupno bolesnika** | **ENE ≤ 1,9 mm** | **ENE > 1,9 mm** | **P vrijednost** |
|---|---|---|---|---|
| **ENE** | 41 | 26 | 15 | - |
| **Dob** | 61,6 ±11,3 | 63,4 ±11,4 | 58,5 ±10,8 | P=0,190 |
| **Spol** | | | | |
| **Muškarci** | 33/41 (80,5%) | 19/26 (73,1%) | 14/15 (93,3%) | P=0,220 |
| **Žene** | 8/41 (19,5%) | 7/26 (26,9%) | 1/15 (6,7%) | |

Bolesnici s većom proširenošću ENE-a imali su veću učestalost pojave perivaskularne i perineuralne invazije (PVI / PNI; P = 0,030), pozitivnog resekcijskog ruba (P = 0,049), veći broj pozitivnih limfnih čvorova (P = 0,050), veći broj pozitivnih regija vrata (P = 0,012), pozitivne niže regije vrata (P = 0,044), veću vrijednost dubine invazije (DOI; P = 0,025) i veći omjer limfnih čvorova (LNR; P = 0,043) (**Tablica 5**). Analiza nije prikazala statistički značajnu povezanost između proširenosti ENE-a s dobi i spolom, podlokalizacijom tumora u usnoj šupljini, ukupnim brojem prikupljenih limfnih čvorova (LNY), brojem limfnih čvorova s ENE-om i pT statusom tumora (P > 0,05 za navedene prognostičke čimbenike) (**Tablica 5**).

**Tablica 5**. Karakteristike tumora u odnosu na veličinu proširenosti ekstranodalnog proboja.

| | **Ukupno bolesnika** | **ENE ≤ 1,9 mm** | **ENE >1,9 mm** | **P vrijednost** |
|---|---|---|---|---|
| **Podlokalizacija tumora** | | | | |
| **Dno usne šupljine** | 9/41 (22%) | 6/26 (23,1%) | 3/15 (20%) | P=0,977 |
| **Jezik** | 16/41 (39%) | 10/26 (38,5%) | 6/15 (40%) | |
| **Obrazna sluznica i retromolarno područje** | 7/41 (17,1%) | 4/26 (15,4%) | 3/15 (20%) | |
| **Gingiva** | 9/41 (22%) | 6/26 (23,1%) | 3/15 (20%) | |
| **PNI / PVI** | | | | |
| **0** | 12/41 (29,3%) | 11/26 (42,3%) | 1/15 (6,7%) | **P=0,030*** |
| **1** | 29/41 (70,7%) | 15/26 (57,7%) | 14/15 (93,3%) | |
| **Status kirurških rubova** | | | | |
| **> 3 mm** | 28/41 (68,3%) | 20/26 (76,9%) | 8/15 (53,3%) | P=0,049* |
| **1 – 3 mm** | 10/41 (24,4%) | 6/26 (23,1%) | 4/15 (26,7%) | |
| **< 1 mm** | 3/41 (7,3%) | 0/26 (0%) | 3/15 (20%) | |
| **pT status** | | | | |
| **T1** | 6/41 (14,6%) | 4/26 (15,4%) | 2/15 (13,3%) | P=0,848 |
| **T2** | 21/41 (51,2%) | 12/26 (46,2%) | 9/15 (60%) | |
| **T3** | 3/41 (7,3%) | 2/26 (7,7%) | 1/15 (6,7%) | |
| **T4** | 11/41 (26,8%) | 8/26 (30,8%) | 3/15 (20%) | |
| **pN status** | | | | |
| **2a** | 11/41 (26,8%) | 9/26 (34,6%) | 2/15 (13,3%) | P=0,168 |
| **3b** | 30/41 (73,2%) | 17/26 (65,4%) | 13/15 (86,7%) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **DOI** | 12 IQR (7-17) | 10,5 IQR (6,3-15) | 15 IQR (10,5 - 22) | **P=0,025*** |
| **Ukupni broj limfnih čvorova** | 24 IQR (19-34) | 25 IQR (19 - 37) | 20 IQR (16 - 31) | P=0,316 |
| **nN+** | 2 IQR (1 - 3) | 2 IQR (1 - 3) | 3 IQR (2 - 4) | **P=0,050*** |
| **LNR** | 0,11 IQR (0,05 – 0,16) | 0,09 IQR (0,04 – 0,14) | 0,14 IQR (0,09 – 0,23) | **P=0,043*** |
| **Najniža pozitivna regija**<br>**1**<br>**2**<br>**3**<br>**4** | <br>5/41 (12,2%)<br>8/41 (19,5%)<br>17/41 (41,5%)<br>11/41 (26,8%) | <br>4/26 (15,4%)<br>6/26 (23,1%)<br>13/26 (50%)<br>3/26 (11,5%) | <br>1/15 (6,7%)<br>2/15 (13,3%)<br>4/15 (26,7%)<br>8/15 (53,3%) | **P=0,044*** |
| **nRV+** | 2 IQR (1 - 3) | 1 IQR (1 - 2) | 2 IQR (2 - 3) | **P=0,012*** |
| **ENE** | 1,6 IQR (1 - 2) | 1 IQR (0,7–1,5) | 2,5 IQR (2–3,3) | **P<0,001*** |
| **nENE**<br>**1**<br>**> 1** | <br>32/41 (78%)<br>9/41 (22%) | <br>21/26 (80,8%)<br>5/26 (19,2%) | <br>11/15 (73,3%)<br>4/15 (26,7%) | P=0,701 |

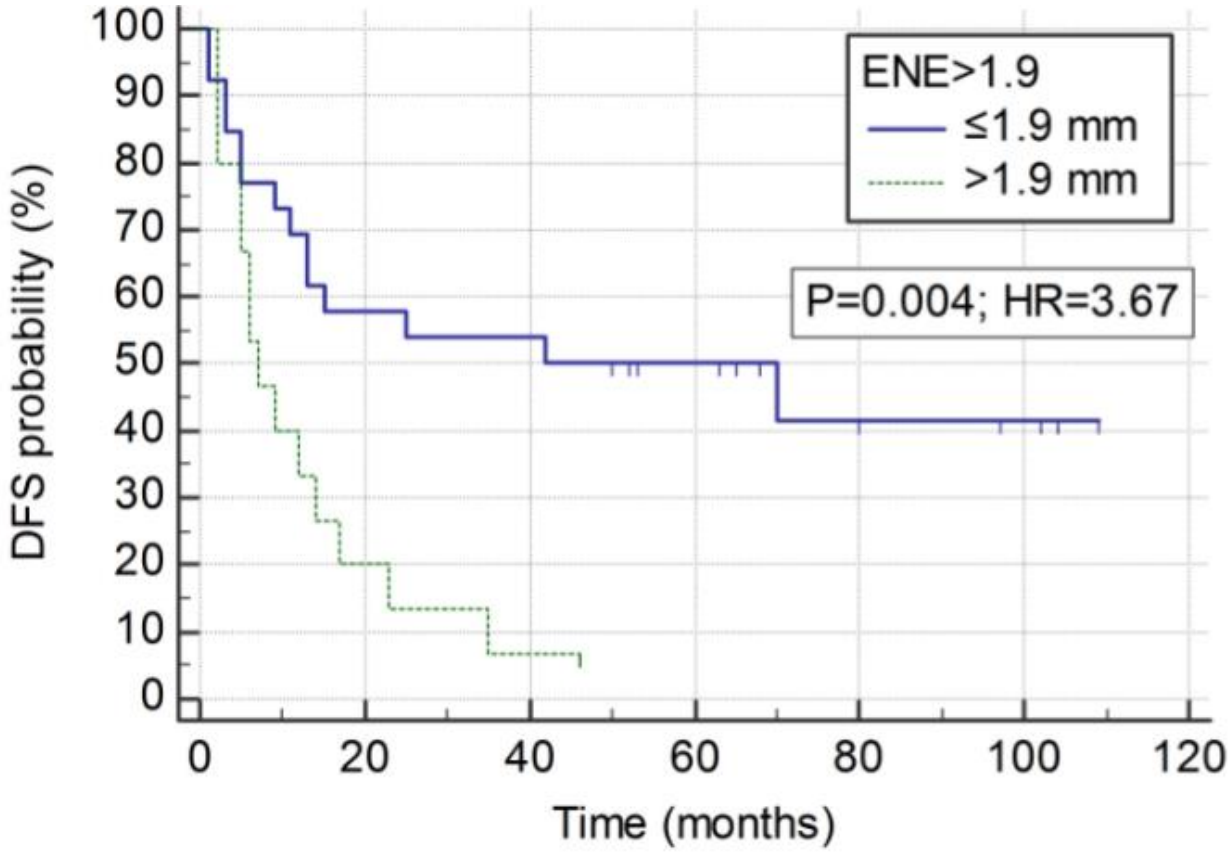
*Kratice: PNI/PVI, perineuralna i perivaskularna invazija; DOI, dubina invazije; LNR, omjer limfnih čvorova; nN+, broj pozitivnih limfnih čvorova; nRV+, broj pozitivnih regija vrata; nENE, broj čvorova s ekstranodalnim probojem.*

** Statistički značajni (P <0,05)*

## 5.3. ***Doživljenje bolesnika***

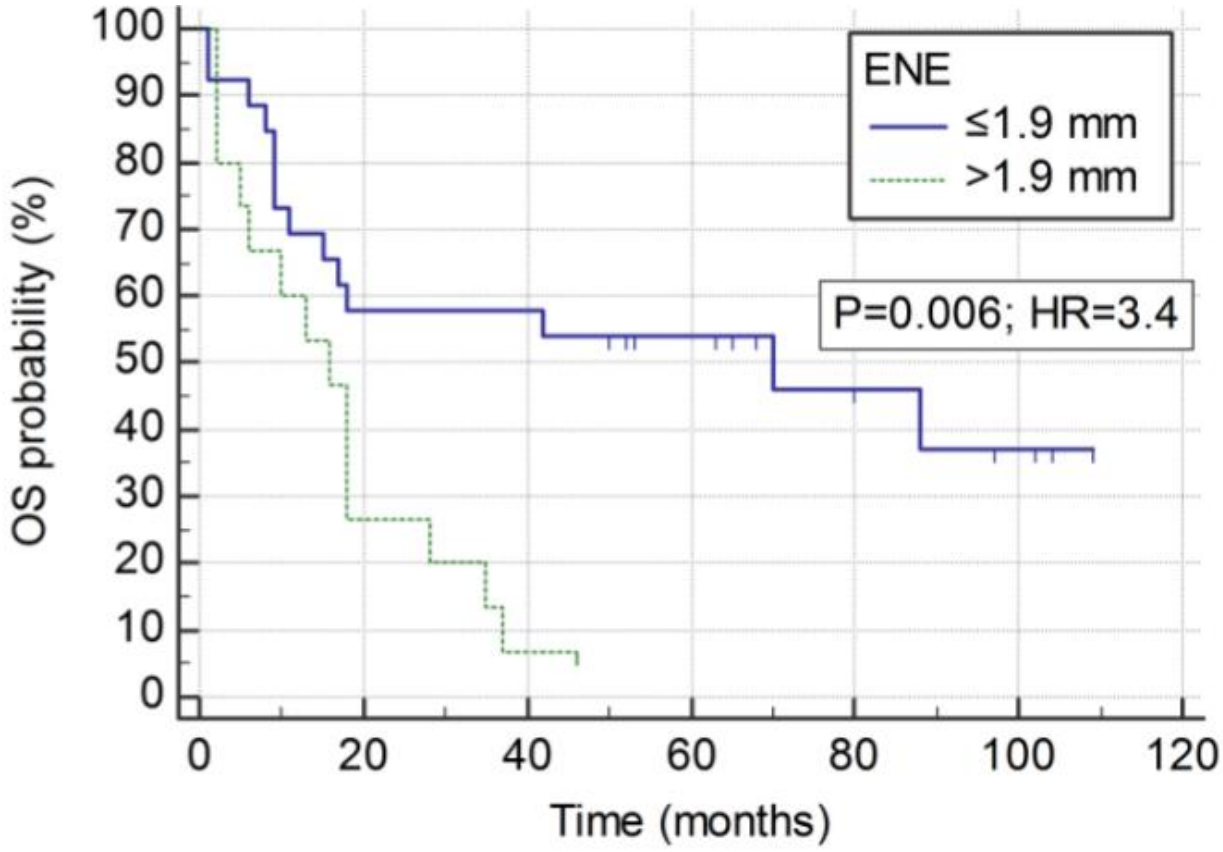
Medijan praćenja promatrane skupine iznosio je 68 mjeseci. Ukupno 17 bolesnika imalo je povrat bolesti u razdoblju praćenja (12 bolesnika imalo je lokoregionalni povrat, četiri bolesnika udaljene metastaze, a jedan bolesnik lokoregionalni povrat i udaljenu metastazu), uključujući i dvoje bolesnika s povratom za vrijeme adjuvantnog onkološkog liječenja. Četiri bolesnika u razdoblju praćenja razvili su drugi primarni tumor (svi metakroni, dva karcinoma pluća, jedan bubrega i jedan debelog crijeva). Ukupno je umrlo 28 bolesnika. Od bolesnika s povratom bolesti umrlo je njih 16 (57%). Jedan bolesnik s lokoregionalnim povratom preživio je nakon „*salvage*“ operacije povrata i u redovitom je praćenju.

Medijan DFS-a za skupinu bolesnika s ENE-om iznosio je 14 mjeseci uz stope trogodišnjeg i petogodišnjeg DFS-a od 36,6%, odnosno 34,1%. Status proširenosti ENE-a bio je statistički značajno povezan s manjom stopom DFS-a (P = 0,004; HR = 3,67) u univarijatnoj analizi (**slika 12**). Medijan DFS-a za podskupinu s manjom proširenošću ENE-a (≤ 1,9 mm) iznosio je 55 mjeseci dok je za podskupinu s većom proširenošću (> 1,9 mm) iznosio sedam mjeseci. Podskupina s manjom proširenošću ENE-a imala je stopu trogodišnjeg i petogodišnjeg DFS-a od 53,8%, odnosno 50%. Podskupina s većom proširenošću ENE-a imala je stopu trogodišnjeg i petogodišnjeg DFS-a od 6,7%.




**Slika 12**. Kaplan-Meierova krivulja doživljenja bez povrata bolesti (DFS) u odnosu na graničnu proširenost ekstranodalnog proboja (ENE).

Medijan OS-a za skupinu bolesnika s ENE-om iznosio je 18 mjeseci uz stope trogodišnjeg i petogodišnjeg OS-a od 41,5%, odnosno 36,6%. Status proširenosti ENE-a bio je statistički značajno povezan s manjom stopom OS-a (P = 0,006; HR = 3,4) u univarijatnoj analizi (**slika 13**). Medijan OS-a za podskupinu s manjom proširenošću ENE-a iznosio je 70 mjeseci dok je za podskupinu s većom proširenošću iznosio 16 mjeseci. Podskupina s manjom proširenošću ENE-a imala je stope trogodišnjeg i petogodišnjeg OS-a od 57,7%, odnosno 53,8%. Podskupina s većom proširenošću ENE-a imala je stope trogodišnjeg i petogodišnjeg OS-a od 13,3%, odnosno 6,7%.

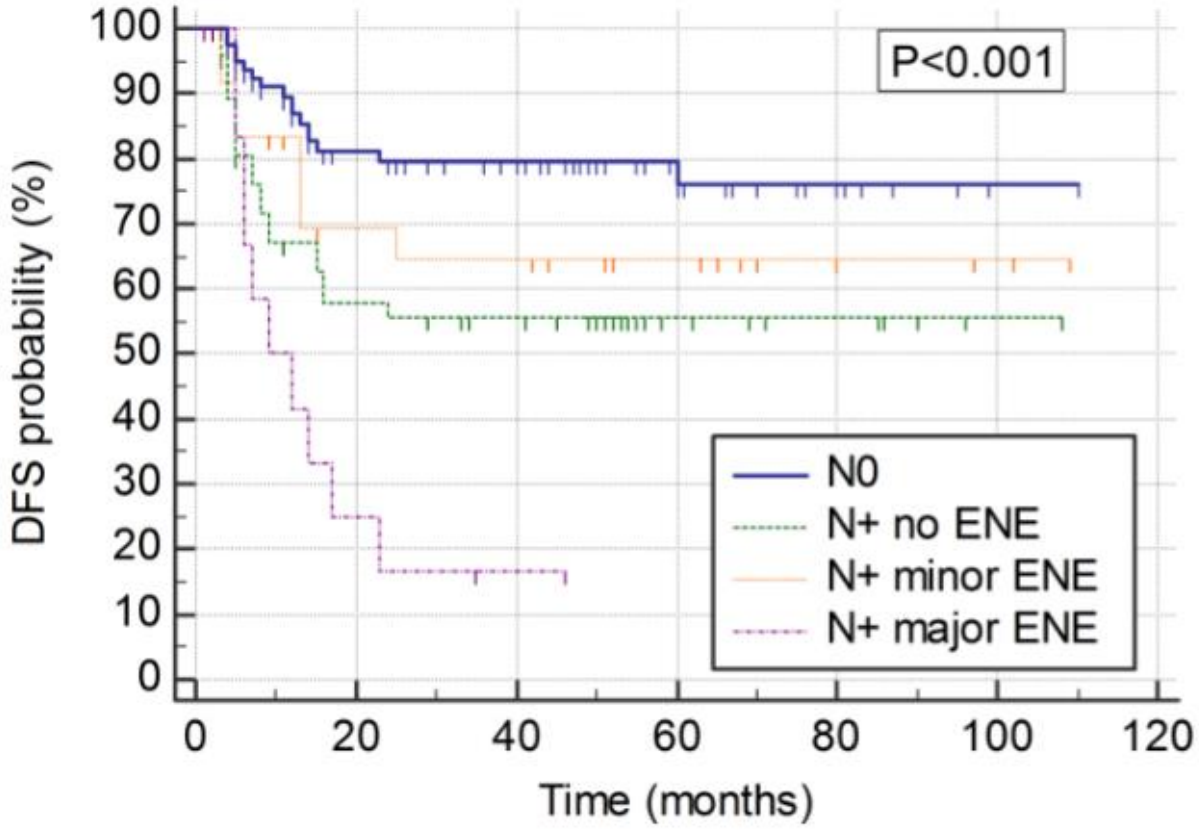



**Slika 13**. Kaplan-Meiereova krivulja ukupnog doživljenja (OS) u odnosu na graničnu proširenost ekstranodalnog proboja (ENE).

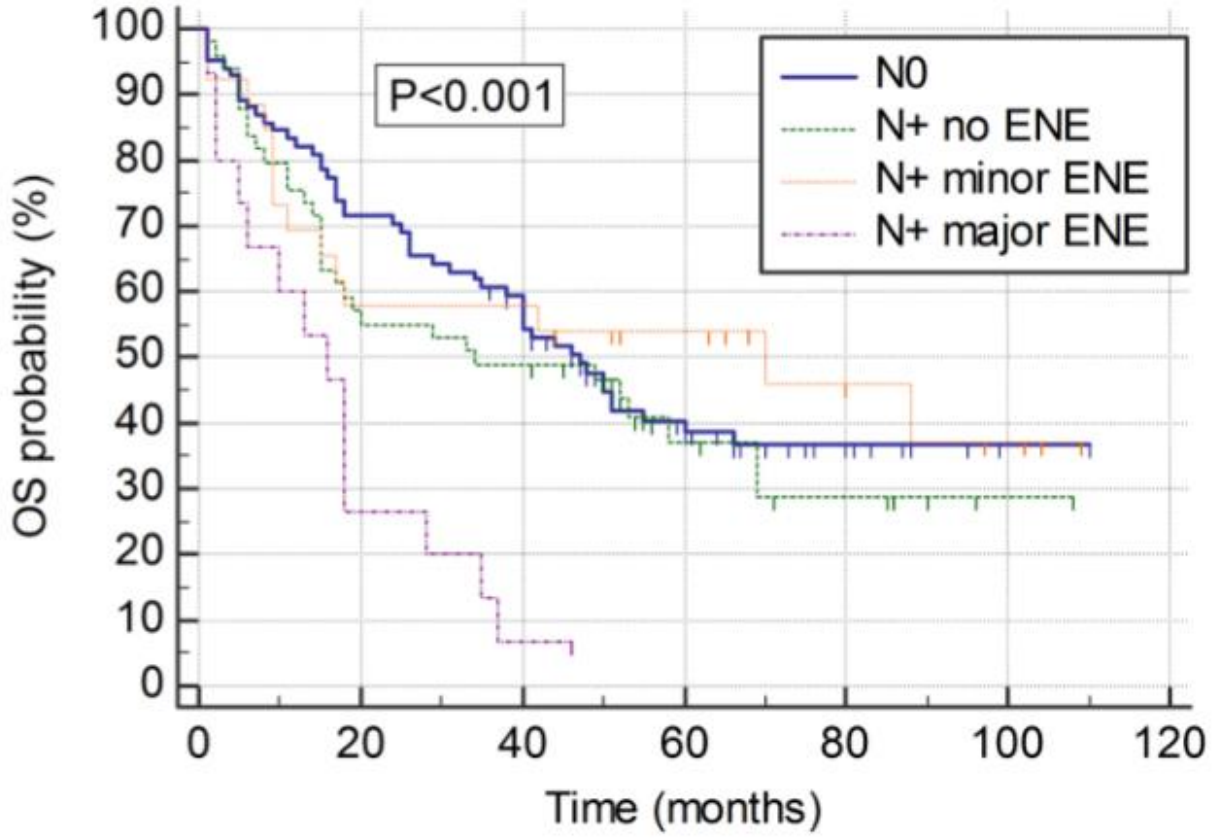
Negativan utjecaj veće proširenosti ENE-a na DFS i OS ostao je statistički značajan u multivarijatnoj analizi izvršenoj Coxovom regresijom uzimajući u obzir druge prognostičke čimbenike (pT, pN, DOI, LNR, broj pozitivnih regija vrata, dob i spol). Pojava ENE-a ostala je statistički značajna za DFS (ENE > 1,9 mm P = 0,014, HR = 3,46, 95% CI 1,29 – 9,27; pN2a P = 0,038, HR = 0,2; 95% CI 0,04 – 0,91; dob P = 0,154, HR = 1,04; 95% CI 0,98 – 1,09) i OS (ENE > 1,9 mm P = 0,008, HR = 4,61; 95% CI 1,49 – 14,2; pN2a P = 0,106, HR = 0,29; 95% CI 0,06 –

1,3; pT P = 0,071, HR = 0,37; 95% CI 0,13 – 1,09; dob P = 0,059, HR =1,05; 95% CI 0,99 – 1,11).

Prilikom usporedbe podskupina ispitanika s pojavom veće i manje proširenosti ENE-a s podskupinom oboljelih bez regionalne metastaze (pN0) i podskupinom s regionalnom metastazom bez pojave ENE-a (pN+ ENE-), podskupina s većom proširenošću ENE-a imala je statistički značajno manju stopu trogodišnjeg DFS-a (P < 0,025 za obje podskupine). Podskupina s manjom proširenošću ENE-a nije se statistički značajno razlikovala od pN0 i pN+ ENE- podskupina (P > 0,05 za obje podskupine) (**slika 14**). Slično, podskupina s većom proširenošću ENE-a imala je statistički značajno niže stope trogodišnjeg OS-a u usporedbi s pN0 i pN+ ENE-podskupinama (P < 0,003 za obje podskupine) dok je podskupina s manjom proširenošću ENE-a imala usporedivu krivulju trogodišnjeg OS-a s pN0 i pN+ ENE-podskupinama (P > 0,05 za obje podskupine) (**slika 15)**.




**Slika 14**. Kaplan-Meierova krivulja doživljenja bez povrata bolesti (DFS) stratificirana prema patološkom statusu limfnoga čvora.




**Slika 15**. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog doživljenja (OS) stratificirana prema patološkom statusu limfnoga čvora.

# 6. RASPRAVA

Karcinom usne šupljine (IOK) najčešći je karcinom glave i vrata, a zbog visoke stope smrtnosti i malignog potencijala predstavlja globalni problem (5, 6). Liječenje IOK-a najčešće se temelji na kirurškoj resekciji primarnog tumora, disekciji vrata i adjuvantnom onkološkom liječenju radioterapijom ili kemoradioterapijom, ovisno o patohistološkoj prisutnosti negativnih prognostičkih čimbenika (2, 4). Unatoč napretcima u dijagnostici i liječenju (multimodalna terapija), stope doživljenja kod IOK-a i dalje su niske (10, 12). Slijedom navedenog, potreban je pronalazak specifičnijih prognostičkih čimbenika ishoda kako bi klasifikacija bolesti bila objektivnija (245, 246). Podjela oboljelih prema riziku povrata bolesti i smrti omogućuje usmjerenije i specifičnije liječenje što, u konačnici, utječe na povećanje stopa doživljenja. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti prognostički značaj proširenosti ENE-a na ishode oboljelih od IOK-a.

Prema rezultatima ovog istraživanja, srednja životna dob ispitanika iznosila je 61,6 godina, a žene su bile četiri puta rjeđe zastupljen spol (19,5%, 8/41). Slične rezultate dobno-spolne distribucije pokazuju i druge studije (107-111). Ovo istraživanje nije povezalo dob i spol s pojavom okultnih regionalnih metastaza i doživljenjem oboljelih što navode i drugi autori (247-249). Kada je riječ o korelaciji dobi i prognoze oboljelih s IOK-om bez okultnih regionalnih metastaza, literaturni navodi se razlikuju. Dok većina autora navodi lošiju prognozu u starijih bolesnika (179, 250, 251), ostali ne potvrđuju korelaciju dobi i ishoda oboljelih (105-109, 249). Lee i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 4 345 oboljelih od karcinoma gingive, utvrdili povezanost starije životne dobi s nižim stopama OS-a i DSS-a (179). S druge strane, Clarke i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 2 305 oboljelih od IOK-a, dokazali da

ispitanici mlađi od 40 godina imaju 10% više stope doživljenja u odnosu na stariju populaciju (112). Garavello i sur. uspoređivali su oboljele od karcinoma jezika mlađe od 40 godina s oboljelima starijima od 40 godina (kontrole) uparenima prema dijagnozi, spolu i TNM stadiju (249). Dokazali su da je mlađa životna dob (< 40 godina) neovisan prognostički čimbenik koji utječe na manje stope ukupnog doživljenja oboljelih.

Najčešća podlokalizacija IOK-a u ovom istraživanju bila je jezik (39%), a podlokalizacija tumora nije se pokazala značajnim čimbenikom pojave okultnih metastaza i smanjenja ukupnog doživljenja oboljelih. Nedavno istraživanje Farhooda i sur. na seriji od 20 647 ispitanika pokazalo je da su dno usne šupljine (34,4%) i jezik (34,3%) najčešće podlokalizacije IOK-a (252). Najrjeđe podlokalizacije u njihovoj studiji bili su sluznica obraza (7%) i retromolarno područje (7,4%) što je jednako našim rezultatima. Njihova studija pokazala je da bolesnici s karcinomom jezika imaju više stope mortaliteta u usporedbi s ostalim podlokalizacijama (dno usne šupljine, gingiva, retromolarno područje). Prema pojedinim literaturnim navodima, podlokalizacija jezika povezuje se s lošijom prognozom zbog češće pojave regionalnih metastaza u usporedbi s drugim podlokalizacijama (250, 253). Kao potencijalni uzroci lošije prognoze karcinoma jezika navode se razvijenija mreža limfnih putova i mogućnost izravne drenaže u niže regije vrata što rezultira preskačućim (engl. *skip*) i obostranim metastazama (120, 250). Zanimljivo je istaknuti da su Saba i sur. u svojoj studiji od 50 102 ispitanika utvrdili trend povećanja incidencije podlokalizacije jezika u ženskom spolu (251). Njihova studija obuhvatila je i podlokalizaciju stražnje trećine jezika koja prema aktualnom izdanju TNM klasifikacije tumora ne pripada IOK-u.

Dubina invazije (DOI) uvrštena je u aktualno izdanje TNM klasifikacije kao čimbenik koji određuje T stadij tumora (60). Ovo istraživanje potvrdilo je korelaciju DOI-a i doživljenja

oboljelih od IOK-a. Iako je DOI prognostički čimbenik koji se u kliničkoj praksi koristi od 2017. godine, već od ranije poznata je njegova prognostička vrijednost kod oboljelih od IOK-a (130-137). Caldeira i sur. su u metaanalizi koja je uključila 27 studija i ukupno 2 404 oboljelih od ranog stadija IOK-a potvrdili povezanost DOI-a s pojavom regionalnih metastaza, povratom bolesti i ukupnim doživljenjem (130). S druge strane, Kozak i sur. su na kohorti od 560 oboljelih s ranim stadijem IOK-a pokazali kako DOI ≥ 4 milimetra u odsutnosti drugih prognostičkih čimbenika ne utječe na povećanje rizika lokoregionalnog povrata bolesti i udaljenih metastaza (134). Ipak, rezultati njihove studije potvrdili su da je DOI negativan prognostički čimbenik DSS-a i OS-a za rani stadij IOK-a. Zanimljivo je spomenuti kako se zbog korelacije DOI-a s doživljenjem oboljelih od IOK-a postavlja kliničko pitanje o mogućnosti upotrebe viših vrijednosti DOI-a kao indikacije za liječenje adjuvantnom radioterapijom (136, 137). Ebrahimi i sur. su u međunarodnoj suradničkoj studiji koja je uključila 1 409 bolesnika s IOK-om manjim od četiri centimetra dokazali kako DOI, čak i u slučaju odsutnosti drugih prognostičkih čimbenika, ne može indicirati liječenje adjuvantnom radioterapijom (136).

Iako je prema aktualnoj TNM klasifikaciji DOI prognostički čimbenik koji određuje T stadij tumora, ovo istraživanje nije utvrdilo korelaciju patološkog T stadija i doživljenja oboljelih. Ipak, većina autora u svojim studijama potvrđuje korelaciju T stadija i doživljenja bolesnika s IOK-om, uz napomenu da je u pojedinim studijama T stadiji tumora određivan prema ranijoj TNM klasifikaciji tumora (254-257). Navedeno sugerira višu prognostičku vrijednost DOI-a u usporedbi s T stadijem tumora prethodnih klasifikacija što su potvrdili i drugi autori (61, 62).

Ovo istraživanje utvrdilo je korelaciju perivaskularne i perineuralne invazije (PVI / PNI) s doživljenjem oboljelih od IOK-a s klinički negativnim vratom što je u skladu s većinom literature

(258-263). Yeh i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 253 bolesnika s ranim T stadijem IOK-a bez dokazanih regionalnih metastaza, utvrdili negativnu prediktivnu vrijednost od 85,5% za pojavu PVI / PNI-a (206). Prema rezultatima njihove studije, negativan status PVI / PNI-a može služiti kao indikacija za opservaciju vrata (umjesto elektivne disekcije) jer se time postiže smanjenje prekomjernog liječenja (engl. *overtreatment*) (54,2% naspram 20,2%), uz minimalnu mogućnost nedovoljnog liječenja (engl. *undertreatment*) (6,3% naspram 9,9%). Chinn i sur. su na kohorti od 88 ispitanika dokazali da je PNI neovisan prognostički faktor nižeg doživljenja oboljelih od IOK-a s klinički negativnim vratom (264). Prema rezultatima njihove studije, i uz odsutnost ostalih negativnih prognostičkih čimbenika, bolesnici s PNI-om imaju manju učestalost lokoregionalnog povrata bolesti ukoliko se adjuvantno liječe radioterapijom. S druge strane, Chatzistefanou i sur. u svojoj studiji navode kako adjuvantno liječenje radioterapijom kod oboljelih s PNI-om ne utječe na povećavanje stopa doživljenja (258). Ipak, potvrđuju kako je PNI negativan prognostički čimbenik doživljenja oboljelih te da korelira s metastatskim potencijalom tumora i povratom bolesti. Utjecaj PNI-a na pojavu regionalnih metastaza objavili su i drugi autori (265, 266). Što se tiče PVI-a kao samostalnog prognostičkog čimbenika, recentna metaanaliza Huanga i sur., koja je uključila 36 studija i ukupno 17 109 ispitanika, potvrdila je korelaciju PVI-a s pojavom regionalne bolesti i manjim stopama doživljenja kod oboljelih od IOK-a (267).

Prema rezultatima ovog istraživanja dokazana je korelacija statusa kirurških rubova i doživljenja oboljelih od IOK-a s okultnom regionalnom bolešću. S druge strane, studije Ganlyja i sur. i Bittara i sur., koje su također analizirale oboljele od IOK-a s klinički negativnim vratom, nisu utvrdile korelaciju kirurških rubova i doživljenja oboljelih (250, 268). Studije u literaturi koje istražuju prognostički značaj statusa kirurških rubova većinom nisu ograničene na IOK s

okultnom regionalnom bolešću, a rezultati dominantno govore u prilog korelaciji statusa kirurških rubova i doživljenja oboljelih (267-268). Prema rezultatima nedavno objavljene metaanalize Bulbula i sur., oboljeli s R1 statusom kirurških rubova imaju manje stope DFS-a u usporedbi s R0 skupinom (HR = 3,795, P < 0,001) (268). S druge strane, postoje studije koje nisu dokazale prognostičku vrijednost statusa kirurških rubova za povrat bolesti i doživljenje oboljelih od IOK-a (269, 270). Dik i sur. u svojoj retrospektivnoj studiji koja je uključila 200 ispitanika s ranim stadijem IOK-a, utvrdili su podjednake vrijednosti OS-a i DSS-a za sve podskupine statusa kirurških rubova (269). Prema rezultatima njihove studije, bez obzira na 11% ispitanika s pozitivnim i 63% ispitanika s bliskim kirurškim rubovima, stopa lokoregionalnog povrata bolesti iznosila je 4,5% unutar kompletne kohorte. Ch'ng i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 144 bolesnika s IOK-om, utvrdili da kirurško liječenje bez adjuvantne terapije za podskupinu oboljelih s bliskim rubovima i bez prisutnosti ostalih negativnih prognostičkih čimbenika daje prihvatljive stope DSS-a (271). Što se tiče čimbenika tumora i čimbenika bolesnika koji utječu na pojavu pozitivnih rubova, Luryi i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 20 602 ispitanika s ranim stadijem IOK-a, utvrdili korelaciju pozitivnih rubova sa stadijem, gradusom i podlokalizacijom tumora te liječenjem u sveučilišnoj ustanovi i njezinim zemljopisnim smještajem (200). Posljednje navedeno sugerira povezanost pozitivnih kirurških rubova s kvalitetom pružene medicinske skrbi i nužnost liječenja oboljelih u specijaliziranim ustanovama za liječenje IOK-a.

Od ukupnog broja analiziranih elektivnih disektata vrata, patohistološka analiza potvrdila je okultne regionalne metastaze kod 48,7% (92/189) oboljelih od IOK-a. Sličan postotak okultnih metastaza, a koji se može tumačiti i kao postojanje regionalne bolesti kod svakog drugog oboljelog s klinički negativnim vratom, objavili su i drugi autori (79, 182, 250). Manji postotci

okultnih metastaza (< 30%) zabilježeni su kod autora čije studije dominantno karakterizira uključivanje ranog kliničkog T stadija (cT1–2) IOK-a (150, 272, 273). Za razliku od navedenih, ovo istraživanje uključilo je sve kliničke T stadije tumora (cT1 - 4) pa je postotak okultnih metastaza viši od 30% očekivan. Trenutno se u literaturi ne mogu pronaći studije koje bi navodile visoke postotke (> 60%) okultnih metastaza za IOK. Nepostojanje takvih literaturnih navoda razumljivo je iz razloga što bi autori time mogli kompromitirati rezultate vlastitog rada, čak i u slučaju uključivanja svih kliničkih T stadija bolesti. Zanimljivo je spomenuti da su Suton i sur. u svojoj studiji, koja je uključila bolesnike sa stadijem cT1-3 liječene elektivnom disekcijom vrata, imali 46,3% oboljelih s okultnim metastazama (79). Ta studija bila je provedena u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta u ranijem vremenskom razdoblju (2003 – 2008. godina) u usporedbi s ovim istraživanjem, a podjednaki postotci okultnih metastaza mogu se interpretirati kao višegodišnja klinička konzistentnost u dijagnostici i liječenju IOK-a unutar Klinike.

Prema rezultatima objavljenih studija, omjer limfnih čvorova (LNR) predstavlja prognostički značajan čimbenik doživljenja u IOK-u na način da su više vrijednosti LNR-a povezane s manjim stopama DFS-a i OS-a (274-277). Ovo istraživanje utvrdilo je korelaciju LNR-a i doživljenja oboljelih s okultnim IOK-om pri graničnoj vrijednosti 11%. Granične vrijednosti LNR-a (engl. *cut-off*) mogu biti različite, a ovisno o pojedinim autorima iznose od 4,8% do 16% (277). Huang i sur. su u metaanalizi, koja je uključila 19 studija i ukupno 14 254 ispitanika, pokazali da su više vrijednosti LNR-a povezane s manjim stopama OS-a (A = HR 1,902; 95%CI: 1,453-2,488, B = HR 2,76; 95%CI: 2,13-3,59), DFS-a (A = HR 2,27; 95%CI: 1,74-2,96; B = HR 2,01; 95%CI: 1,44-2,82) i DSS-a (A = HR 1,728; 95%CI: 1,159-2,579; B = HR 2,83; 95%CI: 1,8-4,44) (276). Prema aktualnoj TNM klasifikaciji tumora, LNR nije čimbenik koji određuje N stadij tumora. Međutim, sve više autora sugerira njegovu implementaciju u

buduće klasifikacije zbog statistički značajnije prognostičke vrijednosti u odnosu na aktualne kriterije (276, 277). S druge strane, postoje studije koje nisu dokazale prognostičku vrijednost LNR-a za oboljele od karcinoma glave i vrata (278, 279). De Ridder i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 176 ispitanika s karcinomom glave i vrata, utvrdili da je broj pozitivnih čvorova pouzdaniji prognostički čimbenik OS-a u odnosu na LNR (278). Marres i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 522 oboljelih od karcinoma glave i vrata, nakon patohistološke reevaluacije disektata vrata, utvrdili značajno povećanje ukupnog broja prikupljenih čvorova i posljedično niže vrijednosti LNR-a (279). Prema rezultatima njihove studije, vrijednost LNR-a treba se promatrati kritički jer je ovisna o kirurškim i patohistološkim protokolima prikupljanja limfnih čvorova.

Omjer limfnih čvorova (LNR) prema definiciji ovisi o ukupnom broju prikupljenih čvorova u disektatu vrata (LNY; engl. *lymph node yield*). Upravo LNY pojedini autori navode ne samo kao pokazatelja kvalitete izvršenog kirurškog zahvata, već i prognostičkog čimbenika ishoda oboljelih od IOK-a (280-283). Ova studija potvrdila je korelaciju LNY-a i doživljenja oboljelih s okultnim IOK-om. Zenga i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 3 384 oboljelih od IOK-a liječenih elektivnom disekcijom vrata, utvrdili značajnu povezanost viših stopa doživljenja oboljelih s ranim stadijem bolesti s većim brojem prikupljenih čvorova u disektatu (LNY > 18) (280). Lemieux i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 4 341 bolesnika s klinički negativnim vratom, utvrdili značajnu povezanost LNY-a s više od 22 limfna čvora s OS-om oboljelih od IOK-a (22-35 čvorova: [HR] = 0,854, P = 0,031; 36-98 čvorova: HR = 0,827, P = 0,010) (281). Prema rezultatima njihove studije, svaki dodatno prikupljen limfni čvor povećava stopu doživljenja oboljelih (HR = 0,995, P = 0,022). S druge strane, Lee i sur. u studiji kojoj je cilj bio istražiti različite sustave bodovanja limfnih čvorova u odnosu na prognozu,

a koja je uključila 3 958 ispitanika, nisu utvrdili prognostički značaj LNY-a uspoređujući ga s ostalim sustavima na multivarijatnoj analizi (284). Prema rezultatima njihove studije, sustav bodovanja LODDS (engl. *log odds of positive nodes*) ima najvišu vrijednost diskriminacije rizika i prognoze oboljelih od IOK-a.

Ovo istraživanje potvrdilo je korelaciju ukupnog broja metastatskih limfnih čvorova s doživljenjem oboljelih što je u skladu s literaturom (176, 184, 278, 285). Ho i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 14 554 ispitanika s IOK-om, analizirajući različite osobine regionalnih metastaza, utvrdili da je ukupan broj metastatskih limfnih čvorova ključan prognostički čimbenik mortaliteta te da je potrebna njegova inkorporacija u buduća izdanja TNM klasifikacije tumora (285). Štoviše, pojedini autori objavili su kako je ukupan broj metastatskih limfnih čvorova superioran trenutnim prognostičkim čimbenicima uključenima u N stadij klasifikacije tumora (176, 184). Roberts i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 12 437 ispitanika s IOK-om, ustanovili da je broj metastatskih limfnih čvorova prognostički superioran N stadiju TNM klasifikacije (184). Valja istaknuti kako su autori u navedenoj studiji utvrdili i kako je broj metastatskih čvorova prognostički superioran LNR-u. De Ridder i sur. u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 176 ispitanika oboljelih od IOK-a, također su ustanovili veći prognostički potencijal ukupnog broja metastatskih limfnih čvorova u odnosu na LNR (278).

Obrasci metastaziranja IOK-a u limfne čvorove vrata dobro su istraženi, a najzahvaćenije regije vrata su I, II i III (93, 243, 286). Roy i sur. su u retrospektivnoj analizi, koja je uključila 1 004 ispitanika s IOK-om, utvrdili da su regije vrata I, II i III najčešće zahvaćene metastazama dok je učestalost metastaza u regijama IV i V iznosila 3% odnosno 1% (93). Prema podatcima iz literature, metastaze u nižim regijama vrata negativan su prognostički čimbenik doživljenja

oboljelih (93, 286). Ovo istraživanje potvrdilo je korelaciju doživljenja oboljelih s okultnim regionalnim metastazama i najniže pozitivne regije vrata.

Elektivnim SDV-om regija I – IV liječeno je 57,7% oboljelih, a patohistološka analiza nije potvrdila niti jedan slučaj preskačućih (engl. *skip*) metastaza u regiju IV. U kirurgiji glave i vrata podijeljena su mišljenja oko potrebe uključivanja regije IV u elektivnu disekciju vrata kod oboljelih od IOK-a (92, 121, 287, 288). Prema rezultatima metaanalize Warshavskyja i sur., koja je uključila 11 retrospektivnih studija i dva prospektivna randomizirana klinička istraživanja, regija IV ne treba biti uključena u elektivnu disekciju vrata zbog niske vjerojatnosti okultnih metastaza (prema modelu fiksnih učinaka 2,53%). Učestalost preskačućih metastaza u njihovoj studiji kretala se od 0 do 5,50% s modelom fiksnog učinka od 0,50% (95% CI, 0,09%-1,11%). Prema rezultatima njihove metaanalize, učestalost preskačućih metastaza u regiju IV nije značajnije rasla u slučajevima zahvaćenosti viših regija vrata, a na pojavnost nisu utjecali ni TNM stadij bolesti niti podlokalizacija tumora. S druge strane, pojedini autori smatraju nužnim uključivanje regije IV u elektivnu disekciju vrata kod oboljelih od IOK-a (121, 287, 288).

U ovom istraživanju zastupljenost ENE-a u skupini bolesnika liječenih elektivnom disekcijom vrata (cN0) iznosila je 21,7% (41/189). Unutar skupine oboljelih s okultnom bolešću (pN+), 44,6% bolesnika imalo je pojavu proboja (41/92). Obzirom da je riječ o postotku ENE-a u elektivnim disektatima vrata, literaturni navodi o njegovoj učestalosti u okultnom vratu su rijetki. Ganly i sur. su u retrospektivnoj studiji koja je uključila 216 bolesnika s ranim kliničkim T stadijem karcinoma jezika (cT1-2) liječenih elektivnom disekcijom vrata, utvrdili ENE kod 42% ispitanika (250). Udio okultnih metastaza u njihovoj studiji iznosio je 50,9%. Suton i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je uključila 61 bolesnika s kliničkim stadijem IOK-a T1-3 liječenih

elektivnom disekcijom vrata, utvrdili okultnu regionalnu metastazu kod 42,6% ispitanika (143). Prema rezultatima njihove studije učestalost ENE-a iznosila je 22,9%. Bittar i sur. su u retrospektivnoj slučaj-kontrola studiji, koja je uključila 157 oboljelih od IOK-a s klinički negativnim vratom, utvrdili postojanje okultne regionalne metastaze kod 19,1% ispitanika (268). Njihova studija uključila je bolesnike liječene elektivnim SDV-om regija I – III, a nedostatci studije su nejasno definirani kriteriji uključivanja ispitanika kao i nekorištenje TNM klasifikacije tumora.

Pojava ENE-a kod oboljelih od IOK-a važan je prognostički čimbenik doživljenja (66, 143, 186, 187, 192-197). Osim utjecaja na smanjenje stopa ukupnog OS-a i DFS-a, ENE predstavlja važan čimbenik koji utječe i na odabir adjuvantnog onkološkog liječenja (adjuvantna kemoradioterapija) (188, 189, 216). Istraživanja su pokazala kako bolesnici s ENE-om i pozitivnim resekcijskim rubovima imaju više stope OS-a od DFS-a ukoliko se liječe adjuvantnom kemoradioterapijom u odnosu na adjuvantnu radioterapiju (188, 189). Navedena istraživanja bila su temeljena na kvalitativnim svojstvima ENE-a (s ili bez ENE-a), bez analize doživljenja prema vrijednosti njegove proširenosti.

Ekstranodalni proboj kao pojava nije jasno definirani entitet te u kliničkoj praksi varira od pojedinog, mikroskopskog, perinodalnog tumorskog depozita do makroskopski evidentnih tumorskih depozita koji probijaju kapsule susjednih limfnih čvorova i zajednički infiltriraju okolno tkivo (139, 289, 290). Dok makroskopski evidentan ENE ne predstavlja dijagnostičku poteškoću, prepoznavanje i interpretacija mikroskopskog ENE-a mogu biti otežani (213, 214). Obzirom na trenutno nepostojanje jasnih smjernica u protokolima za patohistološko određivanje mikroskopskog ENE-a, patohistološki nalaz proboja u svakodnevnoj kliničkoj praksi više se

temelji na iskustvu patologa nego na objektivnom nalazu (193-196). Neuspjeh postavljanja ispravne dijagnoze ENE-a može dovesti do neadekvatnog liječenja oboljelih, kako prekomjernim adjuvantnim liječenjem (engl. *overtreatment*) u slučajevima lažno pozitivnog nalaza, tako i neizlaganjem adjuvantnom onkološkom liječenju pri neprepoznatom proboju. Zbog navedenih razloga, objektivno određivanje ENE-a je nužno, kao i utvrđivanje klinički relevantne/diskriminatorne vrijednosti proširenosti ENE-a u odnosu na doživljenje i povrat bolesti.

Uz pretpostavku temeljenu na rezultatima dosadašnjih studija, koje su analizirale kvalitativni i kvantitativni aspekt ENE-a u odnosu na ishod, postavlja se kliničko pitanje o potrebi izlaganja jednakoj adjuvantnoj onkološkoj terapiji svih bolesnika s ENE-om (188, 291). Naime, u slučaju diskriminacije oboljelih s ENE-om na one s manjim i većim rizikom negativnog ishoda, podskupina s manjim rizikom, hipotetski, ne bi nužno trebala biti liječena adjuvantnom kemoradioterapijom, uzimajući u obzir njezinu toksičnost i upitan utjecaj na doživljenje (292). Sve je više autora koji naglašavaju potrebu liječenja manje agresivnom adjuvantnom terapijom oboljelih s manjim vrijednostima proširenosti ENE-a (188, 291-294). Almeida i sur. su u retrospektivnoj studiji oboljelih od IOK-a koja je uključila 62 ispitanika s ENE-om < 2mm (34% liječeno adjuvantnom kemoradioterapijom) i 144 ispitanika s ENE-om > 2mm (39% liječeno adjuvantnom kemoradioterapijom), utvrdili više stope doživljenja u podskupini s ENE-om > 2 mm, ali bez učinka u podskupini s manjom proširenošću (188). Yan i sur. su u retrospektivnoj studiji koja je uključila 504 bolesnika s HPV-negativnim karcinomom glave i vrata i patološkim N stadijem tumora pN2a pokazali da dodatak kemoterapeutika nije doprinio višim stopama doživljenja bolesnika u odnosu na liječenje adjuvantnom radioterapijom (291). León i sur. u retrospektivnoj studiji koja je uključila 1 118 oboljelih s HPV-negativnim karcinomom glave i

vrata nisu utvrdili prednosti adjuvantnog liječenja kemoradioterapijom kod ispitanika s manjim ENE-om u odnosu na podskupinu liječenu adjuvantnom radioterapijom (294). Hipotezu da manje rizična podskupina s manjom proširenošću ENE-a može imati kliničku korist od neizlaganja adjuvantnoj kemoradioterapiji svakako trebaju potvrditi buduće prospektivne, randomizirane, dobro kontrolirane, multicentrične studije.

Ovo istraživanje utvrdilo je prognostički značajnom vrijednost proširenosti ENE-a od 1,9 mm kod oboljelih od IOK-a s klinički negativnim vratom. Granična vrijednost od 1,9 mm omogućuje podjelu bolesnika na podskupine s manjim (≤ 1,9 mm) i većim (> 1,9 mm) rizikom u odnosu na ishod bolesti (OS i DFS). Wreesmann i sur. objavili su studiju koja se bavi kvantitativnom, empirijskom proširenošću ENE-a i njegovim utjecajem na doživljenje oboljelih od IOK-a (66). Oni su pomoću vremenski ovisne ROC analize utvrdili optimalnu prognostičku vrijednost proširenosti ENE-a od 1,7 mm, pri čemu se zadržala senzitivnost od 64% i specifičnost od 82%. Arun i sur. objavili su studiju koja je istraživala karakteristike metastatskog limfnog čvora i njihov utjecaj na doživljenje oboljelih od IOK-a (290). Prema rezultatima njihove studije, prognostički značajna proširenost ENE-a iznosila je 5 mm, a vrijednosti manje od 5 mm nisu pokazale razliku u odnosu na DFS i OS.

Prema našim saznanjima, studije Wreesmanna i sur. i Aruna i sur. jedine su studije koje su istraživale izmjerenu kvantitativnu vrijednost proširenosti ENE-a i njezin utjecaj na doživljenje oboljelih od IOK-a (66, 290). Glavna razlika između navedenih studija i ovog istraživanja su uključujući kriteriji za ispitanike što, u konačnici, može imati utjecaj na prognostičku vrijednost proširenosti ENE-a. Naime, ispitanici u njihovim studijama primarno su liječeni elektivnom ili terapijskom disekcijom vrata. Uzimajući u obzir činjenicu da u vratu

liječenom terapijskom disekcijom vrijednosti proširenosti ENE-a mogu biti makroskopske veličine, diskutabilno je uvrštavanje takvih ispitanika za analizu diskriminatorne proširenosti. Granična proširenost ENE-a u odnosu na doživljenje bolesnika trebala bi biti najmanja moguća vrijednost pri kojoj postoji rizik od smrti ili povrata bolesti. Uvrštavanje makroskopskih veličina interferira s određivanjem diskriminacijske vrijednosti rizika što može dovesti do pogrešne analize i interpretacije rezultata. Podatak da su u studiji Wreesmanna i sur. bolesnici s većom proširenošću ENE-a imali i veći postotak klinički pozitivnog vrata u usporedbi s podskupinom s manjom proširenošću (81% naspram 52%; P = 0,001) ide u prilog ovoj opservaciji (66). Druga razlika između navedenih studija i ovog istraživanja su primjenjivane terapijske metode. Naime, primijenjeni modaliteti liječenja imaju različite terapijske učinke što, u konačnici, utječe na stope doživljenja oboljelih, ali i na interpretaciju rezultata temeljenih na ishodu bolesti. Studija Wreesmanna i sur. uključila je 71% ispitanika s ENE-om koji su bili liječeni adjuvantnom radioterapijom dok je adjuvantnom kemoradioterapijom bilo liječeno 14% ispitanika (66). Za razliku od njihove studije u kojoj su ispitanici bili liječeni različitim modalitetima liječenja, ispitanici u ovom istraživanju liječeni su uniformno, kirurškom i adjuvantnom onkološkom terapijom. Štoviše, u ovom su istraživanju svi bolesnici bili liječeni prema terapijskom protokolu koji je uključivao jednake terapijske doze kemoradioterapije što je svakako smanjilo pristranost (engl. *bias*) i objektiviziralo rezultate provedenih analiza. Arun i sur. u svojoj studiji ne navode indikacije za adjuvantnu onkološku terapiju i precizan protokol liječenja (290). Obzirom da je iz rezultata njihove studije vidljivo kako je 1,4% ispitanika bilo klasificirano u patološki N stadij bolesti pN2a (za stadij pN3b podatci su nedostupni), lako je zaključiti da je većina bolesnika bila klasificirana prema prognostičkim čimbenicima N stadija tumora koji nisu uključivali ENE, a prema kojima su postavljane indikacije za adjuvantnu onkološku terapiju.

U ovom istraživanju univarijatna analiza pokazala je da se ENE, dubina invazije tumora (DOI), pojava perineuralne i perivaskularne invazije (PNI/PVI), omjer limfnih čvorova (LNR), ukupan broj metastatskih limfnih čvorova, broj pozitivnih regija u vratu, najniža pozitivna regija vrata i status kirurških rubova razlikuju u podskupinama s manjom i većom proširenošću ENE-a (**tablica 5**) te da vrijednost proširenosti ENE-a utječe na doživljenje (**slike 12 i 13**). U studiji Wreesmanna i sur. bolesnici s većom proširenošću ENE-a (> 1,7 mm) imali su u odnosu na podskupinu s manjom proširenošću (≤ 1,7 mm) viši postotak klinički pozitivnog vrata (81% naspram 52%; P = 0,001), veći primarni tumor (3,54 naspram 2,69 cm; P = 0,003), deblji primarni tumor (1,9 naspram 1,3; P = 0,007), T klasifikaciju višu od T1 (89,5% naspram 68,6%; P = 0,007), veći broj metastatskih limfnih čvorova (5,60 naspram 3,64; P = 0,022) te veći promjer najvećeg metastatskog čvora (2,55 naspram 1,89 cm; P = 0,006) (66). Prema rezultatima njihove univarijatne analize, bolesnici s proširenošću ENE-a > 1,7 mm imali su manje vrijednosti DSS-a u usporedbi s podskupinom ENE-a ≤ 1,7 mm (petogodišnji DSS = 8,5% naspram 49%; P = 0.001).

Univarijatna analiza u studiji Aruna i sur. pokazala je značajnu povezanost DFS-a s proširenošću ENE-a većom od 5 mm (P = 0,03), dužinom metastatskog depozita (P = 0,002), prisutnošću ENE-a (P = 0,006), najnižom pozitivnom regijom vrata (P < 0,001), N stadijem tumora (P = 0,001) i adjuvantnim liječenjem (P = 0,04), a OS-a s brojem metastatskih limfnih čvorova (P = 0,008), LNR-om (P = 0,05), veličinom metastatskog depozita (P < 0,001), prisutnošću ENE-a (P < 0,001), najnižom pozitivnom regijom vrata (P = 0,006), N stadijem tumora (P = 0,003) i adjuvantnim liječenjem (P = 0,027) (290).

Rezultati multivarijatne analize ovog istraživanja potvrdili su prognostički potencijal proširenosti ENE-a u odnosu na DFS i OS. Wreesmann i sur. su u svojoj studiji primjenom multivarijatne analize utvrdili prognostički značaj proširenosti ENE-a >1,7 mm na DSS ([HR] = 3,37, P = 0,001) (66). Ipak, za vrijednosti proširenosti ENE-a ≤ 1,7 mm multivarijatna analiza nije dokazala prognostički značaj na DSS (66). Treba napomenuti kako multivarijatna analiza treba biti interpretirana s oprezom zbog veličine uzorka i kolinearnosti, odnosno prognostičkog preklapanja istraživanih prognostičkih čimbenika. Obzirom da su Arun i sur. u svojoj studiji analizirali prognostički značaj različitih čimbenika metastatskog čvora, njihova multivarijatna analiza nije uključila proširenost ENE-a kao prognostičkog čimbenika ishoda oboljelih (290).

Prema rezultatima ovog istraživanja, medijan DFS-a za skupinu oboljelih s ENE-om iznosio je 14 mjeseci uz stope trogodišnjeg i petogodišnjeg DFS-a od 36,6%, odnosno 34,1%. Analogno, medijan OS-a za oboljele s ENE-om iznosio je 18 mjeseci uz stope trogodišnjeg i petogodišnjeg OS-a od 41,5%, odnosno 36,6%. Slične vrijednosti doživljenja oboljelih od IOK-a s ENE-om navode i drugi autori (66, 143, 285). U studiji Sutona i sur. stope petogodišnjeg DFS-a, DSS-a i OS-a za podskupinu s ENE-om iznosile su 30,6%, 28,3% i 14,3%; za podskupinu s metastazama bez ENE-a (pN+ ENE-) 61,9%, 61,9% i 48,2% te za podskupinu bez regionalne metastaze (pN0) 76,7%, 81,9% i 47,0% (143). Petogodišnja stopa DSS-a u studiji Wreesmanna i sur. za oboljele s pojavom ENE-a iznosila je 25% i bila je statistički niža u odnosu na ispitanike bez ENE-a (25% naspram 57,8%; P < 0,001) (66).

Ovo istraživanje pokazalo je da oboljeli od IOK-a s manjom proširenošću ENE-a (≤ 1,9 mm) imaju značajno više stope trogodišnjeg i petogodišnjeg DFS-a i OS-a u odnosu na one s proširenošću > 1,9 mm (**slike 12 i 13**). Uspoređujući navedene stope DFS-a i OS-a za podskupine

s manjom i većom proširenošću ENE-a s rezultatima drugih autora, vrijednosti doživljenja su podjednake (66, 188, 244). U studiji Almeide i sur. stope petogodišnjeg DFS-a i OS-a za podskupine ENE -, ENE < 2 mm i ENE > 2 mm iznosile su 49%, 42% i 15%, odnosno 55%, 45% i 16% (188). Prema rezultatima studije Wreesmanna i sur., stope DSS-a za ENE ≤ 1,7 mm i ENE > 1,7 mm iznosile su 8,5%, odnosno 49% (P < 0,001) (66). Tirelli i sur. su u svojoj studiji utvrdili trogodišnje stope OS-a od 46% za podskupinu s proširenošću ENE-a ≤ 2 mm i 38,9% za podskupinu s proširenošću ENE-a > 2 mm (244). Prema rezultatima njihove studije stope DSS-a i DFS-a nisu se značajno razlikovale između podskupina s manjom i većom proširenošću (DSS 80,8% naspram 80,8%; DFS 61,1% naspram 77,8%). Valja napomenuti da ispitanici uključeni u njihovu studiji nisu bili isključivo oboljeli od IOK-a (244). Navedeni rezultati sugeriraju potrebu podjele oboljelih od IOK-a u podskupine s manjom i većom proširenošću ENE-a čime se doprinosi diskriminaciji bolesnika na one s manjim i većim rizikom negativnog ishoda (smanjene stope OS-a i DFS-a).

Ovo istraživanje pokazalo je podjednake stope DFS-a i OS-a prilikom uspoređivanja podskupine oboljelih s manjom proširenošću ENE-a (≤ 1,9 mm) s podskupinom bez regionalne bolesti (pN0) i podskupinom s regionalnom metastazom bez ENE-a (pN+ ENE-). Uspoređujući podskupinu s većom proširenošću ENE-a (> 1,9 mm) s podskupinama pN0 i pN+ ENE-, stope DFS-a i OS-a bile su značajno niže u podskupini s većom proširenošću ENE-a (**slike 14 i 15**). Uspoređujući podatke iz literature, jedini koji su uspoređivali iste podskupine su Wreesmann i sur. (66). Prema rezultatima njihove studije, podskupina s manjom proširenošću ENE-a (≤ 1,7 mm) u usporedbi s podskupinom pN+ ENE- imala je slične krivulje petogodišnjeg DSS-a (49% naspram 57,8%; P = 0,197). Međutim, autori nisu uspoređivali podskupinu s većom proširenošću ENE-a s podskupinama pN0 i pN+ ENE- kao ni analizirali proširenost ENE-a u odnosu na OS i

DFS. U našem istraživanju dodatna analiza učinjena je u podskupini oboljelih bez povrata bolesti gdje je proširenost ENE-a zadržala prognostičku vrijednost u odnosu na DFS i OS. Iako su na **slici 14** prikazani viši postotci doživljenja podskupine pN+ ENE- u odnosu na podskupinu s manjom proširenošću ENE-a, rezultati se moraju interpretirati s oprezom. Naime, promatrane podskupine pokazuju podjednake krivulje trogodišnjeg DFS-a koje se vremenskim odmakom sve više razilaze i u konačnici (60 mjeseci) dovode do razlike od 10%. Uzimajući u obzir veličinu istraživanog uzorka, razlika od 10% statistički je dozvoljena i ne predstavlja realnu razliku. Slična analogija između navedenih podskupina prati se i na **slici 15** gdje razlika u stopama trogodišnjeg OS-a iznosi manje od 5% u korist skupine pN+ ENE-.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Ekstranodalni proboj (ENE) metastatskog tumora iz regionalnog limfnog čvora kod oboljelih od planocelularnog karcinoma usne šupljine s klinički negativnim vratom značajan je prognostički čimbenik ukupnog doživljenja bolesnika (OS) i doživljenja bez povrata bolesti (DFS).

2. Veličina proširenosti ENE-a od 1,9 mm granična je vrijednost koja podskupine s manjom (≤ 1,9 mm) i većom (> 1,9 mm) proširenošću ENE-a diskriminira u odnosu na petogodišnje doživljenje bolesnika (DFS i OS). Podskupina s proširenošću ENE-a manjom od 1,9 mm ima više stope doživljenja bolesnika u odnosu na podskupinu s većom proširenošću.

3. Univarijatna analiza pokazuje da se proširenost ekstranodalnog proboja (ENE), dubina invazije primarnog tumora (DOI), omjer limfnih čvorova (LNR), ukupan broj metastatskih limfnih čvorova i status kirurških rubova razlikuju u podskupinama s manjom i većom proširenošću ENE-a.

4. Multivarijatnom analizom Coxovom regresijom potvrđen je negativan utjecaj veće proširenosti ENE-a (> 1,9 mm) na DFS i OS uzimajući u obzir ostale prognostičke čimbenike (pT, pN, DOI, LNR, broj pozitivnih regija vrata, dob i spol).

5. Podskupina bolesnika s većom proširenošću ENE-a ima statistički značajno manju stopu trogodišnjeg DFS-a u usporedbi s podskupinom bez regionalne metastaze (pN0) i podskupinom s regionalnom metastazom bez ENE-a (pN+ ENE-). Podskupina bolesnika s

manjom proširenošću ENE-a ne razlikuje se statistički značajno u stopi trogodišnjeg DFS-a u odnosu na podskupine pN0 i pN+ ENE-.

6. Podskupina bolesnika s većom proširenošću ENE-a ima značajno nižu stopu trogodišnjeg OS-a u usporedbi s pN0 i pN+ ENE- podskupinama dok podskupina s manjom proširenošću ENE-a ima podjednaku stopu trogodišnjeg OS-a u odnosu na podskupine pN0 i pN+ ENE-.

## 8. SAŽETAK

***Uvod***: Dosadašnja istraživanja pokazala su ekstranodalni proboj (ENE, od engl. *extranodal extension*) prognostički značajnim čimbenikom doživljenja kod oboljelih od karcinoma glave i vrata. Istraživanja su pokazala da ENE-a omogućuje identifikaciju rizičnih skupina što, u konačnici, utječe i na izbor adjuvantnog onkološkog liječenja njegovom intenzifikacijom. Trenutni podatci koji pokazuju kvantitativnu vrijednost klinički relevantne proširenost ENE-a u odnosu na doživljenje kod oboljelih od karcinoma usne šupljine (IOK) su oskudni. Cilj istraživanja bio je utvrditi prognostičku vrijednost proširenosti ENE-a kod oboljelih od IOK-a bez klinički dokazanih metastaza u vratu.

***Ispitanici i metode***: Istraživanje je obuhvatilo 189 primarno kirurški liječenih bolesnika oboljelih od IOK-a u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2015. godine. Proširenost ENE-a mjerila se mikroskopski iz patohistoloških uzoraka. Dobiveni podatci bili su statistički analizirani te korelirani s kliničkim karakteristikama tumora i ishodima bolesti.

***Rezultati***: Patohistološka analiza potvrdila je postojanje okultne regionalne metastaze kod 92 (48,7%) bolesnika od kojih je 41 (21,7%) imao ENE. Analizom ROC krivulje, utvrđena je diskriminacijska vrijednost proširenosti ENE-a od 1,9 mm u odnosu na ishod bolesti. Podskupina bolesnika s manjom proširenošću ENE-a (≤ 1,9 mm) imala je statistički značajno više stope ukupnog doživljenja (OS) i doživljenja bez povrata bolesti (DFS) u odnosu na podskupinu s većom proširenošću (> 1,9 mm).

***Zaključak***: Proširenost ENE-a kod oboljelih od IOK-a bez klinički dokazanih metastaza u vratu značajan je prognostički čimbenik doživljenja (OS-a i DFS-a). Veličina proširenosti ENE-a od

1,9 mm granična je vrijednost koja podskupine s manjom (≤ 1,9 mm) i većom (> 1,9 mm) proširenošću diskriminira u odnosu na OS i DFS.

## 9. SUMMARY

**Title:** ***Prognostic significance of the extent of extranodal extension in clinically node negative oral cavity squamous cell carcinoma patients***

Matija Mamić

Year 2021

***Introduction***: Previous studies reported extranodal extension (ENE) as a significant prognostic factor of survival in head and neck cancer patients. Studies reported that ENE can play a role in risk stratification of patients, which finally reflects adjuvant oncological treatment by its intensification. Lack of evidence exists regarding quantitative prognostic value of clinically relevant extent of ENE for patients with oral cavity cancer (OCC). The aim of this research was to determine a prognostic significance of the extent of ENE in OCC patients with clinically negative neck.

***Materials and Methods***: The research included 189 primarily surgically treated OCC patients at the Department of Maxillofacial and Oral Surgery, University Hospital Dubrava, in the period from January 1, 2009 to December 31, 2015. The extent of ENE was measured microscopically from histopathological samples. The data obtained were statistically analyzed and correlated with clinical characteristics and disease outcomes.

***Results***: Histopathological analysis confirmed occult regional metastasis in 92 patients (48,7%), in which 41 (21,7%) presented with ENE. The ROC curve analysis determined a discriminant extent of ENE at 1,9 mm with respect to the survival. The subgroup with a minor extent of ENE

(≤ 1,9 mm) had statistically significant higher rates of overall survival (OS) and disease - free survival (DFS) compared to the subgroup with major extent (> 1,9 mm).

***Conclusion***: The extent of ENE is a significant prognostic factor affecting survival (both OS and DFS) in OCC patients with a clinically negative node setting. A 1,9 mm threshold discriminates subgroups with minor (≤ 1,9 mm) and major (> 1,9 mm) extent of ENE with respect to OS and DFS.

## 10. LITERATURA


1. Hayes M. The surgery of head and neck tumors. 1. izd. New York: Paul B. Hoeber, Inc; 1957.

2. Shah J, Patel S, Singh B. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. 5. izd. Maryland Heights, Missouri: Mosby; 2019.

3. Haggerty CJ, Laughlin RM. Atlas of Operative Oral and Maxillofacial Surgery. 1. izd. Hoboken, New Jersey: Wiley – Blackwell; 2015.

4. Lukšić I i sur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019.

5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;10.3322/caac.21660.

6. American Cancer Society. [Internet, pristupljeno 27.02.2021.] Dostupno na: https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer

7. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin. 2002;52:195-215.

8. García - Martín JM, Varela - Centelles P, González M, Seoane - Romero JM, Seoane J, García - Pola MJ. Epidemiology of Oral Cancer. New York: Springer; 2019.

9. Rastogi T, Devesa S, Mangtani P, i sur. Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US. Int J Epidemiol. 2008;37:147-60.

10. Dikshit R, Gupta PC, Ramasundarahettige C i sur. Cancer mortality in India: a nationally representative survey. Lancet. 2012;379:1807-16.

11. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2018. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.

12. Lee SU, Moon SH, Choi SW, i sur. Prognostic significance of smoking and alcohol history in young age oral cavity cancer. Oral Dis. 2020;26(7):1440-8.

13. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med. 2001;345(26):1890-900.

14. Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, i sur. Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. Eur J Cancer Prev. 2013;22(3):268-276.

15. Radoï L, Menvielle G, Cyr D, i sur. Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. BMC Cancer. 2015;15:827.

16. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Volume 100B: A review of human carcinogenics. B. Biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.

17. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016;42(6):327-36.

18. Du E, Mazul AL, Farquhar D, i sur. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. Laryngoscope. 2019;129(11):2506-13.

19. 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;14:467-75.

20. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, i sur. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1801-10.

21. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, i sur. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356:1944-56.

22. Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, i sur. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. J Pathol. 2007;213:283-93.

23. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer. 2007;110:1429-35.

24. Reid P, Marcu LG, Olver I, Moghaddasi L, Staudacher AH, Bezak E. Diversity of cancer stem cells in head and neck carcinomas: The role of HPV in cancer stem cell heterogeneity, plasticity and treatment response. Radiother Oncol. 2019;135:1-12.

25. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, i sur. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol. 2010;39(1):166-181

26. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol. 2008;26:612-19.

27. Dediol E, Sabol I, Virag M, Grce M, Muller D, Manojlović S. HPV prevalence and p16INKa overexpression in non-smoking non-drinking oral cavity cancer patients. Oral Dis. 2016;22(6):517-22.

28. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, i sur. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008;100(6):407-20.

29. Wu YH, Yen CJ, Hsiao JR, i sur. A Comprehensive Analysis on the Association between Tobacco-Free Betel Quid and Risk of Head and Neck Cancer in Taiwanese Men. PLoS One. 2016;11(10):e0164937.

30. Chung CM, Lee CH, Chen MK, i sur. Combined Genetic Biomarkers and Betel Quid Chewing for Identifying High-Risk Group for Oral Cancer Occurrence. Cancer Prev Res (Phila). 2017;10(6):355-62.

31. Chen PH, Mahmood Q, Mariottini GL, Chiang TA, Lee KW. Adverse Health Effects of Betel Quid and the Risk of Oral and Pharyngeal Cancers. Biomed Res Int. 2017;2017:3904098.

32. Moore MA, Ariyaratne Y, Badar F i sur. Cancer epidemiology in South Asia - past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11Suppl2:49-66.

33. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, i sur. Maté consumption and risk of oral cancer: Case-control study in Uruguay. Head Neck. 2013;35(8):1091-95.

34. 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;19:173-80.

35. Yarom N, Hovan A, Bossi P, i sur. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. Support Care Cancer. 2019;27(10):3997-4010.

36. Meurman JH. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. Oral Oncol. 2010;46(6):411-3.

37. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. Oral Oncol. 2001;37:153-8.

38. Negri E, Boffetta P, Berthiller J i sur. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer. 2009;124:394–401.

39. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2001;37:1-16.

40. Healy CM, Moran GP. The microbiome and oral cancer: More questions than answers. Oral Oncol. 2019;89:30-3.

41. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, i sur. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis. 2020;10.1111/odi.13704.

42. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(3):491-508.

43. Schwam ZG, Judson BL. Improved prognosis for patients with oral cavity squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database 1998-2006. Oral Oncol. 2016;52:45-51.

44. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:229-36.

45. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, i sur. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63:1599-605.

46. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, i sur. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncol. 2012;48:775-9.

47. Momin MA, Okochi K, Watanabe H, i sur. Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: comparison with conventional panoramic radiography. Eur J Radiol. 2009;72(1):75-81.

48. Silva M, Zambrini EI, Chiari G, i sur. Pre-surgical assessment of mandibular bone invasion from oral cancer: comparison between different imaging techniques and relevance of radiologist expertise. Radiol Med. 2016;121(9):704-10.

49. Handschel J, Naujoks C, Depprich RA, i sur. CT-scan is a valuable tool to detect mandibular involvement in oral cancer patients. Oral Oncol. 2012;48(4):361-6.

50. Li C, Yang W, Men Y, Wu F, Pan J, Li L. Magnetic resonance imaging for diagnosis of mandibular involvement from head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(11):e112267.

51. Sharma SJ, Linke JJ, Kroll T, i sur. Rigid Triple Endoscopy Improves Clinical Staging of Primary Head and Neck Cancer. Oncol Res Treat. 2018;41(1-2):35-8.

52. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. J Craniomaxillofac Surg. 2000;28(6):319-24.

53. Moreno KF, Cornelius RS, Lucas FV, Meinzen-Derr J, Patil YJ. Using 3 Tesla magnetic resonance imaging in the pre-operative evaluation of tongue carcinoma. J Laryngol Otol. 2017;131(9):793-800.

54. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, i sur. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. Eur J Cancer. 2015;51(18):2777-84.

55. Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, i sur. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. Head Neck. 2015;37(4):573-8.

56. Miura K, Hirakawa H, Uemura H, i sur. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase II trial. Auris Nasus Larynx. 2017;44(3):319-26.

57. Broglie MA, Stoeckli SJ. Relevance of sentinel node procedures in head and neck squamous cell carcinoma. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011;55(5):509-20.

58. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266(6):787-93.

59. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8. izd. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell; 2017.

60. Amin AB, Gress DM, Meyer Vega LR, i sur. AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. Chicago, Illinois: American College of Surgeons; 2018.

61. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, i sur. 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):122-37.

62. Lydiatt W, O'Sullivan B, Patel S. Major Changes in Head and Neck Staging for 2018. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:505-14.

63. Shim SJ, Cha J, Koom W, i sur. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. Radiat Oncol. 2010;5:1-7.

64. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, i sur. 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: 1138-48.

65. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p161 oropharyngeal cancer. Laryngoscope. 2012;122:(suppl 2):S13-S33.

66. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, i sur. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016;38:1192-9.

67. de Juan J, Garcia J, Lopez M, i sur. Inclusion of extracapsular spread in the pTNM classification system: a proposal for patients with head and neck carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;139:483-8.

68. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, i sur. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:122-9.

69. Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, i sur. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(4):649-59.

70. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Clinical Practice Guidelines in Oncology [pristupljeno 28.02.2021.]. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site

71. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, i sur. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. Head Neck. 2013;35(9):1362-70.

72. Williams MD. Determining Adequate Margins in Head and Neck Cancers: Practice and Continued Challenges. Curr Oncol Rep. 2016;18(9):54.

73. Chaturvedi P, Datta S, Nair S, i sur. Gross examination by the surgeon as an alternative to frozen section for assessment of adequacy of surgical margin in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2014;36(4):557-63.

74. Rinaldo A, Ferlito A, Silver CE. Early history of neck dissection. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(12):1535-8.

75. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future?. J Laryngol Otol. 2006;120(2):87-92.

76. Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A. Classification of neck dissections: an evolving system. Auris Nasus Larynx. 2009;36(2):127-34.

77. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, i sur. 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(7):751-8.

78. Noronha V, Joshi A, Patil VM, i sur. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol. 2018;36(11):1064-72.

79. Suton P, Bolanca A, Grgurevic L, i sur. Prognostic significance of bone morphogenetic protein 6 (BMP6) expression, clinical and pathological factors in clinically node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC). J Craniomaxillofac Surg. 2019;47(1):80-6.

80. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, i sur. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2017;18(9):1221-37.

81. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic Review and Meta-analysis of Conventionally Fractionated Concurrent Chemoradiotherapy versus Altered Fractionation

Radiotherapy Alone in the Definitive Management of Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016;28(1):50-61.

82. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, i sur. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. J Clin Oncol. 2014;32(34):3858-66.

83. Murphy BA. Carcinomas of the head and neck. U: Skeel, ur. Handbook of the cancer chemotherapy. 8 izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

84. Dai W, Li Y, Zhou Q, i sur. Cetuximab inhibits oral squamous cell carcinoma invasion and metastasis via degradation of epidermal growth factor receptor. J Oral Pathol Med. 2014;43:250-7.

85. Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. Oral Oncol. 2019;99:104460.

86. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, i sur. Systems Biology of Cancer Metastasis. Cell Syst. 2019;9(2):109-27.

87. Luksic I, Suton P. Predictive markers for delayed lymph node metastases and survival in early-stage oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2017;39(4):694-701.

88. Xing Y, Zhang J, Lin H, i sur. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Cancer. 2016;122:534-45.

89. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell. 2017;168(4):670-91.

90. Allen CT, Law JH, Dunn GP, Uppaluri R. Emerging insights into head and neck cancer metastasis. Head Neck. 2013;35:1669-78.

91. Noguti J, De Moura CF, De Jesus GP, i sur. Metastasis from oral cancer: an overview. Cancer Genomics Proteomics. 2012;9:329-35.

92. Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, i sur. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(6):542-8.

93. Roy P, Mallick I, Arun I, i sur. Nodal yield and topography of nodal metastases from oral cavity squamous cell carcinoma - An audit of 1004 cases undergoing primary surgical resection. Oral Oncol. 2021;113:105115. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105115

94. Rajendra Singhavi H, Nair S, Mair M, i sur. Addressing the contralateral neck for ipsilateral disease recurrence in oral cavity cancers. Eur J Surg Oncol. 2020;S0748-7983(20)31039-8.

95. Kuperman D, Auethavekiat V, Adkins DR, i sur. Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. Head Neck. 2011;33:714-8.

96. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, i sur. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncol. 2012;48:775-9.

97. Quinlan-Davidson SR, Morrison WH, Myers JN, i sur. Recurrent oral cavity cancer: Patterns of failure after salvage multimodality therapy. Head Neck. 2017;39(4):633-8.

98. Liao CT, Wang HM, Chang JT, i sur. Analysis of risk factors for distant metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer. 2007;110:1501-8.

99. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2001;63:202-7.

100. Kowalski LP, Carvalho AL, Martins Priante AV, Magrin J. Predictive factors for distant metastasis from oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2005;41:534-41.

101. Cai X, Huang J. Distant metastases in newly diagnosed tongue squamous cell carcinoma. Oral Dis. 2019;25(7):1822-28.

102. Hasegawa T, Tanakura M, Takeda D, i sur. Risk factors associated with distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152:1053-60.

103. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(1):67-76.

104. 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.

105. Auluck A, Walker BB, Hislop G, Lear SA, Schuurman N, Rosin M. Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. BMC Cancer. 2016;16:569.

106. Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:219-28.

107. Zanoni DK, Montero PH, Migliacci JC, i sur. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). Oral Oncol. 2019;90:115-21.

108. LoWL, Kao SY, Chi LY,Wong YK, Chang RCS. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:751-8.

109. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, i sur. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. Oral Oncol. 2003;39:386-90.

110. Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. Cancer. 2002;95:553-62.

111. Chang TS, Chang CM, Ho HC, i sur. Impact of young age on the prognosis for oral cancer: a population-based study in Taiwan. PLoS One. 2013;8:e75855.

112. Clarke RW, Stell PM. Squamous carcinoma of the head and neck in the young adult. Clin Otolaryngol. 1992;17:18-23.

113. Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. Head Neck. 2004;26:31-8.

114. Bello IO, Almangush A, Heikkinen I, i sur. Histological characteristics of early-stage oral tongue cancer in young versus older patients: A multicenter matched-pair analysis. Oral Dis. 2020;26(5):1081-5.

115. Min SK, Choi SW, Lim J, Park JY, Jung KW, Won YJ. Second primary cancers in patients with oral cavity cancer included in the Korea Central Cancer Registry. Oral Oncol. 2019;95:16-28.

116. Suton P, Prpic M, Tarle M, Mamic M, Nikles I, Luksic I. Outcomes for patients with second primary malignancy after primary surgical treatment for early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck. 2018;40(11):2347-52.

117. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancerespecific comorbidity index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1172-9.

118. Preciado DA, Matas A, Adams GL. Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. Head Neck. 2002;24:319-25.

119. Öhman J, Rexius H, Mjörnstedt L, i sur. Oral and lip cancer in solid organ transplant patients--a cohort study from a Swedish Transplant Centre. Oral Oncol. 2015;51(2):146-50.

120. Genden EM, Ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A, Scully C. Neck disease and distant metastases. Oral Oncol. 2003;39:207-12.

121. Subash A. Supraomohyoid Neck Dissection for the Clinically Node-Negative Neck in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: Time to Change Practices?. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;146(1):85.

122. Dirven 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;74:30-3.

123. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, i sur. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. Oral Oncol. 2000;36(6):508-14.

124. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;135(5):748-53.

125. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, i sur. Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. Cancer. 2013;119(6):1168-76.

126. Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. Oral Oncol. 2002;38(4):394-7.

127. Kang CJ, Lin CY, Wang HM, i sur. The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(4):e223-30.

128. Liao CT, Lin CY, Fan KH, i sur. Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1-2N0 disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):284-90.

129. Ling W, Mijiti A, Moming A. Survival pattern and prognostic factors of patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective analysis of 210 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71(4):775-85.

130. Caldeira PC, Soto AML, de Aguiar MCF, Martins CC. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Oral Dis. 2020;26(7):1357-65.

131. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, i sur. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness?. Head Neck. 2003;25(11):937-45.

132. 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):1080-91.

133. Tan WJ, Chia CS, Tan HK, Soo KC, Iyer NG. Prognostic significance of invasion depth in oral tongue squamous cell carcinoma. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2012;74(5):264-70.

134. Kozak MM, Shah J, Chen M, i sur. Depth of invasion alone as a prognostic factor in low-risk early-stage oral cavity carcinoma. Laryngoscope. 2019;129(9):2082-6.

135. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, i sur. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. Am J Surg. 2000;180(2):139-43.

136. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, i sur. Depth of invasion alone as an indication for postoperative radiotherapy in small oral squamous cell carcinomas: An International Collaborative Study. Head Neck. 2019;41(6):1935-42.

137. Balasubramanian D, Ebrahimi A, Gupta R, i sur. Tumour thickness as a predictor of nodal metastases in oral cancer: comparison between tongue and floor of mouth subsites. Oral Oncol. 2014;50(12):1165-8.

138. Faisal M, Abu Bakar M, Sarwar A, i sur. Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). PLoS One. 2018;13(8):e0202632.

139. Bullock MJ. Current Challenges in the Staging of Oral Cancer. Head Neck Pathol. 2019;13(3):440-8.

140. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. Am J Surg. 1986;152(4):351-3.

141. 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(4):345-50.

142. Brouwer de Koning SG, Karakullukcu MB, Lange CAH, Ruers TJM. The oral cavity tumor thickness: Measurement accuracy and consequences for tumor staging. Eur J Surg Oncol. 2019;45(11):2131-6.

143. Suton P, Salaric I, Granic M, Mueller D, Luksic I. Prognostic significance of extracapsular spread of lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma in the clinically negative neck. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017;46(6):669-75.

144. Sheahan P, O'Keane C, Sheahan JN, O'Dwyer TP. Effect of tumour thickness and other factors on the risk of regional disease and treatment of the N0 neck in early oral squamous carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003;28(5):461-71.

145. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, i sur. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. Head Neck. 2002;24(6):513-20.

146. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. Head Neck. 1995;17(6):463-72.

147. 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):1080-91.

148. Garzino-Demo P, Zavattero E, Franco P, i sur. Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 2016;44(9):1414-21.

149. Melchers LJ, Schuuring E, van Dijk BA, i sur. Tumour infiltration depth ≥4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2012;48(4):337-42.

150. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, i sur. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. N Engl J Med. 2015;373(6):521-9.

151. Takes RP. Staging of the neck in patients with head and neck squamous cell cancer: Imaging techniques and biomarkers. Oral Oncol. 2004;40:656-67.

152. Kosunen A, Ropponen K, Kellokoski J, i sur. Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2004;40:257-63.

153. Frunza A, Slavescu D, Lascar I. Perineural invasion in head and neck cancers - a review. J Med Life. 2014;7:121-3.

154. 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;97:423-31.

155. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, i sur. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. Oral Oncol. 2004;40:92-8.

156. Lin YT, Chien CY, Lu CT, i sur. Triple-positive pathologic findings in oral cavity cancer are related to a dismal prognosis. Laryngoscope. 2015;125:300-5.

157. Huh JW, Lee JH, Kim HR, Kim YJ. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer. Am J Surg. 2013;206:758-63.

158. Sinevici N, O'sullivan J. Oral cancer: Deregulated molecular events and their use as biomarkers. Oral Oncol. 2016;61:12-8.

159. Hannen EJM, Riediger D. The quantification of angiogenesis in relation to metastasis in oral cancer: a review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33:2-7.

160. Offersen BV, Borre M, Overgaard J. Quantification of angiogenesis as a prognostic marker in human carcinomas: a critical evaluation of histopathological methods for estimation of vascular density. Eur J Cancer. 2003;39:881-90.

161. Yokobori Y, Toyoda M, Sakakura K, Kaira K, Tsushima Y, Chikamatsu K. (18)F-FDG uptake on PET correlates with biological potential in early oral squamous cell carcinoma. Acta Otolaryngol. 2015;135:494-9.

162. Wu K, Yang X, Li L, i sur. Neurovascular Invasion and Histological Grade Serve as the Risk Factors of Cervical Lymph Node Metastases in Early Tongue Squamous Cell Carcinoma. Mol Neurobiol. 2016;53(5):2920-6.

163. Zhao D, Wang SH, Feng Y, Hua CG, Zhao J, Tang XF. Intratumoral c-Met expression is associated with vascular endothelial growth factor C expression, lymphangiogenesis, and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: implications for use as a prognostic marker. Hum Pathol. 2011;42(10):1514-23.

164. Uehara M, Sano K, Ikeda H, i sur. Expression of vascular endothelial growth factor and prognosis of oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2004;40:321-5.

165. Fakhry C, Westra WH, Li S, i sur. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(4):261-9.

166. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Metaanalysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Head Neck Oncol. 2010;2:15.

167. Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. Oncology. 2018;94(3):133-41.

168. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. Oral Oncol. 2002;38:591-6.

169. Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. APMIS. 2010;118:510-9.

170. Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. Oral Oncol. 2012;48:578-4.

171. Lin CS, de Oliveira Santos AB, Silva EL, i sur. Tumor volume as an independent predictive factor of worse survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck. 2017;39(5):960-4.

172. Knegjens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, i sur. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. Head Neck. 2011;33:375-82.

173. Hoebers FJ, Pameijer FA, de Bois J, i sur. Prognostic value of primary tumor volume after concurrent chemoradiation with daily low-dose cisplatin for advanced-stage head and neck carcinoma. Head Neck. 2008;30:1216-23.

174. 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;48:54-62.

175. Mücke T, Mitchell DA, Ritschl LM, i sur. Influence of tumor volume on survival in patients with oral squamous cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141:1007-11.

176. Lee H, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Number of positive lymph nodes better predicts survival for oral cavity cancer. J Surg Oncol. 2019;119(6):675-82.

177. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet. 2008;371:1695-709.

178. de Morais EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review. J Oral Maxillofac Surg. 2017;75:1555-66.

179. Lee KC, Chuang SK, Philipone EM, Peters SM. Which Clinicopathologic Factors Affect the Prognosis of Gingival Squamous Cell Carcinoma: A Population Analysis of 4,345 Cases. J Oral Maxillofac Surg. 2019;77(5):986-93.

180. El-Naaj IA, Leiser Y, Shveis M, Sabo E, Peled M. Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(10):2674-79.

181. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1990;66:109-13.

182. Jang WI, Wu HG, Park CI, i sur. Treatment of patients with clinically lymph node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(6):395-401.

183. Amit M, Yen TC, Liao CT, i sur. Clinical nodal stage is a significant predictor of outcome in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically negative neck metastases: results of the international consortium for outcome research. Ann Surg Oncol. 2013;20(11):3575-81.

184. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. Cancer. 2016;122(9):1388-97.

185. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, i sur. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(31):3601-9.

186. Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, Kessel K, Moll R, Werner JA. Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients. Eur J Cancer. 2006;42(12):1863-8.

187. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, i sur. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. Cancer. 2003;97(6):1464-70.

188. de Almeida JR, Truong T, Khan NM, i sur. Treatment implications of postoperative chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity with minor and major extranodal extension. Oral Oncol. 2020;110:104845.

189. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, i sur. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1198-1205.

190. Matos LL, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, de Mello ES, Alves VAF, Cernea CR. External validation of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, in an independent cohort of oral cancer patients. Oral Oncol. 2017;71:47-53.

191. Pilborough AE, Lambert DW, Khurram SA. Extranodal extension in oral cancer: A role for the nodal microenvironment?. J Oral Pathol Med. 2019;48(10):863-70.

192. Agarwal JP, Kane S, Ghosh-Laskar S, Pilar A, Manik V, Oza N i sur. Extranodal extension in resected oral cavity squamous cell carcinoma: more to it than meets the eye. Laryngoscope. 2019;129(5):1130-6.

193. Lewis JS Jr, Carpenter DH, Thorstad WL, Zhang Q, Haughey BH. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2011;24(11):1413-20.

194. Woolgar J, Rogers S, Lowe D, Brown J, Vaughan E. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. Oral Oncol. 2003;39(2):130-7.

195. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Evans C i sur. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2010 Jun;32(6):714-22.

196. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. Head Neck. 2002;24(3):258-61.

197. Majercakova K, Valero C, López M, García J, Farré N, Quer M i sur. Postoperative staging of the neck dissection using extracapsular spread and lymph node ratio as prognostic factors in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma patients. Oral Oncol. 2018;77:37-42.

198. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:1449-57.

199. Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Treatment factors associated with survival in early-stage oral cavity cancer: Analysis of 6830 cases from the National Cancer Data Base. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141:593-8.

200. Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Positive surgical margins in early stage oral cavity cancer: an analysis of 20,602 cases. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151:984-90.

201. Kain JJ, Birkeland AC, Udayakumar N, i sur. Surgical margins in oral cavity squamous cell carcinoma: Current practices and future directions. Laryngoscope. 2020;130(1):128-38.

202. Buchakjian MR, Ginader T, Tasche KK, Pagedar NA, Smith BJ, Sperry SM. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;159(4):675-82.

203. Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2007 Jun;27(3):113-7.

204. Harish K. Neck dissections: radical to conservative. World J Surg Oncol. 2005;18;3(1):21.

205. Brennan PA, Subramaniam S, Tsioryannis C, Green B. An update on the latest evidence for managing the clinically negative neck (cN0) in oral squamous cell carcinoma. Oral Dis. 2017;23(3):287-91.

206. Yeh CF, Li WY, Yang MH, i sur. Neck observation is appropriate in T1-2, cN0 oral squamous cell carcinoma without perineural invasion or lymphovascular invasion. Oral Oncol. 2014;50(9):857-62.

207. de Bree R, Takes RP, Shah JP, i sur. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. Oral Oncol. 2019;90:87-93.

208. Keski-Säntti H, Atula T, Törnwall J, Koivunen P, Mäkitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. Oral Oncol. 2006;42:96-101.

209. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma - does it influence recurrence and survival? Head Neck. 2007;29:3-11.

210. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, i sur. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. Cancer. 2008;112:1066-75.

211. Huang SF, Chang JT, Liao CT, i sur. The role of elective neck dissection in early stage buccal cancer. Laryngoscope. 2015;125:128-33.

212. Koyama LKS, Matos LL, Kulcsar MAV, de Araújo Filho VJF, Cernea CR. Oral Cancer Treatment: Still an Indication for Elective Neck Dissection?. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2018;80(2):96-102.

213. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2008;118(7):1191-4.

214. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. Laryngoscope. 2003;113(5):892-6.

215. Li Y, Liu K, Ke Y, i sur. Risk Factors Analysis of Pathologically Confirmed Cervical Lymph Nodes Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients with Clinically Negative Cervical Lymph Node: Results from a Cancer Center of Central China. J Cancer. 2019;10(13):3062-9.

216. Hartner L. Chemotherapy for Oral Cancer. Dent Clin North Am. 2018;62(1):87-97.

217. Maihoefer C, Schüttrumpf L, Macht C, Pflugradt U, Hess J, Schneider L i sur. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer". Radiat Oncol. 2018;13(1):123.

218. Mason H, DeRubeis MB, Burke N, Shannon M, Karsies D, Wolf G i sur. Symptom management during and after treatment with concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: A review of the literature and areas for future research. World J Clin Oncol. 2016;7(2): 220-6.

219. O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126:360-5.

220. Yuen AP, Ho CM, Chow TL, i sur. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. Head Neck. 2009;31:765-72.

221. Flach GB, Tenhagen M, de Bree R, i sur. Outcome of patients with early stage oral cancer managed by an observation strategy towards the N0 neck using ultrasound guided fine needle aspiration cytology: No survival difference as compared to elective neck dissection. Oral Oncol. 2013;49:157-64.

222. Werning JW, Heard D, Pagano C, Khuder S. Elective management of the clinically negative neck by otolaryngologists in patients with oral tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:83-8.

223. Dünne AA, Folz BJ, Kuropkat C, Werner JA. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261:295-303.

224. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:699-702.

225. Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, i sur. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. Am J Surg 1996;172:689-91.

226. Ren ZH, Xu JL, Li B, Fan TF, Ji T, Zhang CP. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer: Evidence from five randomized controlled trials. Oral Oncol. 2015;51:976-81.

227. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Elective neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck Surg 1980;3(1):15-20.

228. Spaulding CA, Korb LJ, Constable WC, i sur. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:577-81.

229. Al-Mamgani A, Verheij M, van den Brekel MWM. Elective unilateral nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma: A paradigm shift. Eur J Cancer. 2017;82:1-5.

230. Jalisi S. Management of the clinically negative neck in early squamous cell carcinoma of the oral cavity. Otolaryngol Clin North Am. 2005;38(1):37-viii.

231. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, i sur. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. J Clin Oncol. 2010;28(8):1395-400.

232. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, i sur. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. J Craniomaxillofac Surg. 2020;48(8):711-8.

233. Alvarez J, Bidaguren A, McGurk M, i sur. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(3):269-73.

234. Dulguerov P, Broglie MA, Henke G, i sur. A Review of Controversial Issues in the Management of Head and Neck Cancer: A Swiss Multidisciplinary and Multi-Institutional Patterns of Care Study-Part 1 (Head and Neck Surgery). Front Oncol. 2019;9:1125.

235. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. Head Neck. 2013;35(5):660-66.

236. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, i sur. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E1033-E1040.

237. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, i sur. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. Oral Oncol. 2018;82:187-94.

238. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(48):829-35.

239. National Collaborating Center for Cancer (UK), Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and the management in people aged 16 and over. London: National Institute for Health and Care Exellence (UK); 2016.

240. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S83-S89.

241. Nibu KI, Hayashi R, Asakage T, i sur. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. Auris Nasus Larynx. 2017;44(4):375-80.

242. S.C.A.O.C.C.: Guidelines, Provincial Oral Cavity Cancer Treatment Guidelines, 2015.

243. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, i sur. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(20):1753-74.

244. Tirelli G, Tofanelli M, Sacchet E, i sur. Extranodal extension in head and neck squamous cell cancer: is there a role for further stratification?. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020;S0266-4356(20)30540-4.

245. Adeoye J, Brennan PA, Thomson P. "Search less, verify more"-Reviewing salivary biomarkers in oral cancer detection. J Oral Pathol Med. 2020;49(8):711-9.

246. Santosh AB, Jones T, Harvey J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. J Cancer Res Ther. 2016;12(2):486-92.

247. Keski-Säntti H, Atula T, Tikka J, Hollmén J, Mäkitie AA, Leivo I. Predictive value of histopathologic parameters in early squamous cell carcinoma of oral tongue. Oral Oncol. 2007;43:1007-13.

248. Pimenta Amaral TM, Da Silva Freire AR, Carvalho AL, Pinto CA, Kowalski LP. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. Oral Oncol. 2004;40:780-6.

249. Garavello W, Spreafico R, Somigliana E, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Prognostic influence of gender in patients with oral tongue cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138(6):768-71.

250. Ganly I, Patel S, Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue--clinicopathologic features affecting outcome. Cancer. 2012;118(1):101-11.

251. Saba NF, Goodman M, Ward K, i sur. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: a surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. Oncology. 2011;81(1):12-20.

252. Farhood Z, Simpson M, Ward GM, Walker RJ, Osazuwa-Peters N. Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis. Laryngoscope. 2019;129(6):1400-6.

253. Rusthoven K, Ballonoff A, Raben, Chen C. Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. Cancer. 2008;112:345-51.

254. Suresh GM, Koppad R, Prakash BV, Sabitha KS, Dhara PS. Prognostic Indicators of Oral Squamous Cell Carcinoma. Ann Maxillofac Surg. 2019;9(2):364-70.

255. Sharma K, Ahlawat P, Gairola M, Tandon S, Sachdeva N, Sharief MI. Prognostic factors, failure patterns and survival analysis in patients with resectable oral squamous cell carcinoma of the tongue. Radiat Oncol J. 2019;37(2):73-81.

256. Thomas A, Manchella S, Koo K, Tiong A, Nastri A, Wiesenfeld D. The impact of delayed diagnosis on the outcomes of oral cancer patients: a retrospective cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2020;S0901-5027(20)30326-X.

257. Cariati P, Cabello Serrano A, Fernandez Solis J, Martinez Lara I. Distribution of cervical metastasis in tongue cancer: Are occult metastases predictable? A retrospective study of 117 oral tongue carcinomas. J Craniomaxillofac Surg. 2018;46(1):155-61.

258. 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(8):753-8.

259. Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature. J Craniomaxillofac Surg. 2017;45(6):821-5.

260. Jones HB, Sykes A, Bayman N, i sur. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. Oral Oncol. 2009;45(1):10-5.

261. Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, i sur. Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. Oral Oncol. 2012;48(4):320-4.

262. Lanzer M, Gander T, Kruse A, Luebbers HT, Reinisch S. Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2014;124(5):E160-6.

263. Jardim JF, Francisco AL, 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):23-8.

264. Chinn SB, Spector ME, Bellile EL, i sur. Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149(6):893-9.

265. Tai SK, Li WY, Yang MH, i sur. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. Ann Surg Oncol. 2012;19(6):1995-2002.

266. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF. Perineural invasion in T1 oral squamous cell carcinoma indicates the need for aggressive elective neck dissection. Am J Surg Pathol. 2013;37(8):1164-72.

267. Huang S, Zhu Y, Cai H, Zhang Y, Hou J. Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021;131(3):319-28.

268. Bittar RF, Ferraro HP, Ribas MH, Lehn CN. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(5):543-7.

267. Bulbul MG, Tarabichi O, Sethi RK, Parikh AS, Varvares MA. Does Clearance of Positive Margins Improve Local Control in Oral Cavity Cancer? A Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;161(2):235-44.

267. Smits RW, Koljenović S, Hardillo JA, i sur. Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement. Head Neck. 2016;38Suppl 1:2197-203.

268. Dillon JK, Brown CB, McDonald TM, i sur. How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? J Oral Maxillofac Surg. 2015;73:1182-8.

269. Dik EA, Willems SM, Ipenburg NA, Adriaansens SO, Rosenberg AJ, van Es RJ. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm. Oral Oncol. 2014;50(6):611-5.

270. Gokavarapu S, Chander R, Parvataneni N, Puthamakula S. Close margins in oral cancers: implication of close margin status in recurrence and survival of pT1N0 and pT2N0 oral cancers. Int J Surg Oncol. 2014;2014:545372.

271. Ch'ng S, Corbett-Burns S, Stanton N, i sur. Close margin alone does not warrant postoperative adjuvant radiotherapy in oral squamous cell carcinoma. Cancer. 2013;119(13):2427-37.

272. Imai T, Satoh I, Matsumoto K, i sur. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(2):130-6.

273. El-Naaj IA, Leiser Y, Shveis M, Sabo E, Peled M. Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(10):2674-9.

274. Yamagata K, Fukuzawa S, Kanno N, Uchida F, Yanagawa T, Bukawa H. Is Lymph Node Ratio a Prognostic Factor for Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma?. J Oral Maxillofac Surg. 2019;77(7):1510-9.

275. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, i sur. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. Head Neck. 2015;37(6):777-82.

276. Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2019;89:133-43.

277. Ding D, Stokes W, Eguchi M, i sur. Association Between Lymph Node Ratio and Recurrence and Survival Outcomes in Patients With Oral Cavity Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(1):53-61.

278. de Ridder M, Marres CC, Smeele LE, i sur. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. Virchows Arch. 2016;469(6):635-41.

279. Marres CC, de Ridder M, Hegger I, i sur. The influence of nodal yield in neck dissections on lymph node ratio in head and neck cancer. Oral Oncol. 2014;50(1):59-64.

280. Zenga J, Divi V, Stadler M, i sur. Lymph node yield, depth of invasion, and survival in node-negative oral cavity cancer. Oral Oncol. 2019;98:125-31.

281. 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;154(3):465-72.

282. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, i sur. 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):3049-55.

283. Jaber JJ, Zender CA, Mehta V, i sur. Multi-institutional investigation of the prognostic value of lymph nodel yield in advanced-stage oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck. 2014;36(10):1446-52.

284. Lee CC, Su YC, Hung SK, i sur. Recommendation for incorporation of a different lymph node scoring system in future AJCC N category for oral cancer. Sci Rep. 2017;7(1):14117.

285. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, i sur. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(31):3601-9.

286. Pantvaidya GH, Pal P, Vaidya AD, Pai PS, D'Cruz AK. Prospective study of 583 neck dissections in oral cancers: implications for clinical practice. Head Neck. 2014;36(10):1503-7.

287. Sharma A. Inclusion of Neck Level IV in Treatment of Patients With Clinically Node-Negative Oral Cavity Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(6):548-9.

288. Mishra P, Sharma AK. A 3-year study of supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection type I in oral cancer: with special reference to involvement of level IV node metastasis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267(6):933-8.

289. Bullock MJ, Beitler JJ, Carlson DL, i sur. Data Set for the Reporting of Nodal Excisions and Neck Dissection Specimens for Head and Neck Tumors: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(4):452-62.

290. Arun I, Maity N, Hameed S, i sur. Lymph node characteristics and their prognostic significance in oral squamous cell carcinoma. Head Neck. 2021;43(2):520-33.

291. Yan F, Li H, Kaczmar JM, i sur. Evaluating Adjuvant Therapy With Chemoradiation vs Radiation Alone for Patients With HPV-Negative N2a Head and Neck Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;146(12):1109-19.

292. Devaraja K. De-escalation of aggressive adjuvant therapy for limited extranodal extension in head and neck cancer. Oral Oncol. 2021;105161.

293. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2016;62:60-71.

294. León X, Neumann E, Gutiérrez A, García J, López M, Quer M. Weighted lymph node ratio: New tool in the assessment of postoperative staging of the neck dissection in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma patients. Head Neck. 2020;42(10):2912-19.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 3. srpnja 1990. godine u Pakracu. Osnovnu školu i opću gimnaziju završio sam u Garešnici gdje sam i odrastao. Diplomirao sam 2015. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad „Prognostički čimbenici primarnih tumora submandibularne žlijezde“ izrađen je pod mentorstvom prof. dr. sc. Ivice Lukšića. Nakon završenog studija, kraće vrijeme bio sam zaposlen u Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije. Specijalizaciju iz maksilofacijalne kirurgije započeo sam 2016. godine u Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava. Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisujem 2018., a poslijediplomski specijalistički studij „Maksilofacijalna kirurgija“ 2019. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Proveo sam nekoliko višetjednih edukacija iz područja onkokirurgije glave i vrata i koštane kirurgije deformiteta ličnoga skeleta u Austriji (Department of Oral and Maxillofacial Surgery University Hospital Innsbruck, Department of Oral and Maxillofacial Surgery Academic Teaching Hospital Feldkirch) i Poljskoj (Department of Otolaryngology Medical University of Warsaw, Centre for the Treatment of Craniofacial Defects and Facial Jaw Surgery Olsztyn). Član sam više domaćih i međunarodnih stručnih društava među kojima su European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (EACMFS), International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (IAOMS) i Hrvatsko društvo za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata. Aktivno se bavim znanstvenim radom vezanim uz maksilofacijalnu kirurgiju i onkologiju glave i vrata. Kao autor i koautor objavio sam deset radova indeksiranih u bazi „*Current Contents*“. Oženjen sam i otac jednog dječaka. U slobodno vrijeme bavim se sportom i putujem. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.