

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Marcin Czajka

Ocena wyników leczenia i pooperacyjnej jakości życia chorych
na raka trzonu języka w materiale Kliniki Chirurgii Czaszkowo-
Szcękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Jan Zapała

Pracę wykonano w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szcękowo-
Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Jan Zapała

Kraków, rok 2014

SPIS TREŚCI

I. Wstęp	
1. Wybrane zagadnienia z anatomii języka	3
2. Charakterystyka patomorfologiczna raka trzonu języka	4
3. Epidemiologia raka trzonu języka w Polsce	5
4. Symptomatologia i diagnostyka chorych na raka trzonu języka	7
5. Ogólne zasady i metody leczenia chorych na raka trzonu języka	10
6. Zasady pooperacyjnej obserwacji chorych na raka trzonu języka	12
7. Zasady oceny jakości życia chorych na raka trzonu języka	13
II. Założenia i cel pracy	15
III. Materiał i metody	
1. Charakterystyka ogólna materiału chorych	16
2. Leczenie przedkliniczne	19
3. Diagnostyka przedkliniczna	19
4. Leczenie neoadjuwantowe	26
5. Leczenie chirurgiczne	27
6. Okres pooperacyjny	35
7. Leczenie uzupełniające	36
8. Badanie kontrolne oraz ocena jakości życia chorych	37
9. Metody badawcze i statystyczne	39
IV. Wyniki leczenia	
1. Aspekt onkologiczny	41
2. Aspekt jakości życia	66
V. Dyskusja	76
VI. Wnioski	88
VII. Streszczenie	89
VIII. Summary	95
IX. Piśmiennictwo	101
X. Dokumentacja	
1. Spis rycin	110
2. Spis tabel	112

I. WSTĘP

1. Wybrane zagadnienia z anatomii języka

Język (*lingua*) jest narządem jamy ustnej, którego zrąb stanowią mięśnie szkieletowe. Składa się z trzonu znajdującego się w obrębie jamy ustnej (*corpus linguae*) oraz korzenia (nasady) (*radix linguae*), wchodzącego w skład ustnej części gardła [3].

Język zbudowany jest z dwóch grup mięśni prążkowanokomórkowych. Są to mięśnie zewnętrzne języka, do których zaliczamy mięsień gnykowo-językowy (*musculus hyoglossus*), mięsień bródkowo-językowy (*musculus genioglossus*), a także mięsień rylcowo-językowy (*musculus styloglossus*), oraz mięśnie wewnętrzne, które swoje przyczepy początkowe i końcowe mają w obrębie języka, a ich skurcz pozwala na zmianę jego kształtu. Są to mięsień podłużny górny (*musculus longitudinalis superior*), mięsień podłużny dolny (*musculus longitudinalis inferior*), mięsień poprzeczny języka (*musculus transversus linguae*) oraz mięsień pionowy języka (*musculus verticalis linguae*) [3,49,67].

Język pokryty jest błoną śluzową, która na powierzchni grzbietowej tworzy uwypuklenia tzw. brodawki (*papillae*). Wyróżnia się cztery ich rodzaje: brodawki nitkowate (*papillae filiformes*), brodawki grzybowate (*papillae fungiformes*), brodawki liściaste (*papillae foliatae*) oraz brodawki okolone (*papillae vallatae*). W błonie śluzowej języka znajdują się kubki smakowe zlokalizowane głównie w obrębie brodawek okolonych, grzybowatych oraz liściastych, a także liczne gruczoły ślinowe o charakterze surowiczym, śluzowym oraz mieszanym. Brzuszna powierzchnia języka pokryta jest cienką błoną śluzową zbudowaną z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego. Błona śluzowa ściśle się zrasta z mięśniówką ze względu na brak tkanki podśluzowej [49].

Chłonka z okolicy koniuszka języka spływa do węzłów chłonnych podbródkowych, natomiast z trzonu i nasady języka do węzłów chłonnych podżuchwowych oraz szyjnych głębokich. Według podziału chirurgicznego węzłów chłonnych szyi wprowadzonego w 1988 roku przez *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* węzły chłonne podbródkowe należą do przedziału węzłowego Ia, węzły chłonne podżuchwowe do Ib, natomiast węzły chłonne szyjne głębokie towarzyszące żyłom szyjnej wewnętrznej należą do II, III oraz IV przedziału węzłowego [11,32].

Naczynia chłonne z obu stron języka łączą się ze sobą, co skutkuje skrzyżowanym spływem chłonki do węzłów chłonnych z tego narządu [95].

2. Charakterystyka patomorfologiczna raka trzonu języka

W obrębie trzonu języka zdecydowanie najczęściej, bo aż w 90% przypadków nowotworów złośliwych, rozwija się rak płaskonabłonkowy (*łac. carcinoma planoepitheliale, ang. squamous cell carcinoma*) o różnym stopniu zróżnicowania histopatologicznego (G I-IV) [47,50,66,100]. Najczęstszym rozpoznawanym podtypem histopatologicznym jest rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (*carcinoma planoepitheliale keratodes*), rzadziej rak płaskonabłonkowy częściowo rogowaciejący (*carcinoma planoepitheliale partim keratodes*) oraz nierogowaciejący (*carcinoma planoepitheliale akerotodes*) [103]. Mogą też występować raki wywodzące się z drobnych gruczołów ślinowych języka, a wśród nich rak śluzowo-naskórkowy (*carcinoma mucoepidermale*), rak gruczołowato-torbielowaty (*carcinoma adenoides cysticum*) oraz rak z komórek surowicznych (*carcinoma acinosum, ang. acinic cell carcinoma*), które się rozwijają sporadycznie [6,49,103].

Rak trzonu języka może powstawać *ab initio* lub rozwijać się na podłożu zmian potencjalnie złośliwych, z których najczęstszymi są rogowacenie białe (*leukoplakia*), liszaj płaski (*lichen planus*) czy rogowacenie czerwone (*erytroplakia*) [49].

Rak trzonu języka może powstawać na skutek długotrwałego narażenia na czynniki uczestniczące w procesach inicjacji oraz promocji karcinogenezy, do których przede wszystkim zalicza się palenie wyrobów tytoniowych, nałogowe picie alkoholu czy w krajach Dalekiego Wschodu żucie betelu (pieprzu żuw nego) [14,17,27,38,47,50,58,64,66]. Do powstania raka zwłaszcza zlokalizowanego na bocznej powierzchni trzonu języka może prowadzić stałe i długotrwałe drażnienie przez ostre brzegi ubytków próchnicowych, nieprawidłowo wykonane wypełnienia lub źle dopasowane uzupełnienia protetyczne. W ostatnim czasie coraz częściej zwraca się uwagę na współdziałanie infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Za wysoce onkogenne uważa się genotypy 16, 18, 31, 33, 45 wirusa [61,74,76,103].

W tabeli I przedstawiono najczęściej występujące czynniki ryzyka rozwoju raka trzonu języka [14,17,27,38,58,64,81,84].

Tabela I. Czynniki ryzyka w raku trzonu języka

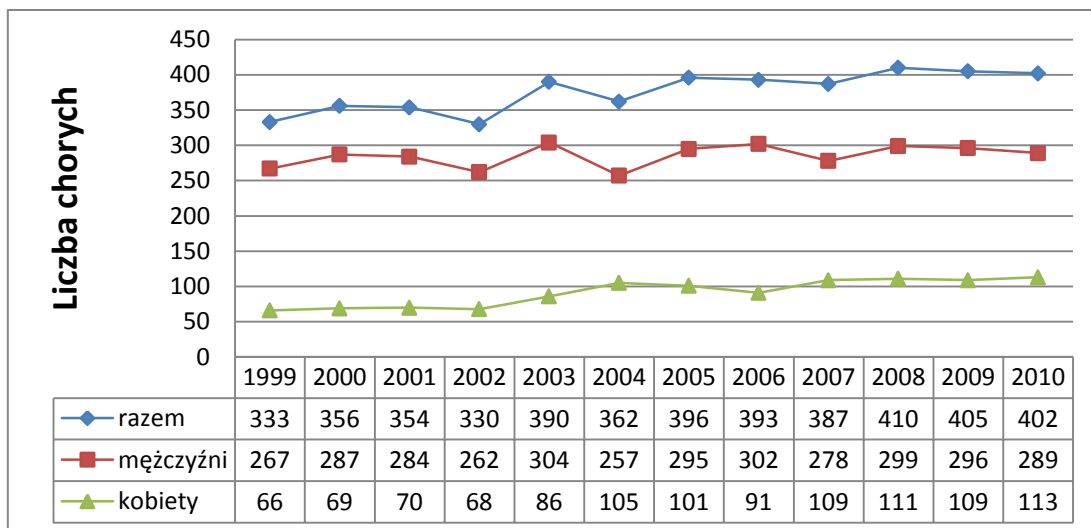
- Palenie tytoniu (także bierne narażenie na dym tytoniowy)
- Picie alkoholu
- Zła higiena jamy ustnej
- Przewlekłe choroby przyzębia
- Ostre brzegi ubytków próchnicowych, nieprawidłowo wykonane uzupełnienia protetyczne
- Zmiany potencjalnie złośliwe błony śluzowej
- Przewlekłe infekcje wirusowe
- Prądy elektrogalwaniczne
- Zaburzenia metabolizmu glukozy (cukrzyca)
- Złe nawyki żywieniowe (dieta wysokotłuszczowa)

3. Epidemiologia raka trzonu języka w Polsce

Według danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie w 2010 roku w populacji polskiej zarejestrowano 402 nowe przypadki zachorowania na raka trzonu języka, co stanowiło 0,28% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce, 24% nowotworów złośliwych błony śluzowej jamy ustnej oraz 6,3% nowotworów złośliwych głowy i szyi [94].

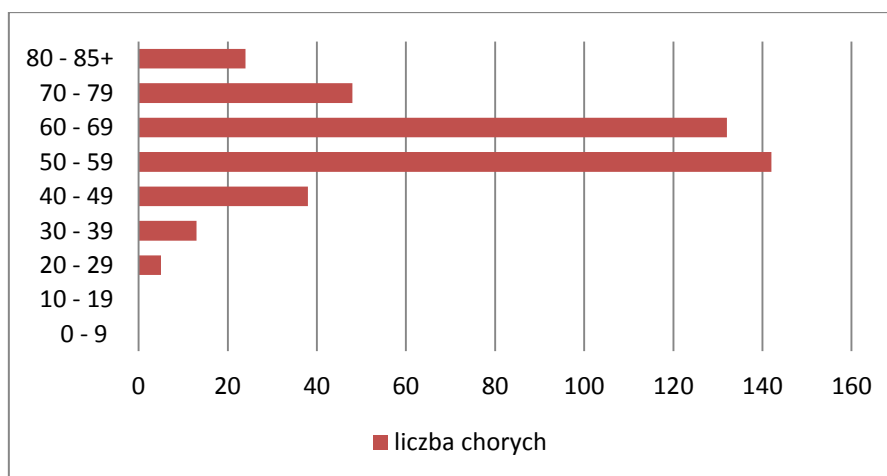
Nowotwór ten występuje częściej u mężczyzn [47,66,103]. W 2010 roku stanowił u mężczyzn 0,41%, a u kobiet 0,16% wszystkich nowotworów złośliwych, zajmując 38. miejsce w populacji polskiej pod względem częstości występowania [94].

Analizując zachorowalność na raka trzonu języka w latach 1999 – 2010, można stwierdzić niewielki, ale stały jej wzrost, który dotyczy głównie populacji żeńskiej. W 1999 roku rak trzonu języka u kobiet znajdował się na 55. miejscu pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce, podczas gdy w 2010 roku znalazł się już na 45. miejscu [21,22,23,24,25,26,89,90,91,92,93,94,102]. Na rycinie 1 przedstawiono zachorowalność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999 – 2010.



Rycina 1. Zachorowalność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999-2010

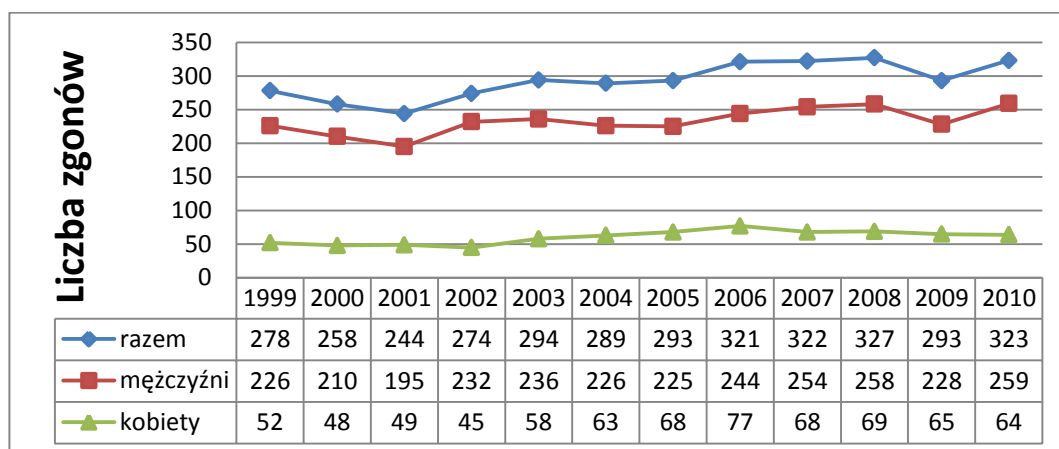
Szczyt zachorowalności w 2010 roku na raka trzonu języka w populacji polskiej przypadła na szóstą (142 przypadki) oraz siódmą (132 przypadki) dekadę życia [95]. Na rycinie 2 przedstawiono zachorowalność na raka trzonu języka w poszczególnych dekadach życia.



Rycina 2. Zachorowalność na raka trzonu języka w Polsce w roku 2010 w zależności od struktury wieku

W ostatniej dekadzie w Polsce odnotowano również niewielką tendencję wzrostową w odniesieniu do liczby zgonów z powodu raka trzonu języka, w roku 1999 zmarło 278 chorych, w 2004 roku 289, a w 2010 roku 323. W 1999 roku rak trzonu języka znajdował się na 35. miejscu pod względem przyczyny zgonu na nowotwory złośliwe w Polsce, podczas gdy w 2010 roku zajął już 30. miejsce

[21,22,23,24,25,26,90,91,92,93,94,95,103]. Na rycinie 3 przedstawiono wykres, obrazujący umieralność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999 – 2010.



Rycina 3. Umieralność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999-2010

4. Symptomatologia i diagnostyka chorych na raka trzonu języka

Rak płaskonabłonkowy ma najczęściej postać kraterowatego owrzodzenia zlokalizowanego na bocznej powierzchni trzonu języka. Zmiana pokryta jest włóknikiem i ma wałowato uniesione brzegi. Rzadziej przybiera formę guza lub twardego nacieku czy szczelinowatego pęknięcia błony śluzowej [6,52]. Cechuje się dynamicznym wzrostem zwłaszcza u ludzi młodych, szybko naciekając okoliczne tkanki, w tym dno jamy ustnej, dziąsło dolne, trzon żuchwy, trójkąt zatrzonowcowy, kąt językowo-migdałkowy, migdałek podniebienny czy boczną ścianę gardła [66,103]. W początkowym okresie jego rozwój przebiega asymptotycznie [6]. Dopiero wtórne zakażenie bakteryjne lub/i grzybicze wywołuje pojawienie się dolegliwości bólowych. W miarę wzrostu raka i jego nieciekania w głąb języka i na tkanki okoliczne występuje przewlekły ból z charakterystycznym promieniowaniem do ucha (*otalgia*), pojawia się wzmożone wydzielanie śliny (*ptyalismus*), ograniczenie ruchomości języka, bełkotliwa mowa (mowa „kluskowata”), zaburzenia połykania (*dysphagia*, *odynophagia*) oraz przykry zapach z ust (*foetor ex ore*). W przypadku znacznego zaawansowania guza mogą występować krwawienia, a nawet krwotoki o charakterze samoistnym lub pod wpływem mikrourazów [6,51].

Przerzuty do lokoregionalnych węzłów chłonnych pojawiają się stosunkowo wcześnie [60]. U 35-40% chorych w chwili rozpoznania obecne są już przerzuty lokoregionalne w I, II, III przedziale węzłowym szyi [33,70,104]. Przy klinicznej cesze N0 w 30% przypadków występują mikroprzerzuty zwane przerzutami ukrytymi (obecność w węzle chłonny skupisk komórek nowotworowych o rozmiarach mniejszych niż 2mm) [10]. Skrzyżowany splot chłonki z języka stwarza anatomiczne możliwości występowania przerzutów do węzłów chłonnych szyi po stronie przeciwnej do guza pierwotnego (kontralateralnych) [95]. Przerzuty odległe występują w 10% przypadków i pojawiają się już przy znacznym zaawansowaniu lokoregionalnym choroby nowotworowej [50].

Na rycinie 4 przedstawiono chorą z owrzodzeniem nowotworowym (rak płaskonabłonkowy) bocznej powierzchni trzonu języka.



Rycina 4. Chora z rozległym rakiem płaskonabłonkowym trzonu języka po stronie prawej

W procesie diagnostyki raka trzonu języka należy określić typ histologiczny nowotworu oraz stopień zaawansowania klinicznego. Ustalenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w oparciu o klasyfikację TNM ma zasadnicze znaczenie dla ustalenia właściwej sekwencji postępowania leczniczego oraz rokowania [35,60,104].

Wewnątrzustne badanie kliniczne ma na celu określenie cechy cT. Ocena kliniczna zmian jamy ustnej powinna być uzupełniona o badanie laryngologiczne i o dyktoskopię lub badanie z użyciem fiberoskopu celem dokładnej oceny

migdałków, gardła, zachyłków gruszkowatych, nagłośni i krtani. Badaniem tym musimy ewentualnie wykryć występowanie nowotworu synchronicznego w obrębie górnych dróg oddechowych, którego ryzyko występowania wynosi około 5% u chorych z rozpoznaniem jednym ogniskiem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [50,51]. Standardem jest pobranie wycinka z guza celem określenia typu histologicznego nowotworu oraz ustalenia jego stopnia zróżnicowania [6,11,51,99].

Tabela II. Algorytm postępowania diagnostycznego u chorych na raka trzonu języka

Ocena zaawansowania guza pierwotnego (ustalenie cechy cT)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie podmiotowe 2. Badanie przedmiotowe jamy ustnej z oceną laryngologiczną z użyciem fiberoskopii 3. Pobranie wycinka z guza celem weryfikacji histopatologicznej 4. Wykonanie badania TK z kontrastem lub RM części twarzowej czaszki 5. Wykonanie zdjęcia OPG w przypadku podejrzenia o naciekanie żuchwy
Ocena węzłów chłonnych szyi (ustalenie cechy cN)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie przedmiotowe 2. BACC powiększonych węzłów chłonnych celem weryfikacji cytologicznej pod kątem obecności przerzutów lokoregionalnych 3. Wykonanie badania USG szyi i/lub TK/RM szyi
Diagnostyka pod kątem przerzutów odległych (ustalenie cechy M)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wykonanie zdjęcia PA klatki piersiowej i/lub TK klatki piersiowej 2. Wykonanie badania USG i/lub TK jamy brzusznej 3. Rozważenie wykonania badania PET TK w przypadku znacznego zaawansowania raka

W celu oceny stanu węzłów chłonnych szyi wykonuje się badanie USG. Jeżeli istnieją podejrzenia o naciekanie żuchwy, we wstępnej diagnostyce niezbędne jest wykonanie zdjęcia ortopantomograficznego (OPG). Coraz powszechniej się uważa, że w celu określenia wielkości guza pierwotnego i stanu okolicznych węzłów chłonnych badaniem z wyboru powinna być tomografia komputerowa z kontrastem lub rezonans magnetyczny trzewioczaszki oraz szyi [16,60]. W celu poszukiwania przerzutów odległych zalecane jest wykonanie co najmniej zdjęcia tylnoprzodniego klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej. Istnieje coraz większa tendencja do standardowego wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej. W przypadku raków w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego należy rozważyć wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET TK) [60,100].

W tabeli II przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego u chorych na raka trzonu języka.

Tabela III obrazuje klasyfikację zaawansowania klinicznego raka trzonu języka według Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem z 2010 roku (AJCC 2010) [33,35,39].

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka trzonu języka wg Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC 2010)

0°	TisN0M0
I°	T1N0M0
II°	T2N0M0
III°	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
IVA°	T4aN0M0 T4aN1M0 każde T(poza 4b)N2M0
IVB°	każde TN3M0 T4b każde NM0
IVC°	każde TM1 każde NM1

5. Ogólne zasady i metody leczenia chorych na raka trzonu języka

W leczeniu raka trzonu języka stosuje się w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego leczenie skojarzone [50,52,60].

W I oraz II stopniu zaawansowania równorzędnymi metodami leczenia radykalnego są radioterapia i chirurgia [9,48,59,104]. Jeżeli w badaniach diagnostycznych stwierdza się obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyi (cecha cN+), to zalecaną sekwencją leczenia jest wycięcie chirurgiczne raka wraz z operacją szyjną radykalną lub zmodyfikowaną po stronie guza i ewentualnie selektywną operacją węzłową po stronie przeciwnej, a następnie wdrożenie radioterapii adjuwantowej. U chorych, u których stwierdza się naciekanie żuchwy, jedynym możliwym leczeniem jest usunięcie chirurgiczne raka wraz z odcinkową resekcją żuchwy w bloku z odpowiednim zabiegiem węzłowym.

Tabela IV. Algorytm postępowania leczniczego w przypadku raków trzonu języka w I, II stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

stopień zaawansowania klinicznego	radikalne leczenie guza pierwotnego oraz układu chłonnego szyi	wynik badania histopatologicznego	leczenie uzupełniające
T1-2 N0	wycięcie chirurgiczne guza wraz z jedno- lub obustronną selektywną operacją układu chłonnego szyi	- występowanie jednego przerzutu do węzłów chłonnych	rozważenie radioterapii
		- nieradykalność usunięcia raka	poszerzenie zabiegu, następnie radioterapia lub chemioradioterapia
		- dyspersyjny wzrost raka - naciekanie pni nerwowych przez raka - występowanie powyżej jednego przerzutu do węzłów chłonnych - naciekanie pozatorebkowe przerzutu raka - obecność zatorów z komórek raka w świetle naczyń krwionośnych	radioterapia lub chemioradioterapia
	radioterapia radykalna: - brachyterapia - teleradioterapia megawoltowa	ocena po zakończeniu terapii	
		nie stwierdza się guza pierwotnego	obserwacja
		stwierdza się obecność guza pierwotnego (<i>laesio non sanata</i>)	chirurgia ratująca

U chorych z III i IV stopniem zaawansowania klinicznego konieczne jest niekiedy wdrożenie leczenia skojarzonego, na które się składają chemioterapia neoadjuwantowa, wycięcie chirurgiczne guza wraz z węzłami chłonnymi szyi oraz radioterapia adjuwantowa [78,82]. Skojarzenie leczenia chirurgicznego i radioterapii adjuwantowej stosuje się w przypadku:

- nieradykalności mikroskopowej operacji, dyspersyjnego wzrostu raka i naciekania pni nerwowych,
- potwierdzenia w badaniu histopatologicznym naciekania żuchwy,
- stwierdzenia stopnia zaawansowania pT3, pT4 guza pierwotnego,

- występowania więcej niż jednego przerzutu do usuniętych węzłów chłonnych szyi,
- naciekania pozatorebkowego przerzutu raka,
- obecności zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych,
- przerzutów do węzłów chłonnych IV i V przedziału węzłowego szyi [9,34,41].

U chorych ze wznową po radioterapii radykalnej polecana jest tzw. chirurgia ratująca (*salvage surgery*). Jeżeli doszło do rozwoju wznowy po leczeniu chirurgicznym stosuje się zabiegi chirurgii ratującej lub wdraża radioterapię paliatywną. W przypadkach IVb stopnia zaawansowania klinicznego, kiedy radykalne leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na rozmiary i zaawansowanie guza oraz u chorych z uogólnionym rozsiewem nowotworowym (IVc stopień zaawansowania klinicznego), wdraża się leczenie paliatywne lub objawowe [41,52].

W tabelach IV oraz V przedstawiono algorytmy postępowania leczniczego w raku trzonu języka w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.

6. Zasady pooperacyjnej obserwacji chorych na raka trzonu języka

Chorzy po radykalnym leczeniu z powodu raka trzonu języka powinni pozostawać pod stałą obserwacją onkologiczną według następującego schematu:

- do 12 miesięcy od zakończenia leczenia – badanie kontrolne co miesiąc,
- do 24 miesięcy od zakończenia leczenia - badanie kontrolne co 2 miesiące,
- do 36 miesięcy od zakończenia leczenia – badanie kontrolne co 3 miesiące,
- >36 miesięcy od zakończenia leczenia – badanie kontrolne co 6 miesięcy [52].

Badanie kliniczne należy uzupełniać wykonywaniem badań obrazowych w celu ewentualnego potwierdzenia wznowy miejscowej lub węzłowej i pojawienia się przerzutów odległych według schematu (lub niezwłocznie w każdej sytuacji wątpliwej):

- badanie USG szyi – raz na pół roku,
- zdjęcie PA klatki piersiowej – raz do roku,
- badanie USG jamy brzusznej – raz do roku
- badanie tomografii komputerowej trzewioczaski i szyi – raz do roku [6,50,52,99].

W dobie coraz większej dostępności badania PET TK zaleca się zastępowanie badań diagnostycznych tym jednym badaniem przeprowadzanym raz na rok [16,60,100].

Tabela V. Algorytm postępowania leczniczego w przypadku raków trzonu języka w III, IVa, IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

stopień zaawansowania klinicznego	chirurgiczne leczenie guza pierwotnego oraz układu chłonnego szyi		wynik badania histopatologicznego	leczenie uzupełniające
	cecha N	rodzaj zabiegu		
T3, N0 T4a, każde N T1-3, N1-3	N0	wycięcie guza pierwotnego wraz z SOHND jedno- lub obustronną	radykałne wycięcie guza pierwotnego oraz cecha pN0	rozważenie radioterapii uzupełniającej
	N1	wycięcie guza pierwotnego wraz z ipsilateralną MRND lub dodatkowo kontrlateralną SOHND	- nieradykalność usunięcia raka	poszerzenie zabiegu, a następnie radioterapia lub chemioradioterapia
	N2a-b	wycięcie guza pierwotnego wraz z ipsilateralną RND lub dodatkowo kontrlateralną SOHND lub MRND	- dyspersyjny wzrost raka - naciekanie pni nerwowych przez raka - naciekanie pozatorebkowe przerezutu raka - obecność zatorów z komórek raka w świetle naczyń krwionośnych	radioterapia uzupełniająca lub chemioradioterapia
	N3	wycięcie guza pierwotnego wraz z ipsilateralną RND lub dodatkowo kontrlateralną SOHND lub MRND	- cecha pT3, pT4 - cecha pN2, pN3 - przerzuty w węzłach chłonnych IV oraz V przedziału węzłowego	
	N2c	wycięcie guza pierwotnego wraz z ipsilateralną RND oraz kontrlateralną MRND		

7. Zasady oceny jakości życia chorych na raka trzonu języka

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jakość życia to: „postrzeganie przez jednostki ich pozycji w życiu, w kontekście kultury i systemu wartości, w jakich żyją oraz jej związku z indywidualnymi celami, oczekiwaniami, standardami i zainteresowaniami” [1,20,72,104].

Do oceny jakości życia chorych leczonych onkologicznie wprowadzono obiektywne narzędzia badawcze pod postacią kwestionariuszy. Pytania w nich zawarte odnoszą się do problemów fizycznych, funkcjonalnych, emocjonalnych oraz społecznych [75].

Obecnie najczęściej stosowanymi kwestionariuszami, służącymi do obiektywnej oceny jakości życia osób z chorobami onkologicznymi, są wprowadzony przez Europejską Organizację Badania i Leczenia Raka (*European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) kwestionariusz QLQ-C30 (version 3.0) [1,28] oraz przez badaczy Szkoły Medycznej Uniwersytetu Waszyngtońskiego kwestionariusz *University of Washington Quality of Life Questionnaire* (UW-QOL) [13,73,98,105]. Zaletą kwestionariuszy wprowadzonych przez EORTC jest dostosowanie pytań do populacji europejskiej oraz oficjalne przetłumaczenie ich na wiele języków europejskich, w tym na język polski [104]. W kwestionariuszu tym zadawane są pytania dotyczące:

- ogólnego stanu zdrowia,
- funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych, emocjonalnego, poznawczego oraz społecznego,
- objawów związanych z chorobą: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, bezdechu, bezsenności, utraty apetytu, zatwardzeń, biegunek, trudności finansowych [1,28].

Dodatkowo dla chorych leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi wprowadzono narzędzie modułowe QLQ-H&N35, oceniające jakość życia specyficzną dla jednostki chorobowej. W kwestionariuszu tym zawartych jest 35 pytań dotyczących objawów związanych z chorobą: występowania bólu, problemów z połykaniem, zaburzeń narządów zmysłów, problemów z mową, problemów z jedzeniem szczególnie w miejscach publicznych, problemów w kontaktach społecznych, zmian w życiu seksualnym, problemów z uzębieniem, problemów z rozwieraniem szczęk, kserostomii, obecności gęstej śliny, kaszlu, uczucia bycia chorym, zażywania środków przeciwbólowych, przyjmowania suplementów żywieniowych, odżywiania się przez sondę żołądkową, utraty masy ciała, przybrania na wadze [1,28,105].

II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Celem pracy jest ocena wyników leczenia chorych na raka trzonu języka w materiale Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM w Krakowie w latach 1997-2008 (12 lat) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego oraz ocena pooperacyjnej jakości życia.

Założeniem pracy jest uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy istnieje korelacja pomiędzy wielkością guza pierwotnego (T) a ryzykiem wystąpienia przerzutów lokoregionalnych (N) u chorych na raka trzonu języka?
2. Jaki jest odsetek trafności w ocenie klinicznej i patomorfologicznej przerzutów węzłowych w raku trzonu języka (cN versus pN)?
3. Jakie są optymalne kryteria kwalifikacji chorych do elektywnych operacji węzłowych jako profilaktyki występowania przerzutów ukrytych?
4. Jakie są wskazania do przeprowadzenia kontrlateralnej operacji węzłowej?
5. Jakie czynniki prognostyczne mają wpływ na rokowanie u chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w aspekcie oceny wskaźników przeżycia całkowitego i czasu wolnego od nawrotu?
6. Jaka jest jakość życia chorych po przebytych leczeniu onkologicznym?
7. Czy istnieje zależność pomiędzy jakością życia chorych leczonych z powodu raka trzonu języka a stopniem zaawansowania klinicznego choroby przed rozpoczęciem terapii i sposobem leczenia odtwórczego?

III. MATERIAŁ I METODY

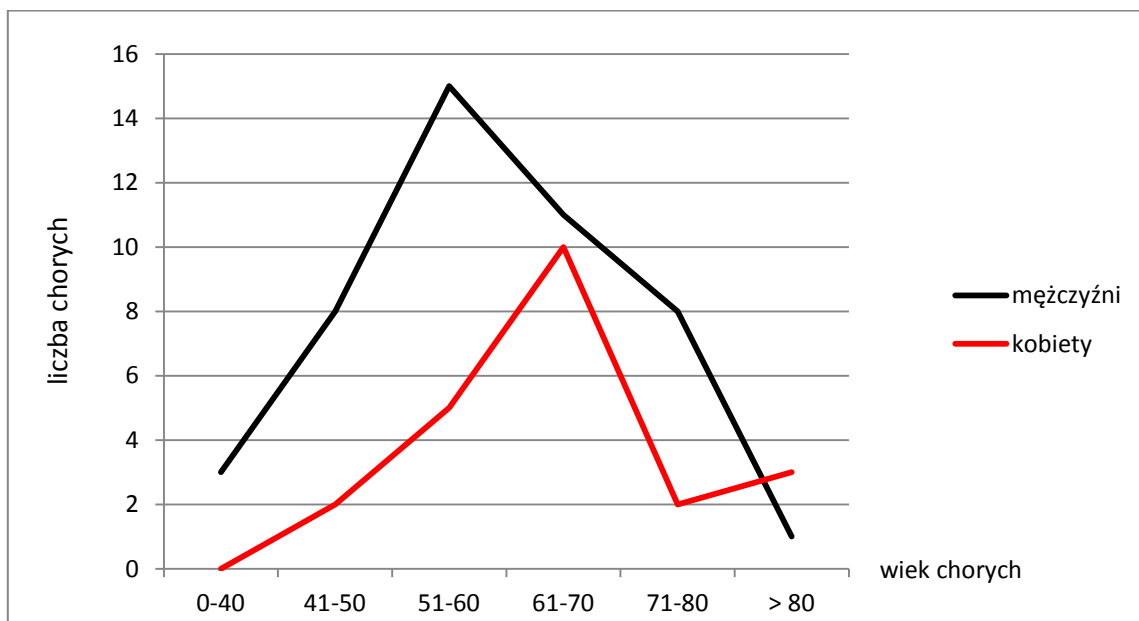
1. Charakterystyka ogólna materiału chorych

W latach 1997 – 2008 (okres 12 lat) w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM w Krakowie leczono z powodu raka trzonu języka 68 chorych, w tym 46 mężczyzn (68%) oraz 22 kobiety (32%). Chorzy byli w wieku od 33 do 85 lat. Średni wiek leczonych wynosił 61 lat.

W badanej grupie przeważali chorzy w szóstej oraz siódmej dekadzie życia i stanowili oni 60,3% leczonych. W tabeli VI przedstawiono liczebność grup chorych w zależności od płci oraz wieku.

Tabela VI. Wiek oraz płeć 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Płeć	Wiek (lata)						Razem
	0-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	
mężczyźni	3	8	15	11	8	1	46 (68%)
kobiety	0	2	5	10	2	3	22 (32%)
Razem	3 (4,4%)	10 (14,7%)	20 (29,4%)	21 (30,9%)	10 (14,7%)	4 (5,9%)	68 (100%)

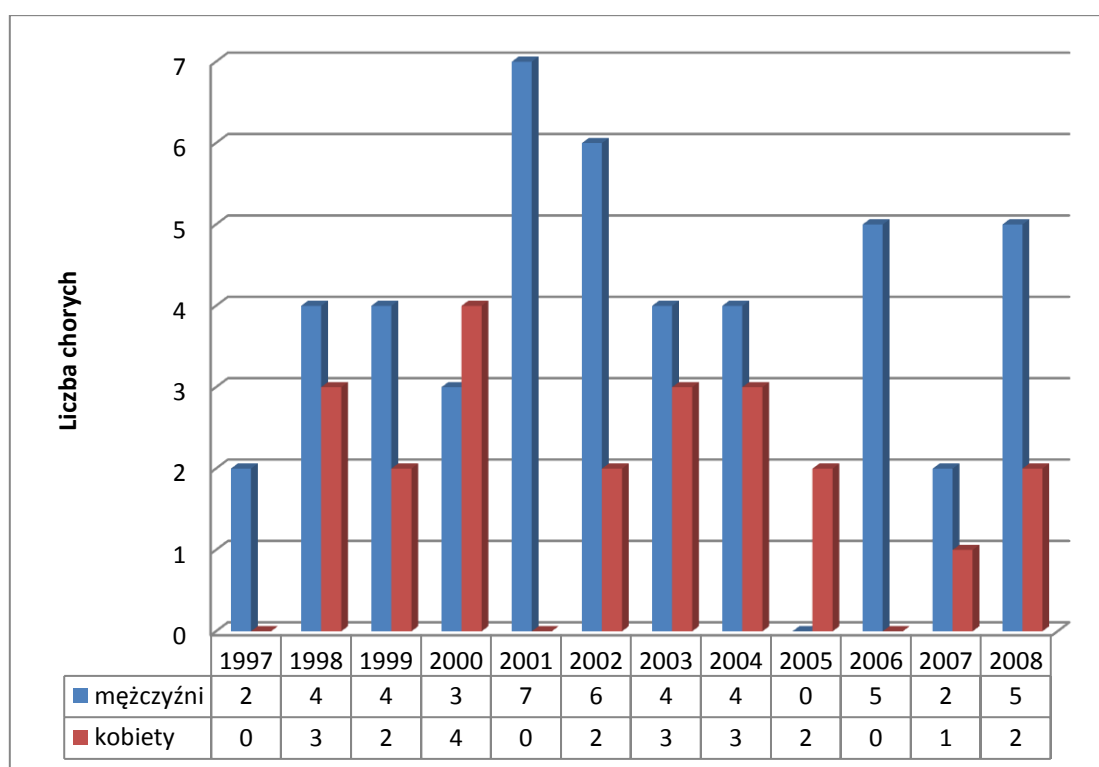


Rycina 5. Struktura wieku 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od płci oraz wieku

Na rycinie 5 przedstawiono graficznie liczebność grup chorych w zależności od płci oraz wieku.

Na rycinie 6 uwzględniono liczbę chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w poszczególnych latach w okresie 1997 – 2008 z podziałem na płeć.

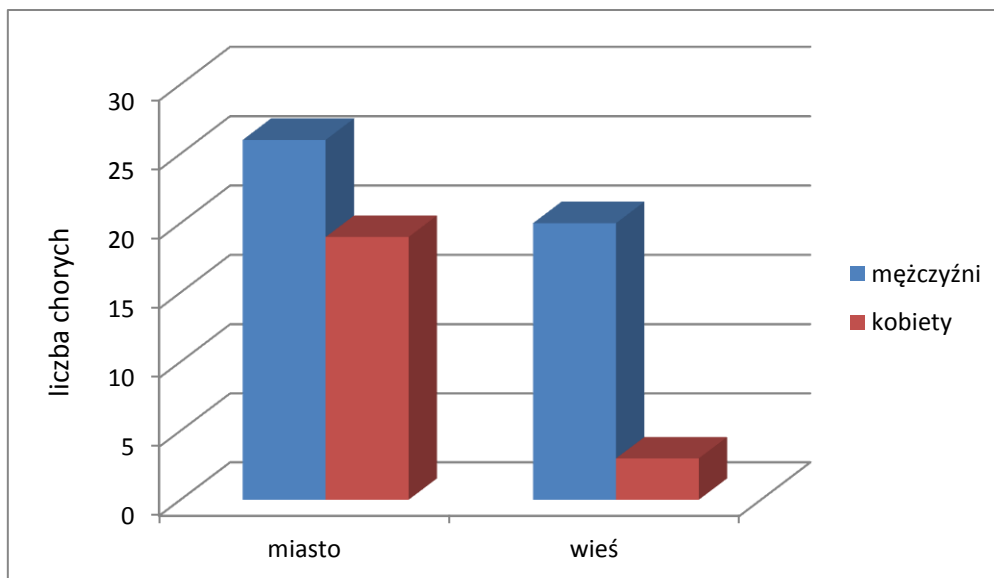
W większości chorzy byli mieszkańcami miast (66%). W grupie kobiet 86% (19) pochodziło z terenów miejskich, tylko trzy (14%) były mieszkankami wsi. W grupie mężczyzn 56% miało pochodzenie miejskie, 44% pochodziło ze wsi. Na rycinie 7 przedstawiono graficznie liczebność grup chorych z uwzględnieniem ich miejsca zamieszkania z podziałem na płeć.



Rycina 6. Liczba chorych leczonych pierwotnie z powodu raka trzonu języka w poszczególnych latach w okresie 1997 – 2008 z podziałem na płeć

Większość leczonych miała wykształcenie zawodowe (29 chorych, tj. 42,6%) lub podstawowe (19 chorych, tj. 27,9%).

W tabelach VII oraz VIII przedstawiono wykształcenie oraz wykonywany zawód leczonych z podziałem na płeć.



Rycina 7. Miejsce zamieszkania 68 chorych na raka trzonu języka z podziałem na płeć

54,4% leczonych (37 chorych) było nałogowymi palaczami papierosów. W grupie tej przeważali mężczyźni (32 osoby, tj. 86,5%). Czas trwania nałogu wynosił średnio 33 lata. Najliczniejszą grupę stanowiły osoby palące więcej niż 20 papierosów dziennie (23 osoby). Dane odnośnie palenia papierosów przedstawiono w tabeli IX.

Tabela VII. Wykształcenie 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka z podziałem na płeć

Wykształcenie	Mężczyźni	Kobiety	Suma
podstawowe	12 (17,6%)	7 (10,3%)	19 (27,9%)
zawodowe	26 (38,2%)	3 (4,4%)	29 (42,6%)
średnie	0 (0%)	8 (11,8%)	8 (11,8%)
wyższe	8 (11,8%)	4 (5,9%)	12 (17,7%)

Nałogowe picie alkoholu podawało sześciu (8,8%) chorych, 26 (38,2%) „okazjonalne” (1 -2 razy w miesiącu), a 36 (53%) uważało się za abstynentów (dane wątpliwe).

W rodzinnym wywiadzie onkologicznym tylko jedna chora podawała przebyty nowotwór złośliwy narządów rodnych u matki.

U sześciu chorych rak trzonu języka był nowotworem metachronicznym. Czterech pacjentów leczonych było w przeszłości z powodu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi o innym umiejscowieniu oraz dwie chore z powodu raka narządów rodnych.

Tabela VIII. Wykonywany zawód 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka z podziałem na płeć

Zawód	Mężczyźni	Kobiety	Suma
pracownik fizyczny	32 (47,0%)	8 (11,8%)	40 (58,8%)
rolnik	6 (8,8%)	3 (4,4%)	9 (13,2%)
pracownik umysłowy	8 (11,8%)	11 (16,2%)	19 (28,0%)

2. Leczenie przedkliniczne

Pierwotnie leczonych w Klinice było 66 (97%) chorych, a tylko dwóch zostało skierowanych z innych ośrodków, jeden chory po przebytej chemioradioterapii, drugi po nieradykalnym wycięciu guza (bez elektywnego zabiegu węzłowego).

Tabela IX. Nałogowe palenie wyrobów tytoniowych w grupie 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Ilość papierosów na dobę	Liczba chorych	
0	31 (45,6%)	razem
1-9	3 (4,4%)	37 (54,4%)
10-19	11 (16,2%)	
20-29	23 (33,8%)	

3. Diagnostyka przedkliniczna

Chorzy kierowani byli do Kliniki najczęściej przez lekarzy stomatologów (40 osób), rodzinnych (11 osób) i otolaryngologów (10 osób).

Diagnostyka przedoperacyjna chorych na raka trzonu języka

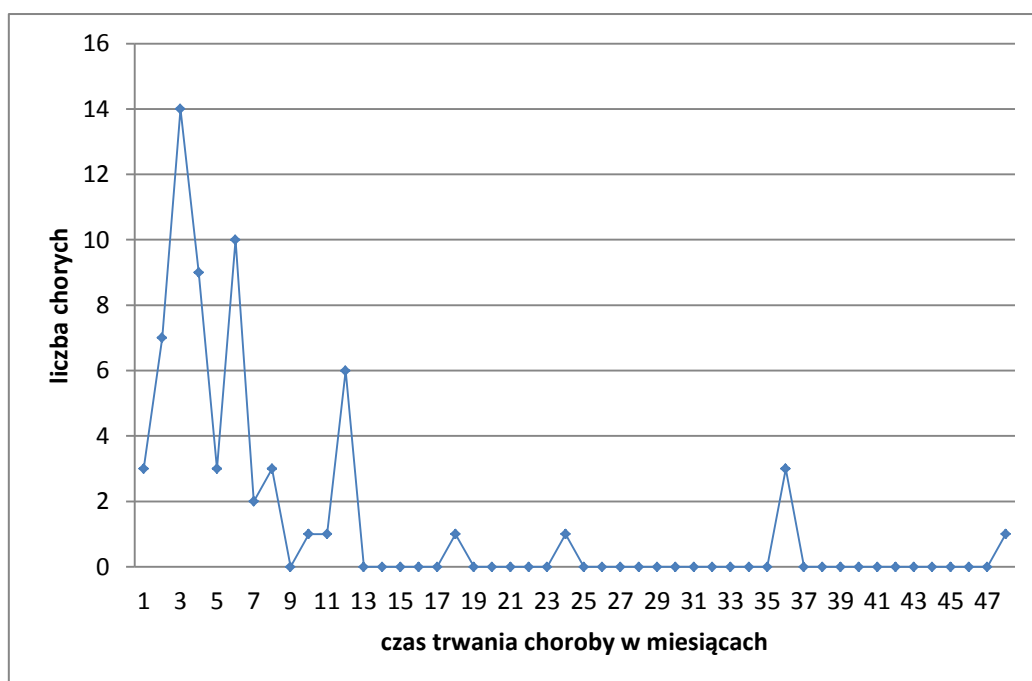
A) Badanie kliniczne (wywiad i badanie fizykalne)

Okres od wystąpienia pierwszych objawów do przyjęcia do Kliniki wynosił od jednego do 48 miesięcy, średnio 7,6 miesiąca.

W tabeli X oraz na rycinie 8 w formie wykresu zestawiono dane dotyczące okresu od wystąpienia pierwszych objawów choroby do zgłoszenia się do leczenia.

Tabela X. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego z podziałem na płeć w grupie 68 chorych na raka trzonu języka

Czas trwania choroby (miesiące)	Płeć		Razem
	mężczyźni	kobiety	
do 1	3	0	3 (4,4%)
2-3	14	7	21 (30,9%)
4-6	17	7	24 (35,3%)
7-12	11	3	14 (20,5%)
13-18	0	1	1 (1,5%)
19-24	0	1	1 (1,5%)
25-30	0	0	0 (0%)
31-36	1	2	3 (4,4%)
≥37	0	1	1 (1,5%)



Rycina 8. Krzywa czasu trwania choroby u 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

W grupie chorych pochodzących z terenów wiejskich w okresie do pół roku od wystąpienia pierwszych objawów choroby do leczenia zgłosiło się 20 pacjentów,

co stanowiło 87% tej grupy, natomiast tylko trzech (13% tej grupy) zgłosiło się po okresie 7 -12 miesięcy.

W grupie chorych pochodzących z miasta do leczenia w okresie do pół roku zgłosiło się 28 (62%) chorych, pozostałych 17 (38%) po okresie dłuższym. W tabeli XI zestawiono wyżej przedstawione dane.

Tabela XI. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od miejsca zamieszkania

Czas trwania choroby (miesiące)	Miejsce zamieszkania	
	wieś	miasto
do 1	2 (8,7%)	1 (2,2%)
2-3	6 (26,1%)	15 (33,3%)
4-6	12 (52,2%)	12 (26,7%)
7-12	3 (13,0%)	11 (24,5%)
13-18	0	1 (2,2%)
19-24	0	1 (2,2%)
25-30	0	0
31-36	0	3 (6,7%)
≥37	0	1 (2,2%)
razem	23 (100%)	45 (100%)

W tabeli XII przedstawiono wyniki analizy pomiędzy czasem trwania choroby a wykształceniem 68 chorych na raka trzonu języka.

Średni czas trwania choroby przed podjęciem leczenia w grupie osób z wykształceniem podstawowym i zawodowym wynosił 6,3 miesiąca, natomiast w grupie osób z wykształceniem średnim i wyższym był dłuższy i wynosił 10,6 miesiąca.

Najczęstszym objawem, z którym się chorzy zgłaszali do lekarza, były dolegliwości bólowe u 97% (66) leczonych. U 18 (26,5%) chorych był to jedyny objaw, u 48 (70,6%) współistniał z innymi dolegliwościami. Trudności w spożywaniu pokarmów podawało 44 (64,7%) chorych, 18 (26,5%) zgłaszało problemy z połykaniem, a 15 (22,1%) zaburzenia mowy.

Tabela XII. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od wykształcenia

Czas trwania choroby (miesiące)	Wykształcenie	
	podstawowe zawodowe	średnie wyższe
do 1	3 (6%)	0
2-3	14 (29%)	7 (35%)
4-6	19 (40%)	5 (25%)
7-12	9 (19%)	5 (25%)
13-18	1 (2%)	0
19-24	1 (2%)	0
25-30	0	0
31-36	1 (2%)	2 (10%)
≥37	0	1 (5%)
razem	48 (100%)	20 (100%)

W tabeli XIII zestawiono objawy kliniczne u 68 chorych na raka trzonu języka. Ich liczba przekracza liczebność grupy badanej ze względu na występowanie kilku objawów u jednego pacjenta.

Tabela XIII. Subiektywne objawy raka trzonu języka u 68 chorych

Objaw	Liczba chorych
ból	66 (97%)
trudności w spożywaniu pokarmów	44 (64,7%)
trudności z połykaniem	18 (26,5%)
zaburzenia artykulacji mowy	15 (22,1%)
częściowe unieruchomienie języka	14 (20,6%)
przykry zapach z ust	1 (1,4%)

Guz pierwotny u 22 (32,4%) chorych umiejscowiony był na brzegu trzonu języka. W zaawansowanych przypadkach u 15 (22,1%) chorych owrzodzenie nowotworowe obejmowało powierzchnię boczną i grzbietową, u 14 (20,6%)

powierzchnie grzbietową, boczną i brzuszną języka. Dane dotyczące umiejscowienia guza pierwotnego języka zestawiono w tabeli XIV.

Tabela XIV. Umiejscowienie raka trzonu języka u 68 chorych

Umiejscowienie w obrębie trzonu języka	Liczba chorych
powierzchnia boczna	22 (32,4%)
powierzchnie boczna, grzbietowa	15 (22,1%)
powierzchnie grzbietowa, boczna, brzuszna	14 (20,6%)
powierzchnie boczna, brzuszna	7 (10,3%)
powierzchnia grzbietowa	5 (7,3%)
powierzchnia brzuszna	4 (5,9%)
koniuszek	1 (1,4%)

Nowotwór u 55 (80,9%) chorych klinicznie miał postać owrzodzenia, u 13 (19,1%) guza. U 32 (47,1%) chorych nacieki nowotworowy nie przechodził poza trzon języka, u 14 (20,1%) przekraczał linię pośrodkową. W grupie pozostałych 36 (52,9%) chorych stwierdzono naciekanie tkanek sąsiedztwa. Szczegółowe dane dotyczące umiejscowienia nowotworu wychodzącego poza narząd w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli XV.

Tabela XV. Zakres nacieku nowotworowego w grupie 36 chorych na raka trzonu języka naciekającego sąsiednie tkanki

Struktury anatomiczne	Liczba chorych
dno jamy ustnej	11 (16,2%)
ustna część gardła	9 (13,2%)
dno jamy ustnej, część zębodołowa żuchwy	8 (11,8%)
dno jamy ustnej, ustna część gardła	6 (8,8%)
dno jamy ustnej, ustna część gardła, część zębodołowa żuchwy	2 (2,9%)

Stopień zaawansowania klinicznego raka trzonu języka według Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC) z 2010 u 68 chorych przedstawiono w tabeli XVI.

Tabela XVI. Stopień zaawansowania klinicznego AJCC 2010 i cTNM u 68 chorych na raka trzonu języka

Stopień zaawansowania klinicznego	cTNM	Liczba chorych	Razem
I°	T1N0M0	4	4 (5,9%)
II°	T2N0M0	9	9 (13,2%)
III°	T3N0M0	6	21 (30,9%)
	T1N1M0	1	
	T2N1M0	5	
	T3N1M0	9	
IVa°	T4N0M0	6	27 (39,7%)
	T4N1M0	7	
	T2N2aM0	1	
	T2N2bM0	2	
	T3N2aM0	2	
	T3N2bM0	3	
	T4N2aM0	2	
	T4N2bM0	3	
	T4N2cM0	1	
IVb°	T3N3M0	7	7 (10,3%)

B) Rozpoznanie histopatologiczne raka trzonu języka

Na podstawie badania histopatologicznego (wycinka próbnego) u 66 (97%) chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u dwóch (3%) raka gruczołowato-torbielowatego. W tabeli XVII przedstawiono dane dotyczące rozpoznania histopatologicznego.

U wszystkich chorych określono również stopień zróżnicowania histopatologicznego (tabela XVIII). U 53 (77,9%) chorych był to rak płaskonabłonkowy średniozróżnicowany (GII), u 11 (16,2%) wysokozróżnicowany (GI), u jednego (1,4%) niskozróżnicowany (GIII), u pozostałych trzech (4,4%) o stopniu zróżnicowania GI/II.

U 10 (14,7%) chorych nowotwór rozwinął się na podłożu zmiany potencjalnie złośliwej (u dziewięciu chorych leukoplakii, u jednego z rakiem brodawkowym

na podłożu brodawczaka płaskonabłonkowego), u 58 (85,4%) był rakiem pierwotnym (*ab initio*).

Tabela XVII. Typy histopatologiczne raka trzonu języka u 68 chorych

Typ histopatologiczny	Liczba chorych	Podtyp histopatologiczny	Liczba chorych
rak płaskonabłonkowy	66 (97%)	rogowaciejący	44 (64,7%)
		częściowo rogowaciejący	16 (23,5%)
		nierogowaciejący	5 (7,3%)
		brodawkowaty	1 (1,4%)
rak gruczołowato-torbielowaty	2 (3%)		

Raki rozwijające się na podłożu zmian potencjalnie złośliwych były w większości przypadków nowotworami o wysokim stopniu zróżnicowania histopatologicznego (GI lub GI/II). Tylko w dwóch przypadkach na podłożu leukoplakii rozwinęły się guzy o średnim stopniu zróżnicowania (GII).

Tabela XVIII. Stopień zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka u 68 chorych

Stopień zróżnicowania histopatologicznego	Liczba chorych
GI	11 (16,2%)
GI/II	3 (4,4%)
GII	53 (77,9%)
GIII	1 (1,4%)

C) Badania obrazowe

Zgodnie z obowiązującym w Klinice algorytmem postępowania u wszystkich chorych przeprowadzono diagnostykę obrazową obejmującą USG szyi, zdjęcie klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej oraz USG jamy brzusznej. Dodatkowo u 10 chorych, u których stwierdzono naciekanie części zębodołowej żuchwy, wykonano zdjęcie ortopantomograficzne.

D) Konsultacje specjalistyczne

Schorzenia współistniejące w grupie 68 chorych z rakiem trzonu języka występowały u 46 (67,4%) pacjentów i wymagali oni przygotowania internistycznego lub/i kardiologicznego do zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym. Wskazaniem do takiego postępowania były choroby układu sercowo-naczyniowego - u 38 (55,9%) chorych (nadciśnienie tętnicze - u 48,5% oraz choroba niedokrwienna serca - u 26,5% chorych), rzadszymi cukrzyca (u 13 chorych – 19,1%) i przewlekła obturacyjna choroba płuc (u trzech chorych – 4,4%). U 20 (29,4%) chorych współistniało kilka schorzeń ogólnych i najczęściej były to choroby układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzyca (16 chorych – 23,5%). W tabeli XIX zestawiono szczegółowe dane dotyczące współistniejących chorób u 46 leczonych na raka trzonu języka.

Tabela XIX. Obciążenia ogólnoustrojowe u 46 chorych na raka trzonu języka

Schorzenia współistniejące	Liczba chorych
nadciśnienie tętnicze	33
choroba niedokrwienna serca	18
cukrzyca	13
zaburzenia rytmu serca	5
POChP	3
miażdżyca uogólniona	2
<i>epidermolysis bullosa</i>	1
choroba Graves-Basedowa	1
wirusowe zapalenie wątroby typu C	1
marskość wątroby	1
zespół psychoorganiczny	1
padaczka	1

4. Leczenie neoadjuwantowe

Leczenie neoadjuwantowe w postaci chemioterapii cytoredukcyjnej (cis-platyny w połączeniu z 5-fluorouracylem) zastosowano u 10 (14,7%) chorych. W tej grupie siedmiu chorych leczono w IVa stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu według AJCC 2010, dwóch w IVb i jednego w III.

U ośmiu chorych nastąpiła znaczna regresja guza po trzech cyklach chemioterapii, jeden z nich został zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego po drugim cyklu chemioterapii, a jednego chorego dobry efekt cytoredukcyjny uzyskano dopiero po pięciu cyklach.

5. Leczenie chirurgiczne

a) faza ablacyjna

Czas hospitalizacji chorych wynosił od pięciu do 153 dni (średnio 23 dni). Czas przygotowania chorych do rozległych operacji blokowych wynosił średnio osiem dni.

U 66 (97%) chorych zabieg wykonano w znieczuleniu ogólnym, u dwóch ze względu na obciążenia ogólne i brak kwalifikacji anestezyjologicznej do znieczulenia ogólnego, w znieczuleniu miejscowym.

Operacja blokowa składała się z usunięcia układu chłonnego szyi, wycięcia guza pierwotnego i z części rekonstrukcyjnej utraconych tkanek (64 chorych – 94,1%). U czterech (5,9%) chorych odstąpiono od usunięcia lokoregionalnego układu chłonnego szyi, u dwóch zakwalifikowanych internistycznie tylko do zabiegu w znieczuleniu miejscowym i u dwóch, u których rak języka był nowotworem metachronicznym w stosunku do raka płaskonabłonkowego błony śluzowej policzka w jednym przypadku oraz dziąsła dolnego w drugim i zabieg radykalnego usunięcia układu chłonnego szyi był przeprowadzony podczas leczenia pierwszego ogniska.

U sześciu chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego pierwszym etapem leczenia było wykonanie tracheotomii środkowej.

Dla przejrzystości pracy sposób chirurgicznego leczenia przedstawiono oddzielnie dla każdej grupy zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej.

Grupa I

Spośród czterech chorych grupy I u dwóch odstąpiono od wykonania elektywnego zabiegu węzłowego. U jednego z powodu konieczności (ze wskazań ogólnych) wykonania zabiegu w znieczuleniu miejscowym i u drugiego, u którego operacja węzłowa była już wykonana w przeszłości.

U wszystkich chorych tej grupy usunięto guz pierwotny języka radykalnie z dostępu wewnątrzustnego.

W tabeli XX przedstawiono dane dotyczące dostępu i zakresu operacji w grupie chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w I stopniu zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010.

Tabela XX. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u czterech chorych na raka trzonu języka w I stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Dostęp do zabiegu węzłowego szyi	Liczba chorych
Mc Fee	1
w fałdzie szyi	1
Rodzaj ipsilateralnego zabiegu węzłowego	
RND	1
SOHND	1
Dostęp do wycięcia raka trzonu języka	
wewnątrzustny	4
Zakres wycięcia raka trzonu języka	
klinowe wycięcie	3
hemiglosektomia	1

Grupa II

U wszystkich chorych grupy II wykonano elektywną operację węzłową ipsilateralną. U jednego chorego z rakiem języka przechodzącym poza linię pośrodkową wykonano obustronną operację nadłopatkowo-gnykową z dostępu odwróconego.

Guz języka u wszystkich chorych tej grupy wycięto z dostępu wewnątrzustnego.

W tabeli XXI przedstawiono dane dotyczące zakresu operacji i zastosowanego dostępu w grupie chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w II stopniu zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010.

Grupa III

W III stopniu zaawansowania leczono 21 (30,9%) chorych. U jednego chorego z tej grupy odstąpiono od wykonania zabiegu węzłowego z powodu złego stanu ogólnego.

U 14 chorych wykonano usunięcie układu chłonnego szyi tylko po stronie guza pierwotnego, w tym u 11 operację szyjną radykalną, u dwóch ipsilateralną operację nadłopatkowo-gnykową (SOHND) i u jednego zmodyfikowaną operację szyjną radykalną (MRND) z zachowaniem nerwu XI oraz żyły szyjnej wewnętrznej.

Tabela XXI. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u dziewięciu chorych na raka trzonu języka w II stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Dostęp do zabiegu węzłowego szyi	Liczba chorych
McFee	7
w fałdzie szyi	1
odwrócony	1
Rodzaj zabiegu węzłowego	
RND	7
SOHND	1
SOHND obustronna	1
Dostęp do wycięcia raka trzonu języka	
wewnątrzustny	9
Zakres wycięcia raka trzonu języka	
klinowe wycięcie	7
hemiglosektomia	1
hemiglosektomia wraz z dnem jamy ustnej	1

U pozostałych sześciu chorych, u których stwierdzało się przechodzenie nacieku nowotworowego poza linię pośrodkową, wykonano obustronną operację węzłową szyi.

Usunięcie guza pierwotnego języka u 16 pacjentów tej grupy wykonano z dostępu wewnątrzustnego, u trzech z dostępu poprzez rozcięcie kąta ust.

W tabeli XXII przedstawiono dane dotyczące ablacyjnej części zabiegu chirurgicznego wykonanego w grupie chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w III stopniu zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010.

Grupa IVa

Najliczniejszą grupę 27 (39,7%) osób stanowili chorzy w stopniu zaawansowania IVa według AJCC 2010. U 15 pacjentów tej grupy wykonano ipsilateralną, u 11 obustronną operację węzłową. U jednego chorego z tej grupy

operacja szyjna radykalna była wykonana sześć lat wcześniej z powodu raka płaskonabłonkowego dziąsła dolnego.

Tabela XXII. Ablacyjne leczenie chirurgiczne zastosowane u 21 chorych na raka trzonu języka w III stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Dostęp do zabiegu węzłowego szyi	Liczba chorych
McFee	9
odwrócony	3
w fałdzie szyi	2
przez kąt ust z uformowaniem płata szyjnego Bakamjiana oraz w fałdzie szyi po stronie przeciwnej	2
wielokrotne S	3
Radlińskiego - Kadera	1
Rodzaj zabiegu węzłowego	
ipsilateralna RND	11
ipsilateralna SOHND	2
ipsilateralna MRND	1
ipsilateralna RND + kontrlateralna SOHND	5
obustronna SOHND	1
Dostęp do wycięcia raka trzonu języka	
wewnątrzustny	16
przez rozcięcie kąta ust	3
<i>pull-through</i>	2
Zakres wycięcia raka trzonu języka	
hemiglosektomia	11
hemiglosektomia + dno jamy ustnej	3
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + resekcja części zębodołowej żuchwy	2
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1
klinowe wycięcie języka	2
hemiglosektomia + tkanki ustnej części gardła	1
glosektomia	1

Tabela XXIII. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u 27 chorych na raka trzonu języka w IVa stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Dostęp do zabiegu węzłowego szyi	liczba chorych
McFee	6
odwrócony	7
przez kąt ust z uformowaniem płata szyjnego Bakamjiana	4
przez kąt ust + McFee	2
przez kąt ust + wielokrotne S	2
podwójne cięcie W	1
Radlińskiego - Kadera	1
przez środek wargi dolnej + wielokrotne cięcie S	1
przez środek wargi dolnej + cięcie T-kształtne	1
przez kąt ust z uformowaniem płata szyjnego Bakamjiana oraz w fałdzie szyi na stronę przeciwną	1
Rodzaj zabiegu węzłowego	
ipsilateralna RND	15
ipsilateralna RND + kontrilateralna SOHND	10
obustronna SOHND	1
Dostęp do wycięcia raka trzonu języka	
wewnątrzustny	8
przez rozcięcie kąta ust	8
<i>pull-through</i>	6
przez rozcięcie kąta ust + mandibulotomia	2
przez środek wargi dolnej	1
przez środek wargi dolnej + mandibulotomia	1
<i>pull-through</i> + mandibulotomia	1
Zakres wycięcia raka trzonu języka	
hemiglosektomia	5
hemiglosektomia+ dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	4
hemiglosektomia + dno jamy ustnej	3
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + resekcja części zębodołowej żuchwy	3
hemiglosektomia + boczna ściana gardła	3
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	2
glosektomia	2
glosektomia + dno jamy ustnej	2
glosektomia + dno jamy ustnej + resekcja odcinkowa żuchwy	2
glosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1

Tabela XXIV. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u siedmiu chorych na raka trzonu języka w IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Dostęp do zabiegu węzłowego szyi	liczba chorych
McFee przedłużony w fałdzie szyi na stronę przeciwną	1
przez kąt ust z uformowaniem płata szyjnego Bakamjiana oraz w fałdzie szyi na stronę przeciwną	1
odwrócony	1
przez kąt ust + McFee przedłużony w fałdzie szyi na stronę przeciwną	1
przez środek wargi dolnej + cięcie T-kształtne	1
przez kąt ust + McFee	1
przez kąt ust z uformowaniem płata szyjnego Bakamjiana	1
Rodzaj zabiegu węzłowego	
ipsilateralna RND + kontrilateralna SOHND	5
ipsilateralna RND	2
Dostęp do wycięcia raka trzonu języka	
przez kąt ust	4
<i>pull-through</i>	2
przez środek wargi dolnej + mandibulotomia	1
Zakres wycięcia raka trzonu języka	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej+ odcinkowa resekcja żuchwy	3
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja części zębodołowej żuchwy	1
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy + wycięcie bocznej ściany gardła	1
glosektomia	1
glosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy + wycięcie bocznej ściany gardła	1

U ośmiu chorych guz pierwotny trzonu języka usunięto z dostępu wewnątrzustnego i u ośmiu z dostępu zewnątrzustnego z cięcia skórniego przez kąt ust. U siedmiu chorych wycięcie raka trzonu języka wykonano z dostępu odwróconego metodą *pull-through*. W jednym przypadku wykonano mandibulotomię. W tabeli XXIII przedstawiono dane dotyczące zakresu operacji i dostępu operacyjnego u chorych na raka trzonu języka w IVa stopniu zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010.

Grupa IVb

U siedmiu (10,3%) chorych w IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010 zabieg usunięcia guza pierwotnego wykonano z dostępu zewnątrzustnego. U pięciu chorych wykonano obustronną operację węzłową,

u dwóch ipsilateralną operację szyjną radykalną. W tabeli XXIV przedstawiono dane dotyczące dostępu operacyjnego i zakresu operacji u chorych w IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010.

b) faza odtwórcza

Integralną częścią zabiegu chirurgicznego był etap odtwórczy. W zależności od wielkości ubytku tkanek miękkich do rekonstrukcji wykorzystywano płaty z sąsiedztwa lub uszypułowane płaty regionalne, w tym płat skórny na mięśniu piersiowym większym. Sposób chirurgicznej rekonstrukcji ubytku pooperacyjnego tkanek w grupach I, II, III oraz IVa i IVb przedstawiono w tabelach XXV, XXVI, XXVII.

Tabela XXV. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u 32 chorych na raka trzonu języka w I, II, III stopniu zaawansowania klinicznego

Grupa	Rodzaj zabiegu ablacyjnego	Liczba chorych	Rodzaj rekonstrukcji
I	klinowe wycięcie	3	proste zeszyte rany
	hemiglosektomia	1	płaty z sąsiedztwa
II	hemiglosektomia	7	płaty z sąsiedztwa
	klinowe wycięcie	1	proste zeszyte rany
	hemiglosektomia + dno jamy ustnej	1	wolny przeszczep skóry
III	hemiglosektomia	11	płaty z sąsiedztwa
	hemiglosektomia + dno jamy ustnej	3	
	glosektomia	1	
	klinowe wycięcie	2	proste zeszyte rany
	hemiglosektomia + boczna ściana gardła	1	płat MSO
	hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
	hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja części zębodołowej żuchwy	2	płat szyjny Bakamjiana

Tabela XXVI. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u 27 chorych na raka trzonu języka w IVa stopniu zaawansowania klinicznego

Rodzaj zabiegu ablacyjnego	Liczba chorych	Rodzaj rekonstrukcji
hemiglosektomia	5	płat z sąsiedztwa
hemiglosektomia + dno jamy ustnej	3	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja części zębodołowej żuchwy	2	
hemiglosektomia + boczna ściana gardła	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	2	płat szyjny Bakamjiana
hemiglosektomia + boczna ściana gardła	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
glosektomia + dno jamy ustnej	1	
glosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja części zębodołowej żuchwy	1	płat na mięśni piersiowym większym
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
glosektomia + dno jamy ustnej	1	
glosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
glosektomia	1	płat MSO
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
glosektomia	1	dwa płaty MSO
glosektomia + dno jamy ustnej	1	
hemiglosektomia + boczna ściana gardła	1	tylny brzusiec mięśnia dwubrzuścowego

Tabela XXVII. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u siedmiu chorych na raka trzonu języka w IVb stopniu zaawansowania klinicznego

Rodzaj zabiegu ablacyjnego	Liczba chorych	Rodzaj rekonstrukcji
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1	płat szyjny Bakamjiana
glosektomia + dno jamy ustnej + boczna ściana gardła + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja części zębodołowej żuchwy	1	płat z sąsiedztwa
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	płat na mięśniu piersiowym większym
glosektomia	1	ślinianka podżuchwowa
hemiglosektomia + dno jamy ustnej + odcinkowa resekcja żuchwy	1	płat MSO

6. Okres pooperacyjny

Czas pobytu chorych w Klinice po operacji wynosił od czterech do 147 dni (średnio 15 dni). U sześciu (8,8%) chorych w dobie zabiegu chirurgicznego wystąpiły zdarzenia niepożądane, bezpośrednio zagrażające życiu pod postacią nagłego zatrzymania krążenia u dwóch chorych, ostrej niewydolności oddechowej u trzech oraz odmy prężnej u jednego pacjenta. Po zastosowaniu czynności ALS uzyskano u tych chorych normalizację stanu ogólnego.

U 35 (51,4%) chorych niedokrwistość wtórna po operacji była wskazaniem do przetoczenia preparatów krwiopochodnych.

Powikłania miejscowe wystąpiły u 17 (25,5%) chorych. U trzech (4,4%) chorych były to powikłania wczesne w dobie zabiegu, u dwóch w postaci narastającego krwiaka na szyi i u jednego pacjenta epidermoliza naskórka w zakresie płatów szyjnych.

U pozostałych 14 (20,6%) chorych powikłania miejscowe wystąpiły po okresie siedmiu dni od operacji, jako ropienie rany pooperacyjnej z rozejściem jej brzegów i częściową martwicą płatów skórnych u dziewięciu chorych oraz w pojedynczych przypadkach rozejście rany wewnątrzustnie, częściowa martwica płata szyjnego Bakamjiana, całkowita martwica płata wyspowego na mięśni pierśowym większym, częściowa martwica płata z mięśnia mostkowo-sutkowo-obojczykowego oraz częściowa martwica ślinianki podżuchwowej wykorzystanej do rekonstrukcji języka.

Spośród chorych, u których wystąpiły powikłania miejscowe, 12 było obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego, a sześćcioro cukrzycą.

W tabeli XXVIII przedstawiono dane dotyczące powikłań miejscowych w gojeniu pooperacyjnym u 14 chorych.

Tabela XXVIII. Powikłania miejscowe w gojeniu pooperacyjnym u 14 chorych

Powikłania miejscowe	Liczba chorych
ropienie	3
ropienie z martwicą brzegów ran na szyi	2
częściowa martwica płata	2
całkowita martwica płata	2
martwica brzegów ran na szyi	1
częściowa martwica przeszczepu skóry	1
ropienie z rozejściem rany wewnątrzustnej	1
ropienie z częściową martwicą płata	1
ropienie z całkowitą martwicą płata	1

7. Leczenie uzupełniające

Po przebytych leczeniu chirurgicznym do uzupełniającego leczenia napromienianiem zakwalifikowano 23 (33,8%) chorych.

Wskazaniem do radioterapii adjuwantowej u 20 chorych były potwierdzone badaniem histopatologicznym przerzuty do trzech węzłów chłonnych szyjnych lub stwierdzenie przynajmniej jednego przerzutu lokoregionalnego przy cesze pT4 oraz w pojedynczych przypadkach nieradykalność mikroskopowa wycięcia guza pierwotnego, dyspersyjny jego wzrost oraz rozległa zmiana nowotworowa (pT4). U ośmiu chorych z cechą pN+ wskazaniem do radioterapii adjuwantowej na pola

szyjne było stwierdzenie przechodzenia nacieku nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego (*metastasis extracapsularis*).

Średni okres pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a radioterapią adjuwantową wynosił trzy miesiące.

Z grupy chorych zakwalifikowanych do radioterapii adjuwantowej, u dziewięciu nie wdrożono jej z powodu złego stanu ogólnego, braku zgody na leczenie, przebycia wcześniejszej radioterapii na pola szyjne, braku możliwości unieruchomienia chorego w masce orfitej (choroba Parkinsona) oraz wystąpienia wznowy węzłowej przed rozpoczęciem radioterapii.

8. Badanie kontrolne oraz ocena jakości życia chorych

W celu oceny jakości życia 24 (35,3%) żyjących chorych zakwalifikowano do badania z wykorzystaniem kwestionariuszy QLQ-C30 (version 3.0) oraz QLQ-H&N35. Kwestionariusze oraz zgodę na ich wykorzystanie uzyskano bezpośrednio od Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka (*European Organization for Reserach and Treatment of Cancer* – EORTC). Odpowiedzi uzyskano od 21 chorych.

W kwestionariuszu QLQ-C30 (version 3.0) zawartych było 30 pytań pogrupowanych w pięć skal funkcjonalnych, trzy skale objawowe oraz pojedyncza skala oceniająca ogólny stan zdrowia chorego. Badani odpowiadali na pięć pytań dotyczących ich funkcjonowania fizycznego, cztery pytania o funkcjonowanie emocjonalne, dwa o funkcjonowanie w rolach życiowych, dwa o funkcjonowanie poznawcze oraz kolejne dwa o funkcjonowanie społeczne. Skale objawowe obejmowały trzy pytania dotyczące zmęczenia, dwa o nudności i wymioty, dwa dotyczące bólu oraz sześć o pojedyncze objawy takie jak: duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki, trudności finansowe. Pod koniec ankiety zawarto dwa pytania dotyczące ogólnego stanu zdrowia badanego.

Zadaniem chorego było udzielenie odpowiedzi na każde pytanie w czterostopniowej skali: „nigdy” – 1, „czasami” - 2, „często” - 3, „bardzo często” – 4. W pytaniach o ogólny stan zdrowia chorzy musieli ocenić swój aktualny stan zdrowia oraz jakość życia w skali siedmiostopniowej, gdzie odpowiedź 1 oznaczała bardzo zły, a 7 doskonały stan zdrowia oraz doskonałą jakość życia.

Kwestionariusz QLQ-H&N35 jest narzędziem modułowym wprowadzonym celem oceny specyficznej jakości życia chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych głowy i szyi. Zawiera on 24 pytania oceniające dolegliwości bólowe (cztery pytania), połykanie (cztery pytania), zaburzenia zarządów zmysłu (dwa pytania), zaburzenia mowy (trzy pytania), problemy w spożywaniu pokarmów w towarzystwie innych osób (cztery pytania), trudności w kontaktach towarzyskich (pięć pytań), zmniejszenie potrzeb seksualnych (dwa pytania) oraz 11 pojedynczych pytań na temat problemów z zębami, rozwarciem szczęk, kserostomią, obecnością gęstej śliny, kaszlem oraz stosowania suplementów diety, odżywiania przez sondę dożołądkową, utraty masy ciała, wzrostu masy ciała, konieczności przyjmowania leków przeciwbólowych, poczucia bycia chorym. Podobnie jak w przypadku podstawowego kwestionariusza QLQ-C30, badani udzielali odpowiedzi na zadane pytania w czterostopniowej skali: „nigdy” - 1, „czasami” -2, „często” -3, „bardzo często” -4.

W grupie chorych objętych badaniem jakości życia było 12 mężczyzn oraz dziewięć kobiet. Średni wiek chorych w chwili wypełnienia kwestionariuszy wynosił 69 lat. U siedmiu ankietowanych rozpoczęto leczenie w III stopniu raka trzonu języka, u siedmiu w IV oraz u kolejnych siedmiu w I lub II.

Tabela XXIX. Ogólna charakterystyka 21 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka, u których przeprowadzono ocenę jakości życia po przeprowadzonym leczeniu

Mężczyźni	12 (57%)
Kobiety	9 (43%)
Średni wiek	69 lat
Stopień zaawansowania klinicznego	
I	1 (4,76%)
II	6 (28,57%)
III	7 (33,34%)
IVa	6 (28,57%)
IVb	1 (4,76%)

W tabeli XXIX przedstawiono ogólną charakterystykę chorych objętych badaniem jakości życia po leczeniu z powodu raka trzonu języka.

9. Metody badawcze i statystyczne

Procedurę badawczą w oparciu o analizę materiału własnego 68 chorych na raka trzonu języka (badanie retrospektywne) przeprowadzono w oparciu o analizę danych z historii chorób oraz kart ambulatoryjnych. Część prospektywna badania przeprowadzona w 2013 roku w grupie żyjących 21 chorych dotyczyła oceny jakości życia w aspekcie przeprowadzonego leczenia chirurgicznego.

Dane uzyskane z analizy materiału chorych poddano analizie statystycznej za pomocą pakietu statystycznego R 3.0.2. Jej celem było zweryfikowanie zależności pomiędzy cechami badanej grupy oraz przeprowadzonym leczeniem a wynikami leczenia (przeżycie trzy-, pięcio-, 10-letnie, nawrót choroby, zgon). Porównanie częstości występowania poszczególnych wyników leczenia wykonywano za pomocą testu chi-kwadrat (χ^2). Test ten służy do sprawdzenia, czy dwie zmienne jakościowe są od siebie niezależne. Wartość $p < 0,05$ świadczy o istnieniu zależności między zmiennymi.

W celu analizy statystycznej jakości życia dane uzyskane z odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszach QLQ-C30 (version 3.0) oraz QLQ-H&N35 opracowano zgodnie z wytycznymi zawartymi w EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [1]. Dla każdej skali funkcjonalnej, objawowej oraz dla ogólnego stanu zdrowia i pojedynczych objawów chorobowych dokonano obliczenia czynnika surowego (*RS - raw score*), a następnie przekształcenia liniowego. Pozwoliło to na uzyskanie porównywalnego współczynnika (*score*) dla wszystkich skal oraz objawów chorobowych w zakresie wartości od 0 do 100. Należy zaznaczyć, że w przypadku wszystkich skal uzyskanie wyższej wartości współczynnika oznaczało lepszy poziom funkcjonowania chorego oraz lepszą jakość jego życia. Natomiast w przypadku objawów chorobowych uzyskanie wyższej wartości współczynnika oznaczało większe nasilenie danej dolegliwości i świadczyło o gorszej jakości życia.

Porównanie jakości życia w dwóch grupach wykonywano za pomocą testu t-Studenta, który posłużył do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa różni się pomiędzy dwiema grupami. Wartość $p < 0,05$ świadczy o istnieniu różnic pomiędzy grupami. Porównanie jakości życia więcej niż dwóch grup wykonywano za pomocą

jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). W przypadku, gdy uzyskano wyniki istotne statystycznie, poszczególne grupy porównywano za pomocą testu HSD Tukey'a. Test ANOVA (analiza wariancji) jest odpowiednikiem testu t-Studenta stosowanym w celu porównania więcej niż dwóch grup. Wartość $p < 0,05$ świadczy o istnieniu różnic pomiędzy grupami. Test HSD Tukey'a natomiast jest to tak zwany test post-hoc, stosowany gdy analiza wariancji (ANOVA) pokazała, że grupy różnią się istotnie statystycznie. Sam ANOVA nie wskazuje, które grupy się różnią, a informuje, że taka różnica występuje. Test HSD Tukey'a służy właśnie do wskazania różniących się między sobą grup. Test polega na wyliczeniu dla każdej pary grup wartości p. Wartości $p < 0,05$ wskazują pary różniące się istotnie statystycznie. Jeśli test ANOVA wykazuje, że nie ma różnic, testu HSD się nie wykonuje.

IV. WYNIKI LECZENIA

1. Aspekt onkologiczny

A. Wyniki oceny radykalności mikroskopowej wycięcia raka trzonu języka

Radykalność usunięcia nowotworu uzyskano u 54 (79,4%) chorych. W tej grupie u 43 (63,2%) guz usunięto z co najmniej półcentymetrowym marginesem zdrowych tkanek, u 11 (16,2%) chorych margines wycięcia określono jako wąski (<0.5cm). U pozostałych 14 (20,6%) chorych zabieg był nieradykalny.

U pięciu (7,4%) chorych badaniem histopatologicznym stwierdzono dyspersyjny wzrost guza i w tej grupie guz usunięto radykalnie u trzech, u dwóch nieradykalnie.

W tabeli XXX przedstawiono dane dotyczące oceny mikroskopowej radykalności wycięcia raka trzonu języka w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej w trakcie zabiegu chirurgicznego.

Tabela XXX. Wyniki badania histopatologicznego preparatu operacyjnego u 68 chorych na raka trzonu języka

Wynik badania histopatologicznego	Grupa					Razem
	I	II	III	IVa	IVb	
radykalnie	3	8	15	13	4	43 (63,2%)
radykalnie z wąskim marginesem	1	1	2	6	1	11 (16,2%)
nieradykalnie	0	0	4	8	2	14 (20,6%)

B. Wyniki oceny histopatologicznej preparatów węzłowych szyi

Zabieg węzłowy przeprowadzono u 64 (94,1%) chorych, ipsilateralny u 41 (64,1%), natomiast bilateralny u 23 (35,9%).

Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych stwierdzono u 26 chorych (40,6%), w tym u 13 (20,3%) naciek nowotworowy przechodził poza torebkę węzła chłonnego. U pięciu pacjentów po zabiegu węzłowym bilateralnym, stwierdzono obecność przerzutów do węzłów kontrlateralnych. U wszystkich badanych, u których stwierdzono przerzuty kontrlateralne potwierdzono również obecność przerzutów ipsilateralnych.

Ilość przerzutów ipsilateralnych na szyi wynosiła od jednego do ośmiu natomiast kontrlateralnych od jednego do trzech. Przerzuty występowały najczęściej w III oraz w I i II przedziale węzłowym. Tylko w jednym przypadku potwierdzono obecność przerzutu do węzła chłonnego IV przedziału. W tabeli XXXI przedstawiono częstość występowania przerzutów lokoregionalnych w poszczególnych przedziałach węzłowych szyi u 28 chorych.

Tabela XXXI. Częstość występowania przerzutów w poszczególnych przedziałach węzłowych szyi u 26 chorych

Przedziały węzłowe	Liczba chorych
I	5
II	2
III	8
IV	0
V	0
I, II	5
I, III	1
I, II, III	2
II, III	2
II, III, IV	1

Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u dwóch chorych grupy II (22% grupy), u czterech grupy III (19% grupy), u 14 grupy IVa (52% grupy) oraz u sześciu grupy IVb (86% grupy).

Przerzuty do węzłów chłonnych przedziałów I, II i III (cecha pN+) stwierdzono u czterech chorych (po dwóch grupy II i IVa), u których badaniem fizykalnym oraz przedoperacyjnymi badaniami obrazowymi nie wykazano powiększonych i podejrzanych węzłów chłonnych (cecha cN0). U obu chorych z grupy IVa stwierdzono obecność dwóch przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych ipsilateralnych. W obu przypadkach były to przerzuty przechodzące poza węzeł chłonny. U chorych grupy II, u jednego stwierdzono trzy przerzuty do węzłów chłonnych ipsilateralnych i u drugiego obecność sześciu przerzutów w węzłach chłonnych lokoregionalnych.

Spośród chorych z cechą cN+ u 22 stwierdzono przerzutowo zmienione węzły chłonne lokoregionalne (cecha pN+), u dalszych 20 w badaniu histopatologicznym nie potwierdzono obecności przerzutów (cecha pN0), lecz jedynie przewlekłe zmiany zapalne.

U 18 chorych zarówno badaniem przedoperacyjnym, jak i oceną histopatologiczną preparatu operacyjnego nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych (cecha cN0, pN0).

Analiza zależności pomiędzy cechami cN oraz pN wykazała, że czułość cechy cN wynosi 85,19%, jej specyficzność 48,65% oraz trafność 64,06%. Wartość predykcji pozytywnej (PPV) cechy N wynosi 54,76%, co oznacza, że jeżeli badanie przedoperacyjne wykazało cechę cN+, to w 54,76% przypadków w badaniu histopatologicznym zostały potwierdzone przerzuty lokoregionalne. Wartość predykcji negatywnej (NPV) dla cechy cN wynosi 81,82%. Oznacza to, że jeżeli badanie przedoperacyjne wykazało cechę cN0, to w 81,82% przypadków w badaniu histopatologicznym również nie potwierdzono przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych. W tabeli XXXII przedstawiono zestawienie cech cN oraz pN w grupie chorych na raka trzonu języka.

Tabela XXXII. Cechy cN oraz pN u chorych na raka trzonu języka

Cecha cN	Cecha pN			
	pN1/2/3		pN0	
	n	%	n	%
cN 1/2/3	22	85,19%	20	51,35%
cN 0	4	14,81%	18	48,65%

C) Wznowy raka trzonu języka

Wszyscy chorzy po zakończeniu leczenia zgodnie z przyjętym protokołem pozostawali pod stałą kontrolą onkologiczną.

U 32 (47%) chorych nie stwierdzono wznowy miejscowej. Z tej grupy 20 chorych żyje, natomiast 12 zmarło z przyczyn ogólnych.

W grupie 36 (53%) chorych po zakończeniu leczenia doszło do wznowy miejscowej u 25 i węzłowej na szyi u 11 chorych.

W celu analizy materiału pod kątem nawrotu choroby nowotworowej posługiwano się wskaźnikiem czasu przeżycia wolnego od nawrotu (*relapse-free*

survival), który określa czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu. Dla badanej grupy chorych czas ten wynosił średnio 13 miesięcy. U pacjentów, u których uzyskano radykalność mikroskopową operacji okres ten wynosił średnio 18 miesięcy, a u chorych po operacji nieradykalnej 15,7 miesiąca.

U 10 chorych ze wznową miejscową wycięto ją radykalnie. U dalszych pięciu pacjentów po nieradykalnym usunięciu guza nawrotowego, u dwóch wdrożono radioterapię, a u trzech chemioterapię adjuwantową. Pozostałych 15 chorych ze wznową miejscową nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego z powodu nieoperacyjności i zastosowano u nich leczenie paliatywne.

U 11 (16%) chorych po leczeniu doszło do powstania guza przerzutowego na szyi. W sześciu przypadkach ipsilateralny, a w pięciu po stronie przeciwnej od guza pierwotnego. U dwóch chorych tej grupy podczas pierwotnego zabiegu chirurgicznego nie wykonano zabiegu węzłowego z powodu ich złego stanu ogólnego. U jednego pacjenta badanie histopatologiczne preparatu szyjnego wykazało cechę pN0, a u pozostałych ośmiu cechę pN+. Z tej grupy pięciu chorych zakwalifikowano do radioterapii adjuwantowej.

Czas od zabiegu do wystąpienia guza przerzutowego wynosił od trzech do 17 miesięcy, średnio dziewięć miesięcy.

U siedmiu chorych z guzem przerzutowym na szyi w tomografii komputerowej z kontrastem stwierdzono objęcie naciekiem nowotworowym tętnicy szyjnej wspólnej i chorych tych zakwalifikowano tylko do leczenia paliatywnego. U dalszych czterech chorych wykonano wycięcie guza przerzutowego, natomiast u dwóch zastosowano radioterapię adjuwantową.

W grupie 68 chorych z rakiem trzonu języka u pięciu (7,4%) wystąpiły przerzuty odległe do płuc (czterech chorych) i wątroby (jeden chory).

W tabeli XXXIII przedstawiono dane dotyczące nawrotu raka trzonu języka w grupie 68 chorych w zależności od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoczęcia leczenia.

D) Wyniki leczenia chorych z rakiem trzonu języka z analizą statystyczną

W analizowanym materiale 68 chorych na raka trzonu języka przeżycia wynosiły od czterech do 180 miesięcy (średnio 58 miesięcy, tj. 4 lata i 8 miesięcy), w tym przeżycie trzyletnie 53%, pięcioletnie 45,9%, a prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia 16,17%. Na rycinie 9 przedstawiono dane liczbowe oraz wykres z krzywą Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego 68 chorych na raka trzonu języka.

Tabela XXXIII. Nawrót raka trzonu języka w grupie 68 chorych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby

Grupa	Brak nawrotu	Wznowa miejscowa	Guz przerzutowy na szyi	Razem
I	1	1	2	4
II	6	3	0	9
III	14	6	1	21
IVa	10	10	7	27
IVb	1	5	1	7
razem	32 (47%)	25 (37%)	11 (16%)	68 (100%)

Z analizowanej grupy 24 chorych nadal żyje. Przyczyną zgonu 32 chorych była choroba nowotworowa, 12 przyczyny ogólne.

Czas przeżycia całkowitego OS (*overall survival*) wyniósł średnio 29 miesięcy. Czas przeżycia związany z chorobą (*cancer-specific survival*), czyli czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z powodu nowotworu, dla analizowanej grupy chorych wyniósł 21,6 miesiąca (rok i osiem miesięcy).

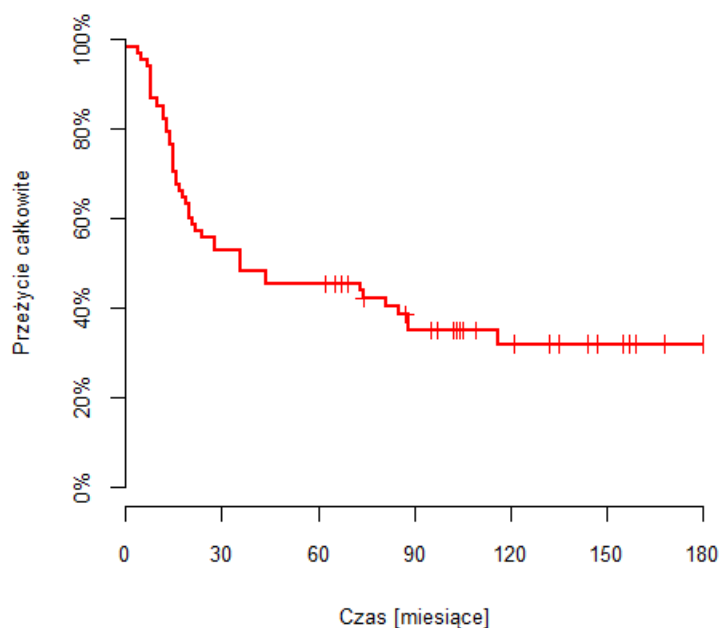
Czas wolny od nawrotu dla całej grupy 68 chorych, przyjmując datę 30 czerwca 2013 roku jako punkt zakończenia obserwacji, wyniósł średnio 48 miesięcy (cztery lata).

Na rycinie 10 przedstawiono dane oraz krzywą Kaplana-Meiera analizy statystycznej pod kątem przeżycia wolnego od nawrotu dla analizowanej grupy chorych.

W tabeli XXXIV natomiast przedstawiono trzy- oraz pięcioletnie przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka u 68 chorych.

Materiał 68 chorych na raka trzonu języka poddano analizie statystycznej, poszukując zależności pomiędzy wybranymi cechami badanej grupy a osiągniętymi wynikami leczenia, przeżyciem chorych oraz wskaźnikiem czasu przeżycia wolnego od nawrotu. Przez pojęcie „wyniki leczenia” rozumiano wystąpienie po zakończeniu leczenia wznowy miejscowej, przerzutu lokoregionalnego, zgonu chorego z powodu choroby nowotworowej lub z innego powodu oraz przeżycia trzy-, pięcio- oraz 10-letnie.

Przeżycie całkowite	90%	75%	50%	25%	10%
	8	15	36	>180	>180



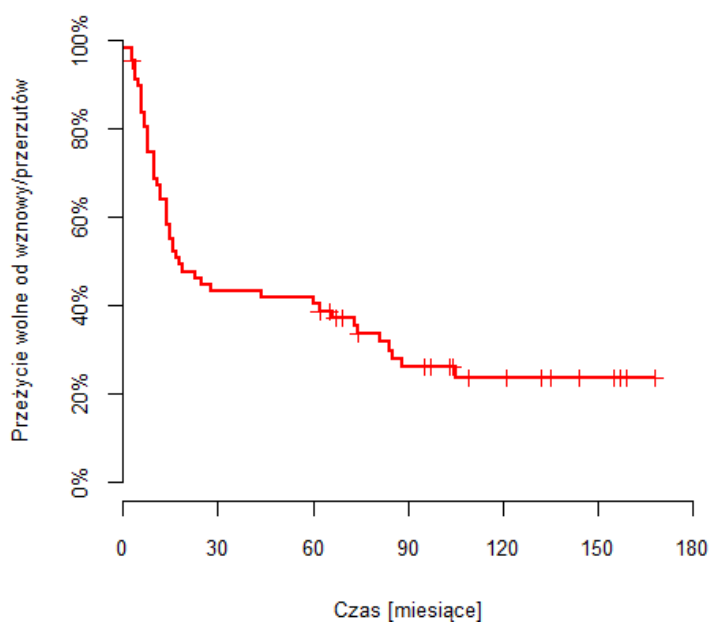
Rycina 9. Ogólne dane oraz krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla grupy 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Analiza danych nie wykazała statystycznie istotnej zależności pomiędzy wiekiem leczonych chorych a przeżyciem wolnym od nawrotu ($\chi^2=1,583$ $p=0,663$), przeżyciem całkowitym ($\chi^2=1,015$ $p=0,798$) oraz pozostałymi wynikami leczenia.

Nie wykazano również statystycznie istotnej zależności pomiędzy czasem trwania choroby a wystąpieniem wznowy miejscowej ($\chi^2=0,445$ $p=0,8$), wznowy węzłowej ($\chi^2=2,866$ $p=0,239$), zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=0,555$ $p=0,758$), przeżyciem trzyletnim ($\chi^2=1,629$ $p=0,443$), przeżyciem pięcioletnim ($\chi^2=1,643$ $p=0,44$), przeżyciem dziesięcioletnim ($\chi^2=0,862$ $p=0,65$), przeżyciem wolnym od nawrotu ($\chi^2=1,706$ $p=0,426$) oraz przeżyciem całkowitym ($\chi^2=1,26$ $p=0,532$).

Poddano analizie statystycznej związek pomiędzy stopniem zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka (*grading*) a wynikami leczenia. Trzech pacjentów z rakiem GI/II włączono do grupy GI, a jednego z rakiem niskozróżnicowanym do grupy GII. W przeprowadzonej analizie za pomocą testu chi-kwadrat stwierdzono wartość p niższą od 0,05 dla trzyletniego przeżycia chorych ($\chi^2=4,649$ $p=0,031$), co świadczy, iż chorzy z rakiem wysokozróżnicowanym istotnie częściej przeżywali pierwsze trzy lata od zakończenia leczenia niż pozostali.

Przeżycie wolne od nawrotu (w miesiącach)	90%	75%	50%	25%	10%
	5	8	18	105	>180



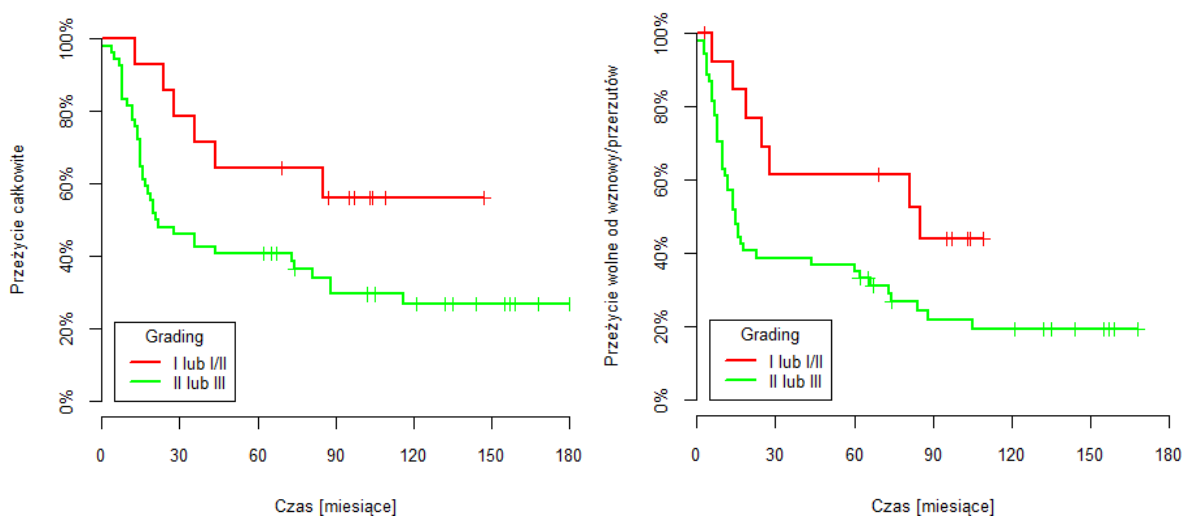
Rycina 10. Ogólne dane oraz krzywa Kaplana-Meiera czasu wolnego od nawrotu dla 68 chorych na raka trzonu języka

Analiza statystyczna wykazała znamienność pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego raka trzonu języka a przeżyciem całkowitym chorych i przeżyciem wolnym od nawrotu choroby. Pacjenci ze stopniem GI lub GI/II mieli istotnie dłuższe całkowite przeżycie ($\chi^2=3,954$ $p=0,047$) oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby ($\chi^2=3,918$ $p=0,048$) niż pozostali. Na rycinie 11 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera (krzywe dla chorych z rakiem GI lub GI/II znajdują się powyżej krzywych wykreślonych dla chorych z rakiem GII lub GIII).

Tabela XXXIV. Trzy- oraz pięcioletnie przeżycia u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Grupa	trzyletnie przeżycie	pięcioletnie przeżycie
I	75%	75%
II	89%	78%
III	62%	52%
IVa	41%	33%
IVb	14%	14%

Poddano następnie analizie związek pomiędzy cechami cT oraz cN. Wartość p testu chi-kwadrat dla tej zależności jest mniejsza od 0,05 ($\chi^2=8,423$ p=0,038), a więc im cecha cT przyjmuje wyższe wartości, tym częściej pojawia się cecha cN+. Oznacza to, że wraz ze wzrostem wielkości guza pierwotnego rośnie ryzyko pojawienia się przerzutów lokoregionalnych. Dane graficzne z tej analizy przedstawiono na rycinie 12.

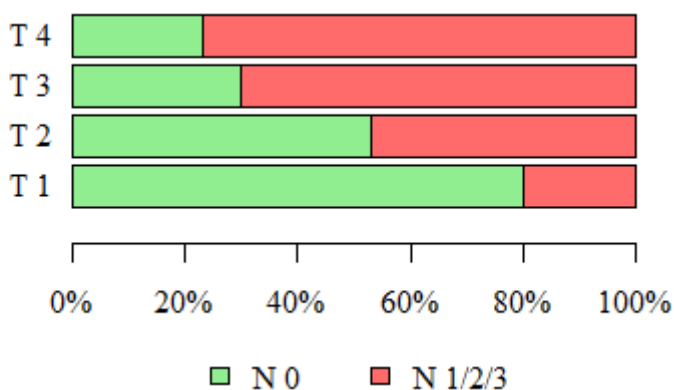


Rycina 11. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu dla chorych w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka

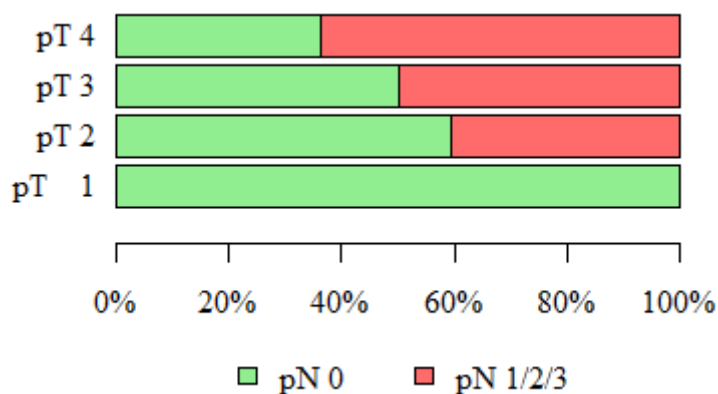
Nie wykazano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy cechami pT oraz pN ($\chi^2=7,638$ p=0,054), jednak z wykresu przedstawionego na rycinie 13 wynika, że w przypadku tych dwóch cech można mówić o wzroście ilości potwierdzonych przerzutów lokoregionalnych wraz z powiększeniem się rozmiarów guza pierwotnego. W grupie chorych w przypadku cechy pT1 u 100% występowała cecha pN0. U badanych z cechą pT2 w 40,62% przypadków stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych lokoregionalnych (pN+), a przy cesze pT3 w 50%. W przypadku cechy pT4, cechę pN+ na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono w 63,64% preparatów.

Analizie poddano wyniki leczenia w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka w chwili rozpoczęcia leczenia chirurgicznego.

Ze względu na małą liczebność grupy I, II oraz IVb, analizowano dane, łącząc grupy I i II oraz IVa i IVb stopnia zaawansowania klinicznego. Dla badanej zależności wartość p z testu chi-kwadrat była niższa od 0,05 dla przeżycia trzyletniego ($\chi^2=10,162$ p=0,006), pięcioletniego ($\chi^2=9,123$ p=0,01) oraz zgonu z powodu raka trzonu języka ($\chi^2=8,839$ p=0,012). Te wyniki terapii zależały więc od stopnia zaawansowania choroby. Zgodnie z przewidywaniami im wyższy stopień zaawansowania choroby, tym częściej pacjenci umierali z powodu raka języka i rzadziej przeżywali trzy oraz pięć lat. Ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej lub węzłowej nie zależało od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka.



Rycina 12. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy cechami cT oraz cN



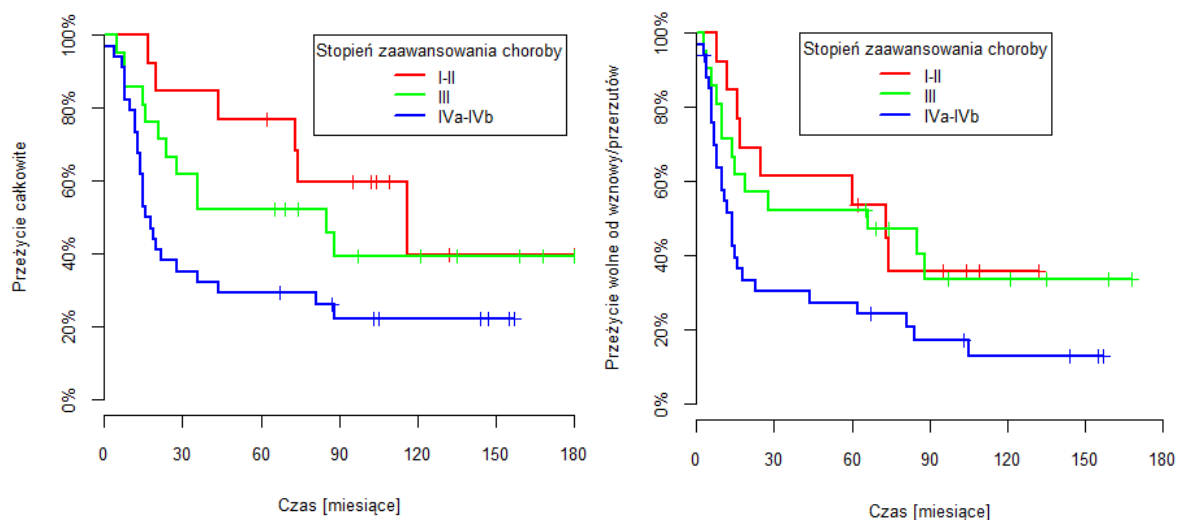
Rycina 13. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy cechą pT oraz pN

Wykazano również statystyczną znamienność związku pomiędzy stopniem zaawansowania klinicznego raka trzonu języka a przeżyciem całkowitym oraz czasem przeżycia wolnego od nawrotu. W analizie przeżycia całkowitego

w zależności od stopnia zaawansowania choroby wartość p z testu LR było niższa od 0,05 ($\chi^2=7,685$ p=0,021), a więc jednoznacznie przeżycie całkowite zależało od stopnia zaawansowania choroby. Im wyższy stopień zaawansowania, tym przeżycie całkowite było krótsze.

W analizie przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od stopnia zaawansowania choroby wartość p z testu LR jest niższa od 0,05 ($\chi^2=6,295$ p=0,043), a więc przeżycie wolne od nawrotu zależało od stopnia zaawansowania choroby. Chorzy ze stopniem IVa-IVb mieli krótszy okres przeżycia wolnego od nawrotu niż pozostali pacjenci. Na rycinie 14 wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotów w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka.

Analizując materiał chorych uznano za istotne zbadanie, czy wdrożone leczenie indukcyjne u 10 (14,7%) chorych przed radykalnym leczeniem chirurgicznym miało wpływ na wynik leczenia. Przeprowadzona analiza z użyciem testu chi-kwadrat wykazała, że chemioterapia neoadjuwantowa nawet z bardzo dobrym wynikiem cytoredukcyjnym nie miała wpływu na ostateczny wynik leczenia (przeżycie całkowite - $\chi^2=0,675$ p=0,411, przeżycie wolne od nawrotu - $\chi^2=0,372$ p=0,542).

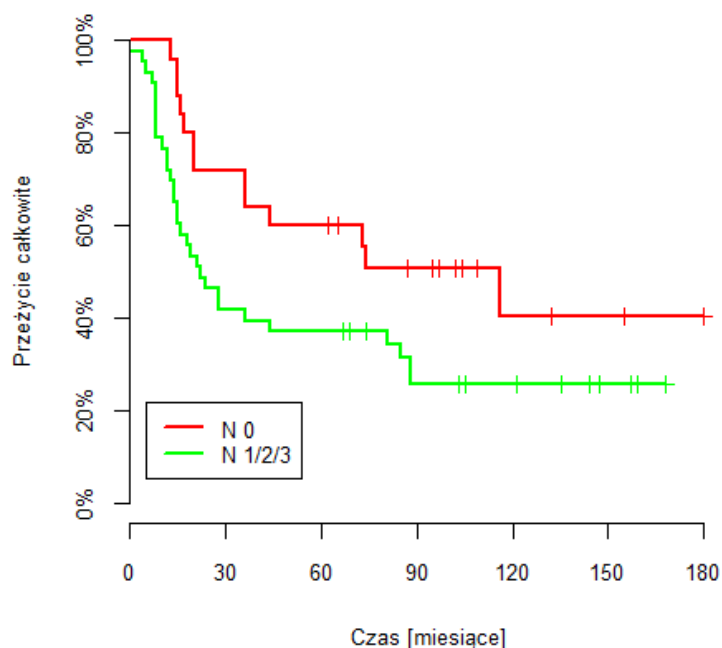


Rycina 14. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka

Analizie statystycznej poddano również wyniki leczenia uzyskane w grupie chorych z cechą cN0 oraz w grupie pacjentów z obecnymi przerzutami lokoregionalnymi (cecha cN1/2/3) w chwili rozpoczęcia leczenia chirurgicznego. Test chi-kwadrat wykazał wartość p niższą od 0,05 dla przeżycia trzyletniego ($\chi^2=5,764$ p=0,016), a więc tylko ono znamienne statystycznie zależało od cechy cN. Pacjenci z cechą cN0 istotnie częściej od pozostałych z cechą cN+ przeżywali trzy lata.

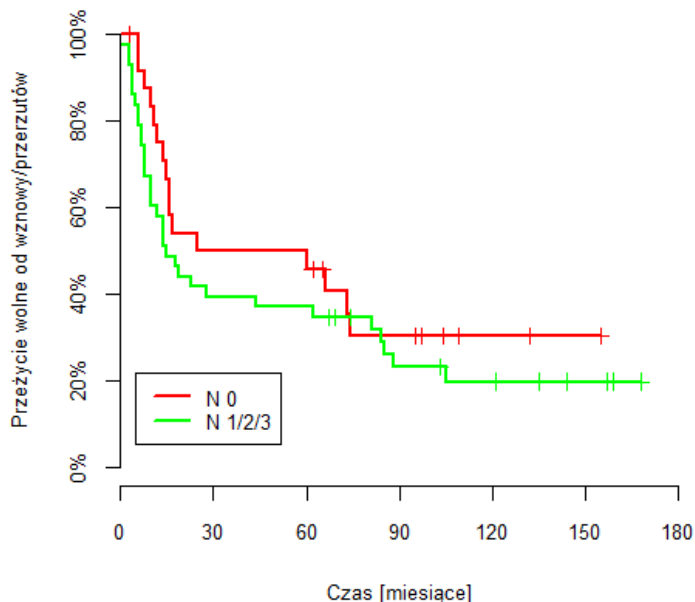
Analizując przeżycia u chorych z cechą cN0 oraz cN+, stwierdzono, że trzyletnie przeżycie chorych z cechą cN0 wynosiło 72% a pięcioletnie 60%, natomiast w grupie pacjentów z cechą cN+ trzyletnie przeżycie spadało do 41%, a pięcioletnie do 37%. Tak więc u chorych z cechą cN+ przeżycie trzyletnie zmniejszało się prawie dwukrotnie (1,75-krotnie), a pięcioletnie nieco ponad półtora raza (1,62-krotnie) w stosunku do przeżyć dla osób z cechą cN0.

Analiza statystyczna wykazała również, iż przeżycie całkowite zależało od cechy cN. Badani z cechą cN0 mieli istotnie dłuższe przeżycie niż pozostali chorzy ($\chi^2=4,124$ p=0,042). Świadczy o tym krzywa Kaplana-Meiera, która dla pacjentów z cechą cN0 jest powyżej krzywej dla pacjentów z cechą cN 1/2/3 (rycina 15).



Rycina 15. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w zależności od cechy cN

Test LR nie wykazał zależności pomiędzy czasem wolnym od nawrotu a cechą cN ($\chi^2=1,097$ $p=0,295$). Na rycinie 16 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów z cechą cN0 lub cN+.



Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu u pacjentów z cechą cN0 lub cN+

Poddano również analizie statystycznej związek pomiędzy cechą pN a uzyskanymi wynikami leczenia. W grupie chorych z cechą pN0 trzyletnie przeżycie wyniosło 76%, a pięcioletnie 64%, natomiast w grupie pacjentów z cechą pN+ zarówno trzyletnie jak i pięcioletnie przeżycie tylko 15%. Oznacza to, że w przypadku stwierdzenia w preparacie histopatologicznym chociaż jednego przerzutu do węzłów chłonnych przeżycie trzyletnie spadało pięciokrotnie, a pięcioletnie 4.3-krotnie.

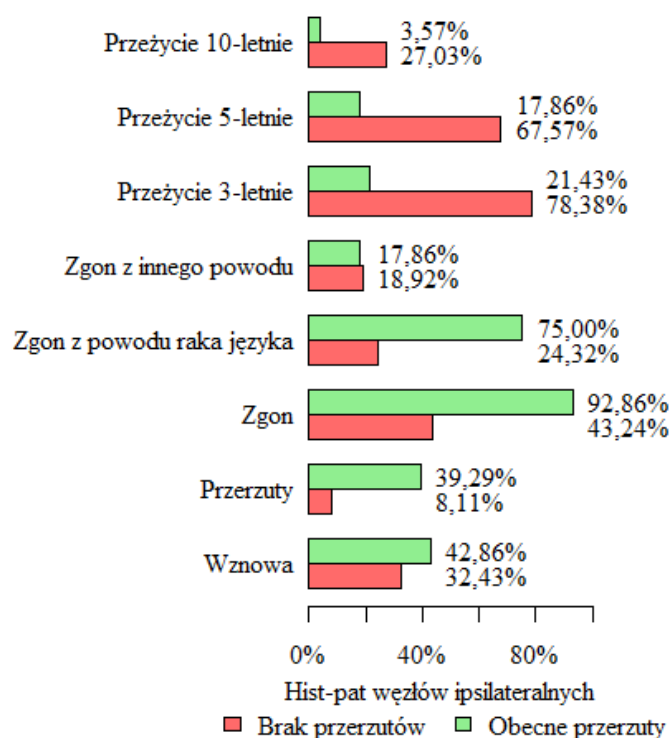
W grupie chorych z cechą pN1 trzy- i pięcioletnie przeżycia były identyczne i wynosiły 28%. Również w przypadku osób z cechami pN2a, pN2b przeżycia trzyletnie i pięcioletnie były takie same, przyjmując wartość 14%. W grupie chorych z cechą pN2c nie uzyskano przeżycia trzyletniego, a więc i pięcioletniego. Tę grupę stanowiło tylko pięciu chorych, z czego dwóch zmarło z innej przyczyny, pozostali z powodu choroby nowotworowej przed upływem trzech lat. W tabeli XXXV przedstawiono trzy- oraz pięcioletnie przeżycia w zależności od cechy pN w badanej grupie.

Tabela. XXXV. Trzy- oraz pięcioletnie przeżycia chorych na raka trzonu języka w zależności od cechy pN

cecha pN	trzyletnie przeżycie	pięcioletnie przeżycie
0	76%	64%
1	28%	28%
2a, 2b	14%	14%
2c	0%	0%

Analiza statystyczna uzyskanych wyników leczenia w zależności od cechy pN0 oraz pN1/2a/2b wykazała, iż wartość p z testu chi-kwadrat jest niższa od 0,05 dla wystąpienia przerzutu ($\chi^2=9,168$ $p=0,002$), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($\chi^2=17,159$ $p<0,001$), zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=16,47$ $p<0,001$) oraz przeżycia trzy-, pięcio- i 10-letniego (odpowiednio $\chi^2=20,8$ $p<0,001$, $\chi^2=15,848$ $p<0,001$, $\chi^2=6,237$ $p=0,013$). Wymienione wyniki terapii zależały więc od stwierdzenia w badaniu histopatologicznym przynajmniej jednego przerzutu do węzłów chłonnych ipsilateralnych. U pacjentów z przerzutami istotnie statystycznie częściej występowały wznowa węzłowa i zgon z powodu raka języka, a przeżycia trzy-, pięcio- i 10-letnie były znamienne krótsze. Dane z tej analizy przedstawiono na rycinie 17.

Również przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu okazały się statystycznie zależne od wystąpienia przynajmniej jednego przerzutu do węzłów chłonnych ipsilateralnych. Test LR zależności przeżycia całkowitego od potwierdzenia przynajmniej jednego przerzutu do węzłów chłonnych ipsilateralnych w badaniu histopatologicznym preparatu węzłowego wykazał wartości p niższe niż 0,05 ($\chi^2=33,369$ $p<0,001$), co oznacza że chorzy z przerzutami mieli krótsze przeżycie całkowite niż pacjenci, którzy nie mieli przerzutów. Podobną istotnie statystycznie zależność wykazano testem LR pomiędzy obecnością potwierdzonych ipsilateralnych przerzutów lokoregionalnych a czasem przeżycia wolnym od nawrotu. Wartość p była niższa od 0,05 ($\chi^2=22,758$ $p<0,001$), co oznacza że pacjenci z przerzutami mieli krótszy czas przeżycia wolnego od nawrotu niż ci, u których nie stwierdzono przerzutów. Na rycinie 18 przedstawiono szczegółowe dane z przeprowadzonej analizy.

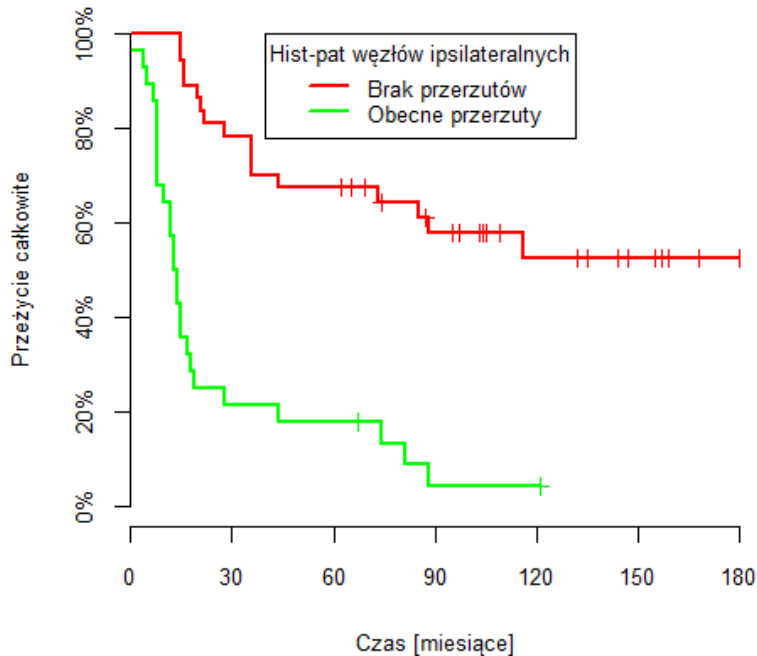


Rycina 17. Graficzne przedstawienie wyników leczenia chorych na raka trzonu języka w zależności od potwierdzonych przerzutów w węzłach chłonnych ipsilateralnych

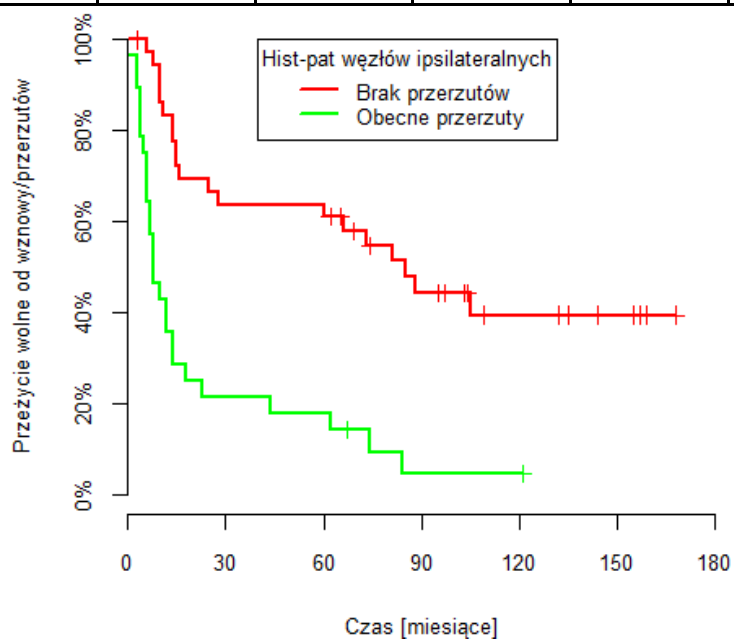
Analiza wykazała również statystycznie znamiennej zależność pomiędzy wynikami leczenia chorych na raka trzonu języka a występowaniem cechy pN2c. Wartość p z testu chi-kwadrat jest niższa od 0,05 dla przeżyć trzy- i pięcioletniego (odpowiednio $\chi^2=7,536$ $p=0,006$, $\chi^2=5,292$ $p=0,021$). Wymienione wyniki leczenia zależały więc od potwierdzonego występowania przerzutów w węzłach chłonnych kontrlateralnych. U pacjentów z przerzutami lokoregionalnymi po przeciwnej stronie guza pierwotnego przeżycia trzy- i pięcioletnie były znamienne krótsze w porównaniu z chorymi z cechą pN0.

Wykazano również istotny statystycznie związek pomiędzy cechą pN2c a przeżyciem całkowitym i czasem przeżycia wolnym od nawrotu. Wartości p z test LR dla tych zależności były niższe od 0,05 (odpowiednio $\chi^2=9,235$ $p=0,002$ i $\chi^2=4,598$ $p=0,032$), a więc pacjenci z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych kontrlateralnych mieli krótsze przeżycie całkowite oraz krótszy czas przeżycia wolnego od nawrotu. Na rycinie 19 przedstawiono dane oraz krzywe Kaplana-Meiera dla tej zależności.

Hist-pat węzłów ipsilateralnych	Przeżycie całkowite					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Brak przerzutów	16	36	>180	>180	>180	$\chi^2=33,369$ p<0,001
Obecne przerzuty	5	8	13	19	81	

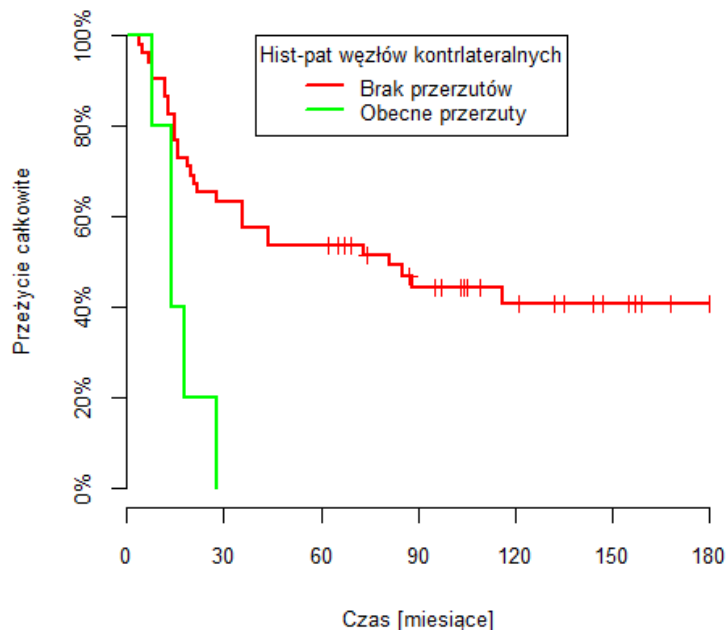


Hist-pat węzłów ipsilateralnych	Przeżycie wolne od wznowy/przerzutów					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Brak przerzutów	10	15	85	>180	>180	$\chi^2=22,758$ p<0,001
Obecne przerzuty	3	5	8	23	74	

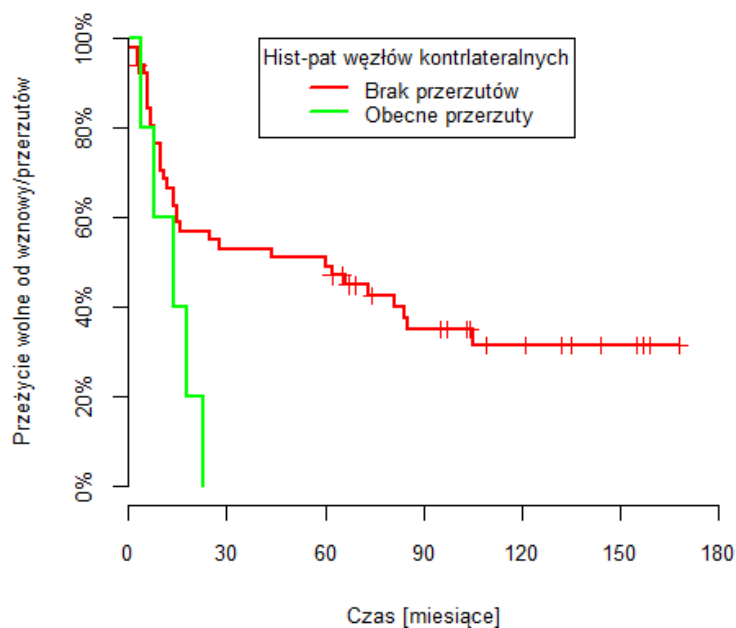


Rycina 18. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu w grupie chorych na raka trzonu języka w zależności od cechy pN

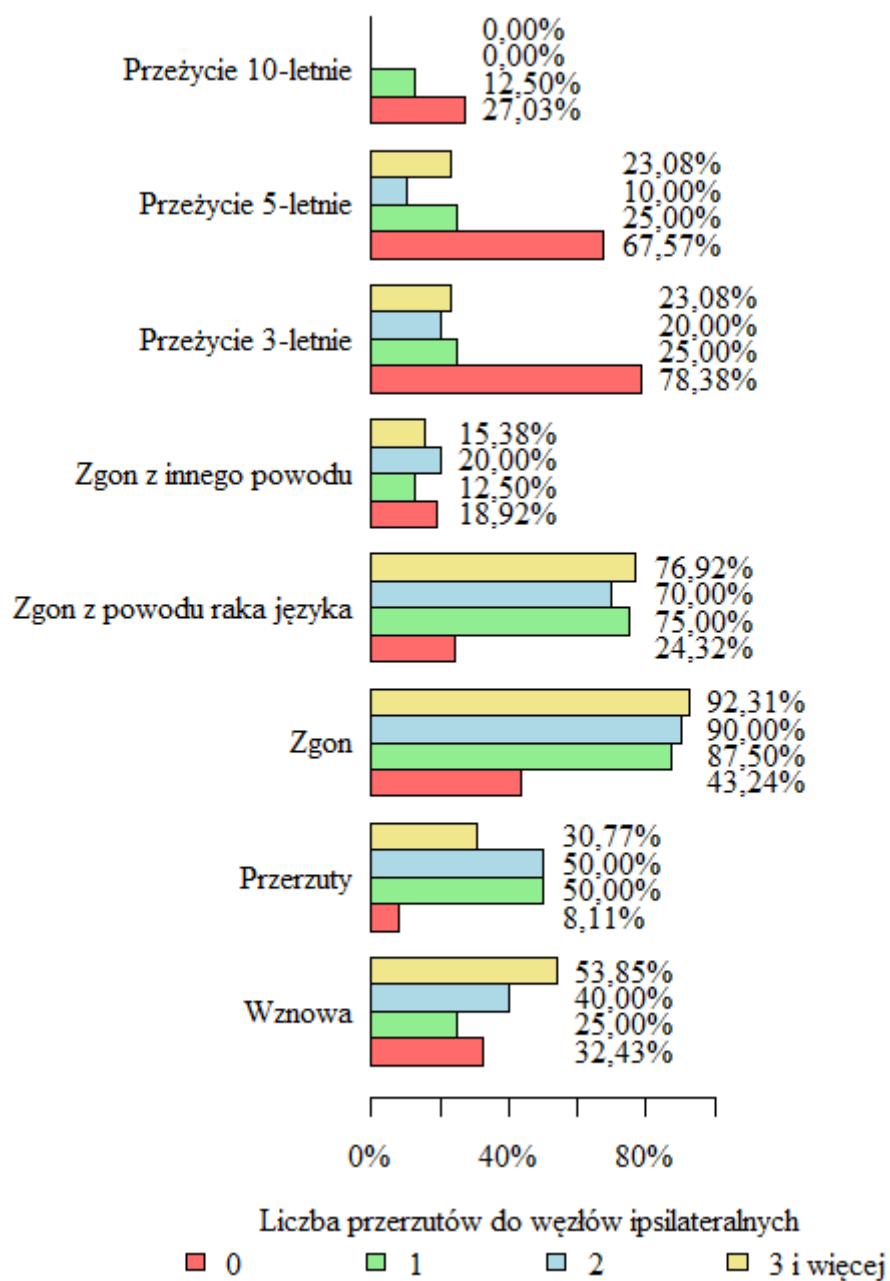
Hist-pat węzłów kontrlateralnych	Przeżycie całkowite					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Brak przerzutów	12	16	81	>180	>180	$\chi^2=9,235$ p=0,002
Obecne przerzuty	8	14	14	18	28	



Hist-pat węzłów kontrlateralnych	Przeżycie wolne od wznowy/przerzutów					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Brak przerzutów	6	10	60	>180	>180	$\chi^2=4,598$ p=0,032
Obecne przerzuty	4	8	14	18	23	



Rycina 19. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu w grupie chorych z rakiem trzonu języka w zależności od występowania cechy pN2c



Rycina 20. Graficzne przedstawienie wyników leczenia chorych z rakiem trzonu języka w zależności od liczby potwierdzonych przerzutów w węzłach chłonnych

Wykazano również statystycznie istotną zależność pomiędzy wynikami leczenia a ilością przerzutów. Wartość p z testu chi-kwadrat jest niższa od 0,05 dla wystąpienia wznowy węzłowej ($\chi^2=12,279$ p=0,006), zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=16,949$ p=0,001) i dla przeżyć trzyletniego ($\chi^2=21,126$ p<0,001) i pięcioletniego ($\chi^2=16,335$ p=0,001). Wymienione wyniki terapii zależały więc od liczby przerzutów.

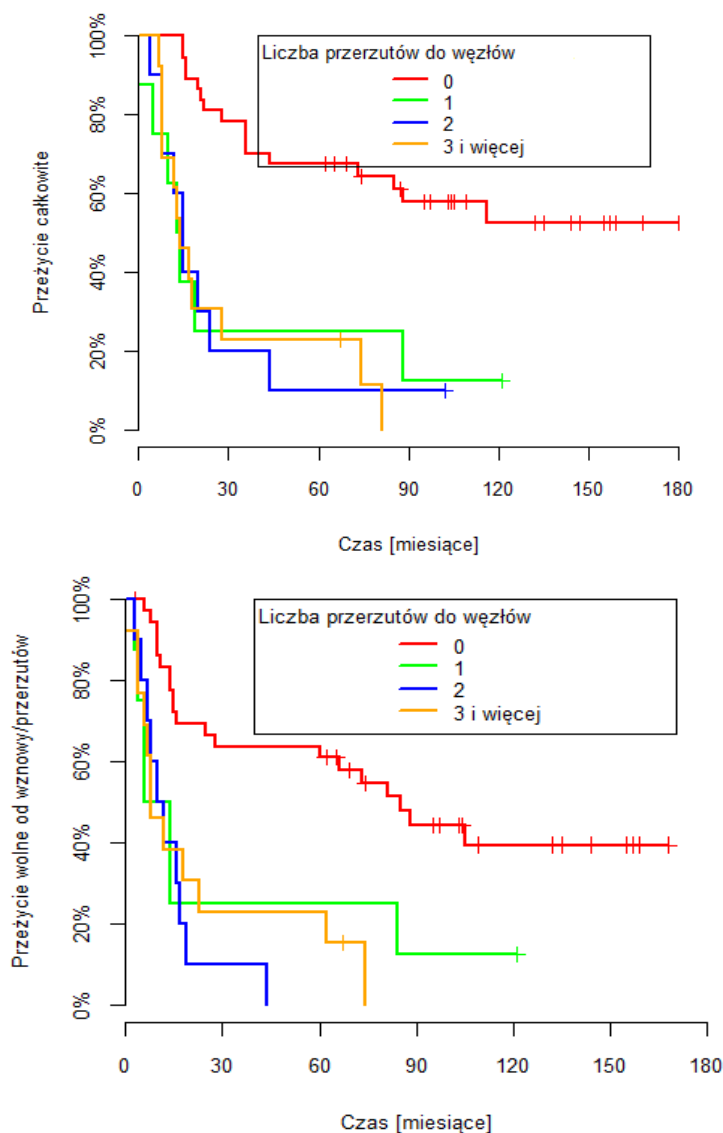
Wznowa węzłowa najczęściej występowała u pacjentów z jednym lub dwoma przerzutami lokoregionalnymi, a najrzadziej u badanych bez przerzutów. Zgon chorego miał miejsce tym częściej im więcej stwierdzono przerzutów i najczęściej występował u chorych (18,75%) z trzema lub więcej przerzutami, a najrzadziej u pacjentów bez przerzutów. Przeżycia trzyletnie ($\chi^2=21,126$ $p<0,001$) i pięcioletnie ($\chi^2=16,335$ $p=0,001$) były najniższe u chorych z dwoma i więcej przerzutami, a najwyższe u badanych bez przerzutów.

Przeżycia trzy- oraz pięcioletnie w grupie chorych, u których badanie histopatologiczne nie potwierdziło przerzutów lokoregionalnych wynosiły odpowiednio 78,38% i 67,57%, podczas gdy w grupie pacjentów, u których wystąpił chociaż jeden przerzut do węzła chłonnego przeżycia trzy- i pięcioletnie gwałtownie spadały do poziomu 25%. Zatem chorzy u których stwierdzono nawet pojedynczy przerzut lokoregionalny, powinni być kwalifikowani do radioterapii adjuwantowej, co powinno być postępowaniem z wyboru. Na rycinie 20 przedstawiono graficzny zapis wyników leczenia chorych z rakiem trzonu języka w zależności od liczby stwierdzonych w badaniu histopatologicznym przerzutów lokoregionalnych.

Powyższy wniosek potwierdza również analiza zależności pomiędzy liczbą stwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych lokoregionalnych a przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem wolnym od wznowy. Wartości p z testu LR dla tych dwóch zależności są niższe od 0,05 (odpowiednio $\chi^2=29,657$ $p<0,001$, $\chi^2=24,145$ $p<0,001$). Chorzy z przerzutami lokoregionalnymi mieli, niezależnie od liczby przerzutów, krótsze przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu niż pacjenci, którzy nie mieli przerzutów. Na rycinie 21 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla opisanych zależności.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnej zależności pomiędzy dostępem wewnątrzustnym i zewnątrzustnym a radykalnością wycięcia guza pierwotnego języka. Wartość p z testu chi-kwadrat dla tej zależności jest wyższa od 0,05 ($\chi^2=0,994$ $p=0,608$).

Nie wykazano również statystycznej zależności pomiędzy stopniem zaawansowania raka trzonu języka a radykalnością histopatologiczną operacji. Wartość p z testu chi-kwadrat dla tej zależności jest wyższa od 0,05 ($\chi^2=7,08$ $p=0,132$). Zatem radykalne wycięcie guza pierwotnego nie zależało od cechy T.



Rycina 21. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od wznowy w zależności od liczby potwierdzonych przerzutów lokoregionalnych u chorych na raka trzonu języka

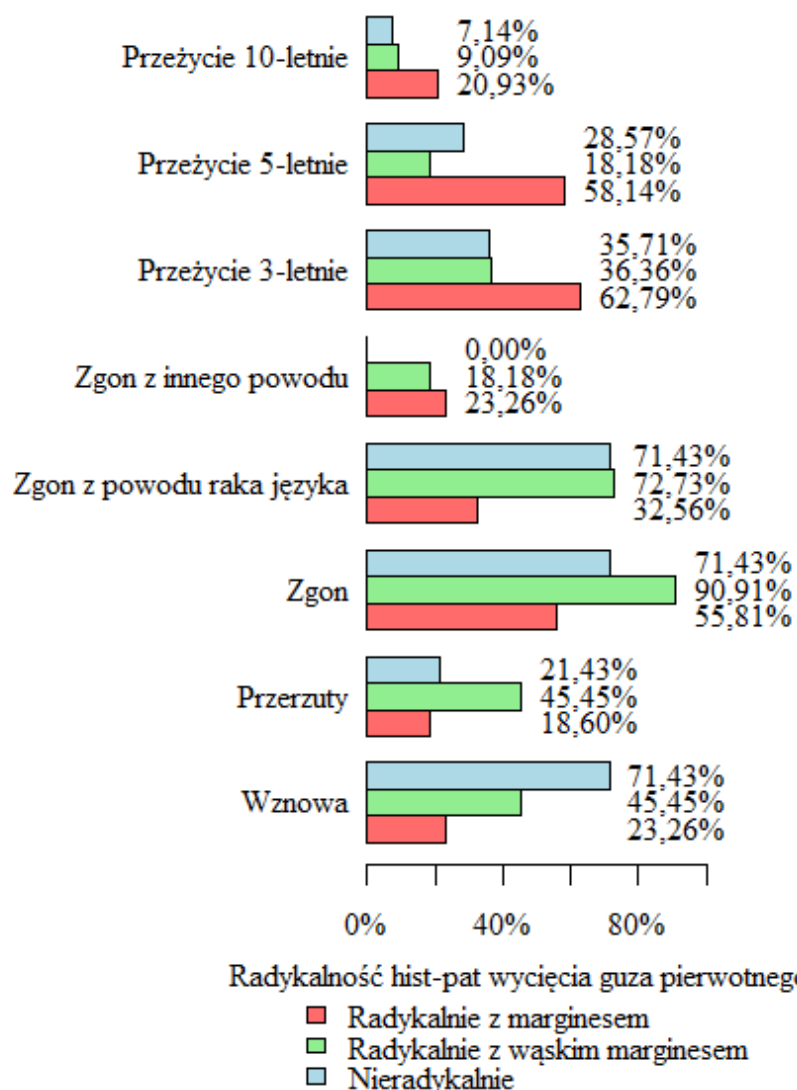
Wykazano istotnie statystyczny związek pomiędzy wynikami leczenia a radykalnością usunięcia guza pierwotnego trzonu języka. Zależność tę rozpatrywano z podziałem na trzy grupy: guz pierwotny usunięty radykalnie z szerokim marginesem tkanek zdrowych ($\geq 0.5\text{cm}$), guz pierwotny usunięty radykalnie z wąskim marginesem tkanek zdrowych ($< 0.5\text{cm}$), guz pierwotny usunięty nieradykalnie. Wartości p z testu chi-kwadrat są niższe od 0,05 dla wystąpienia wznowy ($\chi^2=10,969$ $p=0,004$), zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=9,876$ $p=0,007$) i dla przeżycia pięcioletniego ($\chi^2=7,696$ $p=0,021$). Wymienione wyniki terapii zależały

więc od radykalności histopatologicznej wycięcia guza pierwotnego. Wznowa najczęściej następowała u chorych, którym guz pierwotny wycięto nieradykalnie, a najrzadziej u tych, którym usunięto go radykalnie z szerokim marginesem. Zgon z powodu raka języka najczęściej występował u pacjentów, którym guz pierwotny wycięto radykalnie z wąskim marginesem, a najrzadziej u tych, którym usunięto go radykalnie z szerokim marginesem. Przeżycie pięcioletnie najwyższe było u chorych, którym guz pierwotny wycięto radykalnie z szerokim marginesem, a najniższe u tych, którym usunięto go radykalnie z wąskim marginesem. Dane liczbowe z tej analizy przedstawiono w tabeli XXXVI.

Tabela XXXVI. Radykalność histopatologiczna wycięcia guza pierwotnego a wyniki leczenia chorych na raka trzonu języka

Zdarzenie	Radykalność hist.-pat. wycięcia guza pierwotnego						Test chi-kwadrat
	Radykalnie z szerokim marginesem		Radykalnie z wąskim marginesem		Nie-radykalnie		
	n	%	n	%	n	%	
Wznowa	10	23,26%	5	45,45%	10	71,43%	$\chi^2=10,969$ p=0,004
Przerzuty	8	18,60%	5	45,45%	3	21,43%	$\chi^2=3,553$ p=0,169
Zgon	24	55,81%	10	90,91%	10	71,43%	$\chi^2=5,073$ p=0,079
Zgon z powodu raka języka	14	32,56%	8	72,73%	10	71,43%	$\chi^2=9,876$ p=0,007
Zgon z innego powodu	10	23,26%	2	18,18%	0	0,00%	$\chi^2=3,933$ p=0,14
Przeżycie trzyletnie	27	62,79%	4	36,36%	5	35,71%	$\chi^2=4,555$ p=0,103
Przeżycie pięcioletnie	25	58,14%	2	18,18%	4	28,57%	$\chi^2=7,696$ p=0,021
Przeżycie 10-letnie	9	20,93%	1	9,09%	1	7,14%	$\chi^2=1,966$ p=0,374

Na rycinie 22 przedstawiono w formie wykresu dane uzyskane z ww. analizy statystycznej. Warto zwrócić uwagę na trzy- oraz pięcioletnie przeżycia całkowite, które w grupie chorych, u których usunięto guz pierwotny radykalnie z szerokim marginesem, wynoszą odpowiednio 62,79% oraz 58,14%, podczas gdy w połączonej grupie chorych, u których wycięto guz pierwotny radykalnie z wąskim marginesem lub nieradykalnie, trzyletnie przeżycie wynosi 36% (spada 1,7 raza), a pięcioletnie 23,4% (spada 2,5 raza).

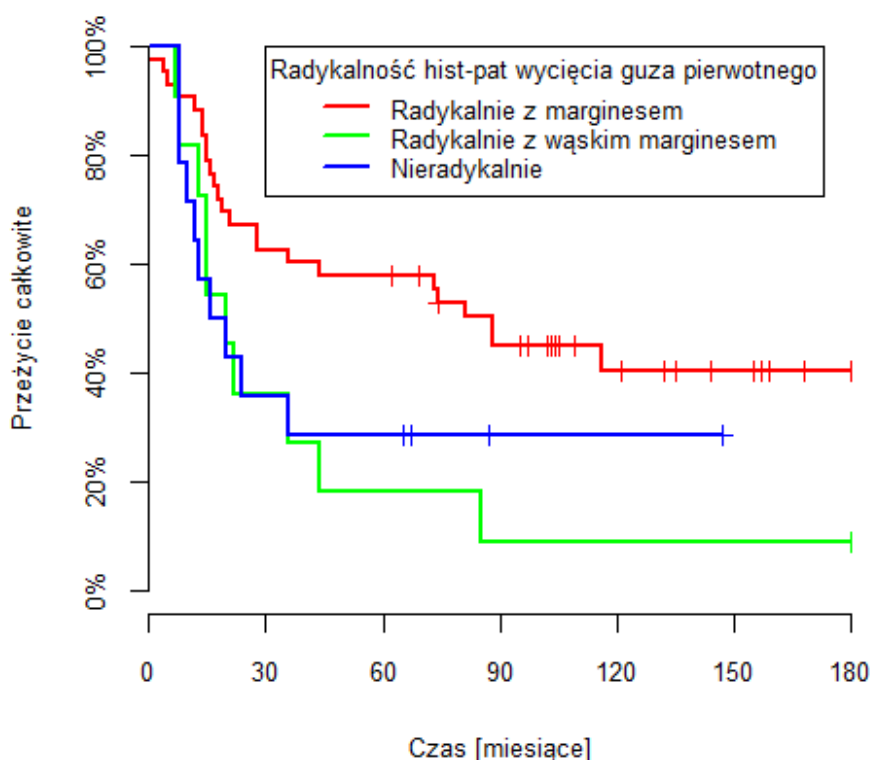


Rycina 22. Wykres dla zależności pomiędzy histopatologiczną radykalnością wycięcia guza pierwotnego a wynikami leczenia u chorych na raka trzonu języka

Podobne istotne statystycznie zależności wykazano testem LR dla związku pomiędzy radykalnością histopatologiczną wycięcia raka trzonu języka a przeżyciem całkowitym chorych ($\chi^2=7,223$ $p=0,027$). Chorzy, u których guz pierwotny został wycięty radykalnie z szerokim marginesem mieli dłuższe przeżycie całkowite niż pacjenci, którym guz pierwotny usunięto nieradykalnie, a ci z kolei dłuższe niż badani, którym guz pierwotny wycięto radykalnie z wąskim marginesem (tabela XXXVII, rycina 23).

Tabela XXXVII. Zależność pomiędzy histopatologiczną radykalnością wycięcia guza pierwotnego a przeżyciami całkowitymi chorych na raka trzonu języka

Radykalność hist.-pat. wycięcia guza pierwotnego	Przeżycie całkowite					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Radykalnie z marginesem	12	17	88	>180	>180	$\chi^2=7,223$ $p=0,027$
Radykalnie z wąskim marginesem	8	13	20	44	85	
Nieradykalnie	8	10	16	>180	>180	

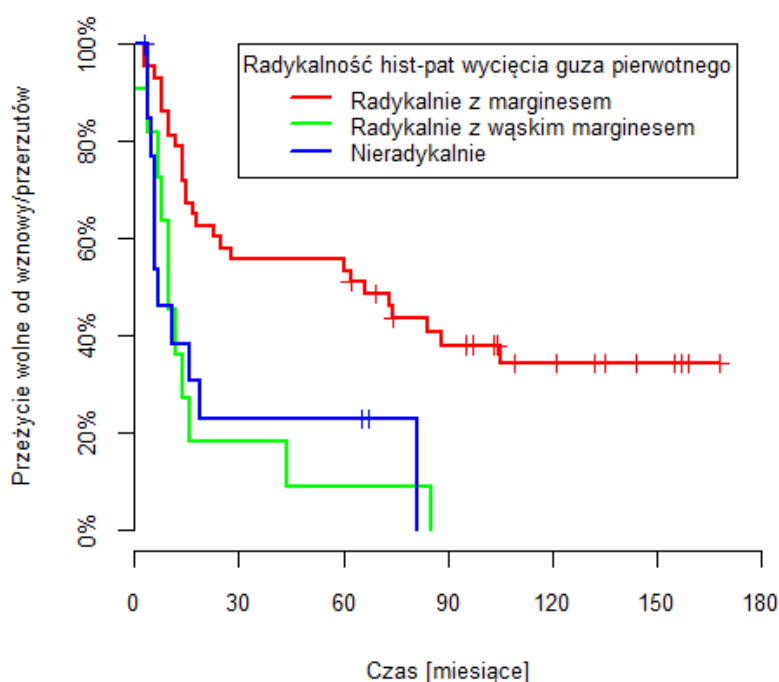


Rycina 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od histopatologicznej radykalności wycięcia raka trzonu języka

Wykazano również, że chorzy, u których guz pierwotny wycięto radykalnie z szerokim marginesem mieli dłuższe przeżycie wolne od nawrotu ($\chi^2=16,442$ $p<0,001$) niż pozostali pacjenci (tabela XXXVIII i rycina 24 w formie krzywych Kaplana-Meiera).

Tabela XXXVIII. Zależność pomiędzy radykalnością wycięcia guza pierwotnego a przeżyciami wolnymi od nawrotu chorych z rakiem trzonu języka

Radykalność hist.-pat. wycięcia guza pierwotnego	Przeżycie wolne od nawrotu					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Radykalnie z marginesem	8	14	66	>180	>180	$\chi^2=16,442$ $p<0,001$
Radykalnie z wąskim marginesem	4	7	10	16	44	
Nieradykalnie	4	6	7	19	81	



Rycina 24. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od histopatologicznej radykalności wycięcia raka trzonu języka

Poddano również analizie statystycznej związek pomiędzy wykonaniem elektywnej operacji węzłowej u chorych z cechą cN0 a uzyskanymi wynikami leczenia.

Wartość testu p dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od wykonania elektywnej operacji węzłowej u chorych z cechą cN0 są większe od 0,05 (odpowiednio $\chi^2=0,28$ $p=0,597$ oraz $\chi^2=0,818$ $p=0,366$). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od nawrotu pomiędzy grupami chorych, u których wykonano elektywne

zabieg węzłowy oraz tych, u których go nie przeprowadzono. Do tej analizy materiału własnego należy podchodzić z rezerwą, ponieważ tylko trzech pacjentów z cechą cN0 nie miało wykonanej elektywnej operacji węzłowej.

Podobnej analizie poddano zależność pomiędzy uzyskanymi wynikami leczenia a wykonaniem obustronnej operacji węzłowej. Wartości p z testu chi-kwadrat są wyższe od 0,05 dla wszystkich badanych aspektów wyniku leczenia. Wykazano, że wykonanie obustronnego zabiegu węzłowego nie miało statystycznie istotnego wpływu na wystąpienie wznowy miejscowej ($\chi^2=1,513$ p=0,219) lub węzłowej ($\chi^2=1,539$ p=0,215), zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=0,013$ p=0,909), przeżycia trzyletnie ($\chi^2=0,013$ p=0,909), pięcioletnie ($\chi^2=0,092$ p=0,762), 10-letnie ($\chi^2=1,998$ p=0,158), całkowite przeżycie ($\chi^2=0,485$ p=0,486) oraz przeżycie wolne od nawrotu ($\chi^2=0,591$ p=0,442).

Warto również zauważyć, że w badanej grupie 23 chorych na raka trzonu języka, u których wykonano zabieg węzłowy obustronny, badanie histopatologiczne wykazało cechę pN2c tylko u pięciu (21,7%) i byli to chorzy z cechą cN+ w IVa i IVb stopniu zaawansowania klinicznego. U 2 chorych guz przechodził poza linię pośrodkową języka, a u trojga pacjentów nowotwór nie naciekał strony przeciwnej, lecz szerzył się w kierunku korzenia języka.

Analizując zależność między wynikami leczenia od wdrożonej radioterapii adjuwantowej po leczeniu chirurgicznym, materiał chorych podzielono na grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. I grupę stanowili chorzy w I lub II stopniu raka trzonu języka, II grupę w III stopniu oraz III grupę leczeni w IVa lub IVb stopniu zaawansowania choroby.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnego związku pomiędzy przeżyciem całkowitym chorych oraz czasem wolnym od nawrotu a zastosowaniem radioterapii uzupełniającej w żadnej z trzech grup.

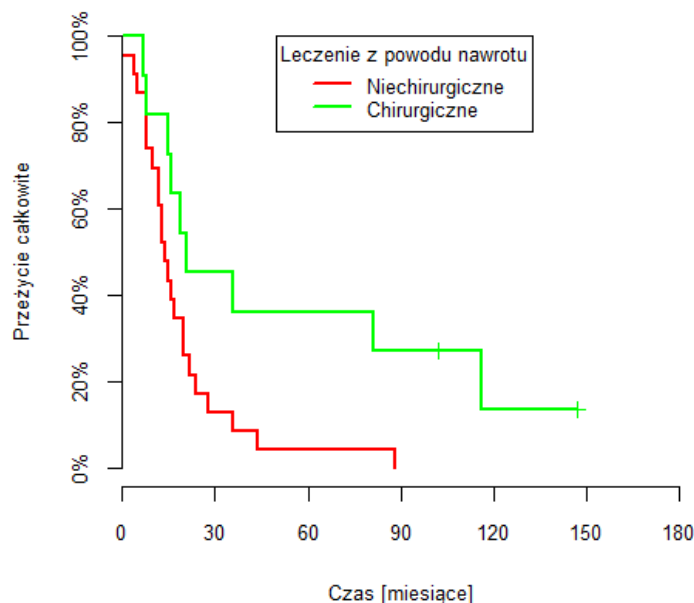
W analizie statystycznej pomiędzy zastosowaniem radioterapii adjuwantowej a osiągniętymi wynikami leczenia dla grupy III wartość p z testu chi-kwadrat jest niższa od 0,05 dla zgonów ($\chi^2=5,015$ p=0,025) i przeżycia pięcioletniego ($\chi^2=4,163$ p=0,041). Oznacza to, że u pacjentów w IVa oraz IVb stopniu raka trzonu języka, u których zastosowano radioterapię uzupełniającą zgony występowały częściej a przeżycie pięcioletnie było krótsze niż u chorych z takim samym zaawansowaniem choroby nowotworowej, u których nie było wskazań do wdrożenia leczenia

adjuwantowego.

Tak zaskakujące wyniki tej zależności należy tłumaczyć faktem, że do radioterapii uzupełniającej kwalifikowani byli chorzy, u których występowały dodatkowe czynniki pogarszające rokowanie, do których należy zaliczyć nieradykalność wycięcia guza pierwotnego, dyspersyjny typ jego wzrostu, przechodzenie nacieku nowotworowego poza torebkę przerzutowo zmienionego węzła chłonного, obecność zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń, występowanie trzech lub więcej przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Ponadto należy zaznaczyć, że po zabiegu chirurgicznym i uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego średni czas oczekiwania na rozpoczęcie radioterapii adjuwantowej w badanej grupie chorych wynosił trzy miesiące, co mogło dodatkowo wpływać na spadek skuteczności leczenia uzupełniającego. Zatem do przeprowadzonej na podstawie materiału własnego analizy zależności pomiędzy osiągniętymi wynikami leczenia a zastosowaniem radioterapii uzupełniającej należy podchodzić ostrożnie.

Porównano również zależność uzyskanych wyników leczenia onkologicznego od wdrożenia leczenia chirurgicznego lub niechirurgicznego (chemioterapia, radioterapia) w przypadku wystąpienia nawrotu nowotworu (wznowa miejscowa lub węzłowa). Wartości p z testu chi-kwadrat są niższe od 0,05 dla przeżycia trzyletniego ($\chi^2=4,344$ p=0,037), pięcioletniego ($\chi^2=6,081$ p=0,014) oraz zgonu z powodu raka języka ($\chi^2=6,88$ p=0,009) a więc pacjenci, u których zastosowano leczenie niechirurgicznie w przypadku nawrotu istotnie rzadziej przeżywali trzy oraz pięć lat i częściej umierali na raka języka niż chorzy operowani z powodu nawrotu nowotworu.

Analizując związek pomiędzy zastosowaniem leczenia chirurgicznego lub niechirurgicznego w przypadku nawrotu raka trzonu języka a przeżyciem całkowitym, stwierdzono iż wartość p z testu LR jest niższa od 0,05 ($\chi^2=5,2$ p=0,023), a więc przeżycie całkowite zależało od sposobu leczenia z powodu nawrotu. Pacjenci leczeni niechirurgicznie z powodu nawrotu mieli istotnie krótsze przeżycie niż pacjenci leczeni chirurgicznie. Świadczą o tym krótsze przeżycia oraz krzywa Kaplana-Meiera przedstawione na rycinie 25, która dla pacjentów leczonych niechirurgicznie z powodu nawrotu jest poniżej krzywej dla chorych leczonych chirurgicznie.



Leczenie z powodu wznowy	Przeżycie całkowite					Test LR
	90%	75%	50%	25%	10%	
Niechirurgiczne	5	8	14	22	36	$\chi^2=5,2$ $p=0,023$
Chirurgiczne	8	15	21	116	>180	

Rycina 25. Przeżycie całkowite chorych w zależności od zastosowania leczenia chirurgicznego lub niechirurgicznego z powodu nawrotu raka trzonu języka

2. Aspekt jakości życia

A) Ogólna oraz specyficzna jakość życia chorych

Średnia jakość życia wynosiła 52,78 na skali 100-punktowej, co oznacza, że pacjenci oceniali swoją jakość życia jako dość przeciętną. Spośród pięciu skal opisujących funkcjonowanie pacjenta najwyższą jakość życia mieli oni na skali funkcjonowania umysłowego (średnio 81,75 punktów na 100 możliwych), a najniższą na skali funkcjonowania fizycznego (średnio 68,89). Najczęściej występującymi niedogodnościami były problemy finansowe (średnio 41,27 punktów na 100 możliwych), a najrzadziej biegunki (średnio 4,76).

W tabeli XXXIX oraz na rycinie 26 przedstawiono dane dotyczące ogólnej jakości życia po leczeniu z powodu raka trzonu języka.

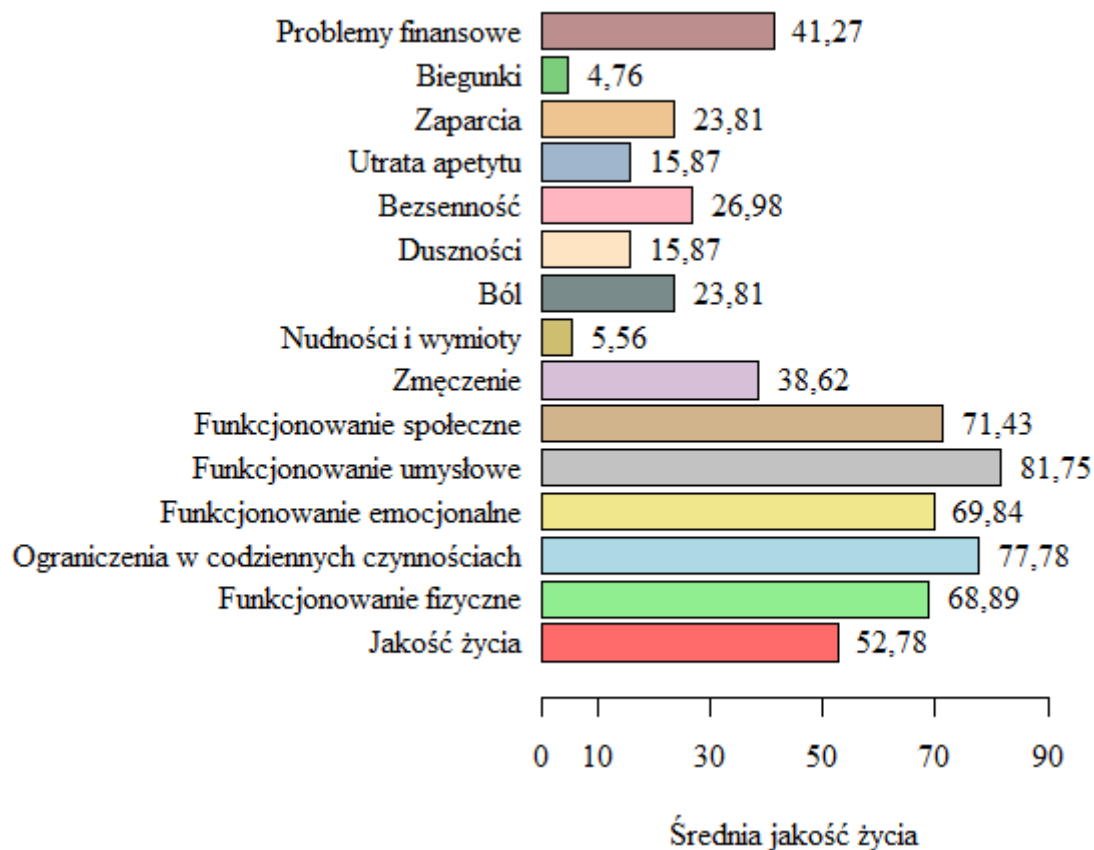
Tabela XXXIX. Ogólna jakości życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka

Wymiar jakości życia		Oceny	
		średnia	SD
Jakość życia		52,78	21,14
Funkcjonowanie (im wyższa ocena tym lepsze)	Funkcjonowanie fizyczne	68,89	23,51
	Ograniczenia w codziennych czynnościach	77,78	27,05
	Funkcjonowanie emocjonalne	69,84	18,35
	Funkcjonowanie umysłowe	81,75	15,73
	Funkcjonowanie społeczne	71,43	29,41
Objawy choroby (im wyższa ocena tym częstsze)	Zmęczenie	38,62	24,25
	Nudności i wymioty	5,56	9,62
	Ból	23,81	28,17
	Duszności	15,87	22,65
	Bezsennać	26,98	30,95
	Utrata apetytu	15,87	29,1
	Zaparcia	23,81	28,17
	Biegunki	4,76	15,94
Problemy finansowe		41,27	39,31

Wszystkie dolegliwości uwzględnione w kwestionariuszu QLQ-H&N35 występowały na poziomie poniżej 50%. Najczęściej występującym objawem były problemy z seksualnością (średnio 42,06 punktów na 100 możliwych), w dalszej kolejności: kserostomia (36,51/100), zaburzenia mowy (28,57/100), problemy z jedzeniem w grupie (26,19/100) i problemy w życiu społecznym (24,76/100).

Najrzadziej natomiast występującymi problemami były zaburzenia zmysłów (średnio 10,32/100), a następnie dolegliwości bólowe (12,7/100), kaszel (17,46/100), problemy z rozwarciem szczęk (17,46/100) oraz zaburzenia połykania (18,25/100).

W tabeli XL oraz na rycinie 27 przedstawiono dane dotyczące jakości życia specyficznej dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka.



Rycina 26. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka

B) Jakość życia a wiek i płeć chorych

Poszukując związku pomiędzy ogólną jakością życia a wiekiem chorych, stwierdzono, że wartość p z analizy wariancji (ANOVA) jest mniejsza od 0,05 dla utraty apetytu ($F=3,346$ $p=0,044$) i występowania zaparć ($F=8,704$ $p=0,001$), a więc tylko te parametry zależały od wieku. Test HSD Tukey'a pokazał, że u osób w wieku powyżej 70 roku życia, utrata apetytu występowała częściej niż u pacjentów w wieku 51-60 lat, a zaparcia częściej niż u chorych w wieku do 50 i 51-60 lat.

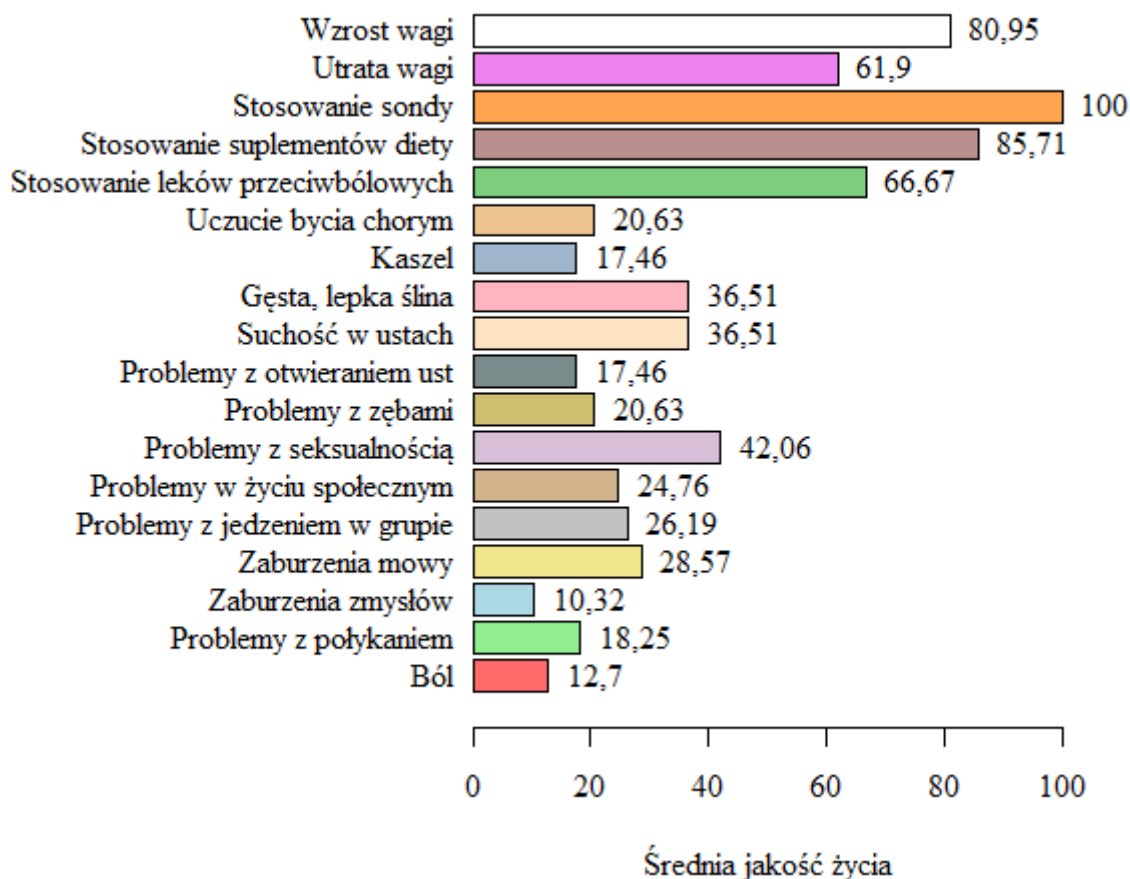
W analizie zależności pomiędzy jakością życia specyficzną dla jednostki chorobowej a wiekiem chorych wartości p w teście ANOVA były mniejsze od 0,05 dla zaburzeń zmysłów ($F=3,598$ $p=0,035$) i suchości w jamie ustnej ($F=3,542$ $p=0,037$). Test HSD Tukey'a wykazał, że u osób w wieku ponad 70 lat zaburzenia zmysłów występowały częściej niż u pacjentów w wieku do 50 oraz 61-70 lat, a u osób w wieku do 50 lat suchość w ustach występowała częściej niż u pacjentów w wieku 51-60 lat.

Tabela XL. Jakości życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka

Wymiar jakości życia		Oceny	
		średnia	SD
Objawy choroby (im wyższa ocena tym częstsze)	Ból	12,7	15,73
	Problemy z połykaniem	18,25	19,48
	Zaburzenia zmysłów	10,32	23,26
	Zaburzenia mowy	28,57	25,23
	Problemy z jedzeniem w grupie	26,19	28,29
	Problemy w życiu społecznym	24,76	27,09
	Problemy z seksualnością	42,06	42,04
	Problemy z zębami	20,63	32,45
	Problemy z otwieraniem ust	17,46	22,65
	Suchość w ustach	36,51	33,17
	Gęsta, lepka ślina	36,51	33,17
	Kaszel	17,46	20,05
	Uczucie bycia chorym	20,63	28,82
Stosowane leki/żywienie przez sondę (im wyższa ocena tym rzadsze)	Stosowanie leków przeciwbólowych	66,67	48,3
	Stosowanie suplementów diety	85,71	35,86
	Stosowanie sondy	100	0
Objawy choroby (im wyższa ocena tym rzadsze)	Utrata wagi	61,9	49,76
	Wzrost wagi	80,95	40,24

Na rycinach 28, 29 przedstawiono wykresy z danymi z analizy związku pomiędzy wiekiem a ogólną jakością życia chorych oraz jakością życia specyficzną dla jednostki chorobowej.

Analiza wariancji nie wykazała związku pomiędzy płcią leczonych chorych a ogólną jakością życia i jakością specyficzną dla jednostki chorobowej po leczeniu z powodu raka trzonu języka.



Rycina 27. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej u pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka

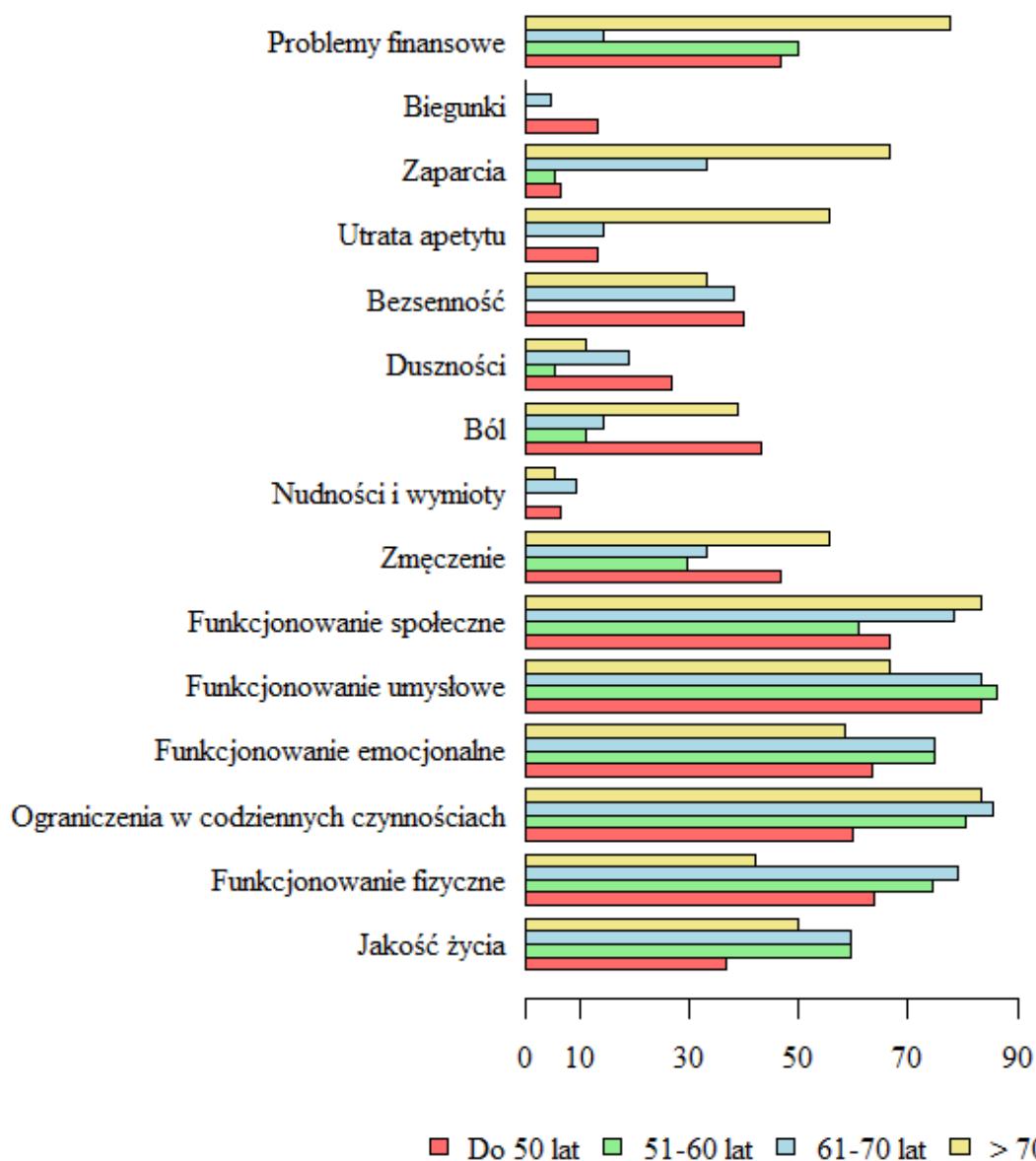
C) Związek jakości życia chorych ze stopniem zaawansowania klinicznego przed rozpoczęciem leczenia

Ze względu na małą liczebność grup I, II oraz IVb, analizowano dane, łącząc chorych z I i II oraz IVa i IVb stopniem zaawansowania klinicznego. Jakość życia poddano więc analizie w 3 grupach: I-II, III oraz IVa-IVb.

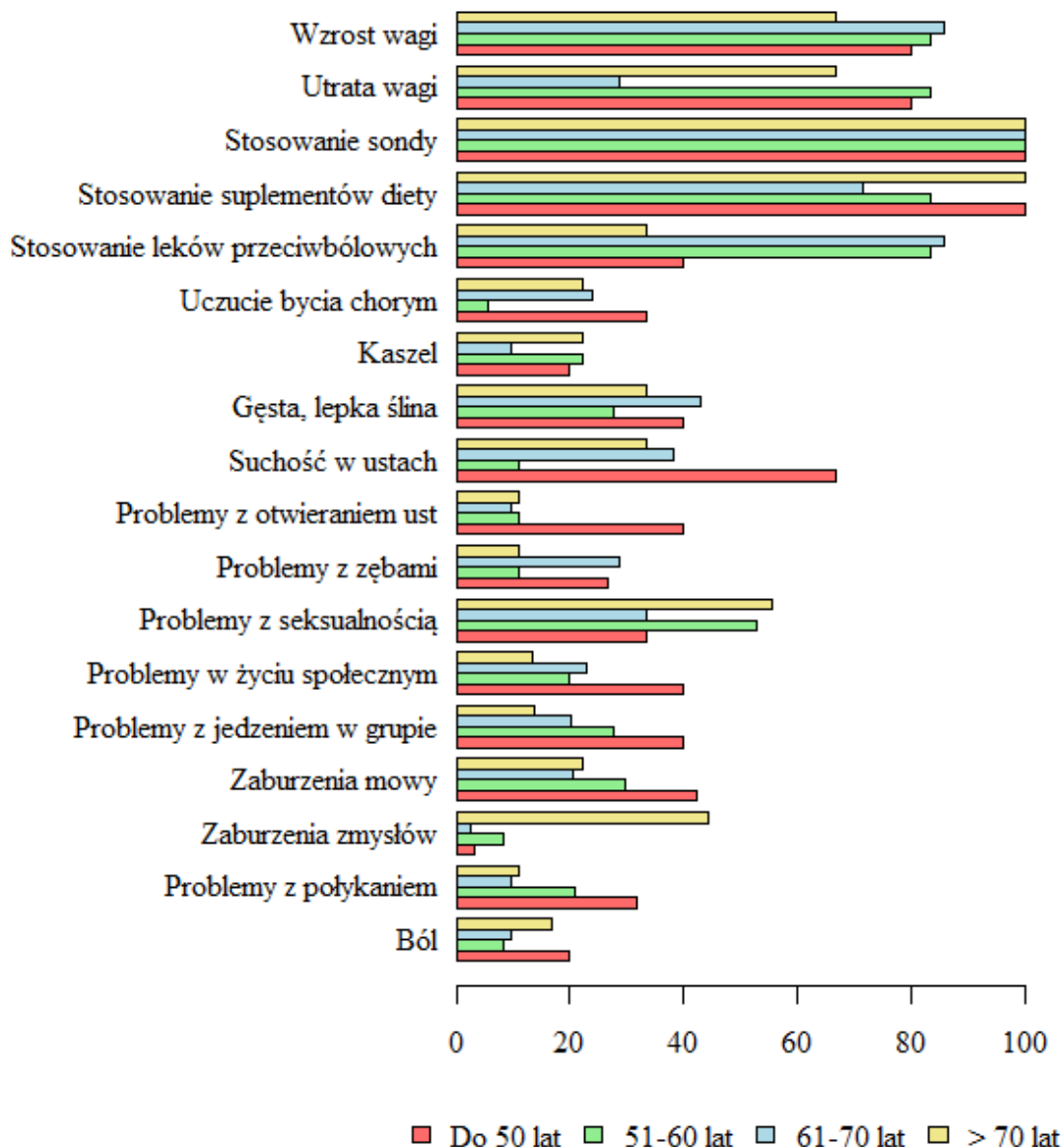
Szukając związku pomiędzy ogólną jakością życia chorych leczonych z powodu raka trzonu języka a stopniem zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia leczenia, stwierdzono, że wartości p z analizy wariancji (ANOVA) są większe od 0,05. Ogólna jakość życia chorych nie zależy więc od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w chwili rozpoczęcia terapii.

Analiza statystyczna nie wykazała również zależności pomiędzy jakością życia specyficzną dla jednostki chorobowej a stopniem zaawansowania choroby przed rozpoczęciem terapii. Wskazują na to wartości p z analizy wariancji (ANOVA), które w każdym przypadku są większe do 0,05.

Na rycinie 30 przedstawiono wyniki analizy statystycznej zależności pomiędzy ogólną jakością życia chorych a stopniem zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia leczenia.



Rycina 28. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka w zależności od wieku



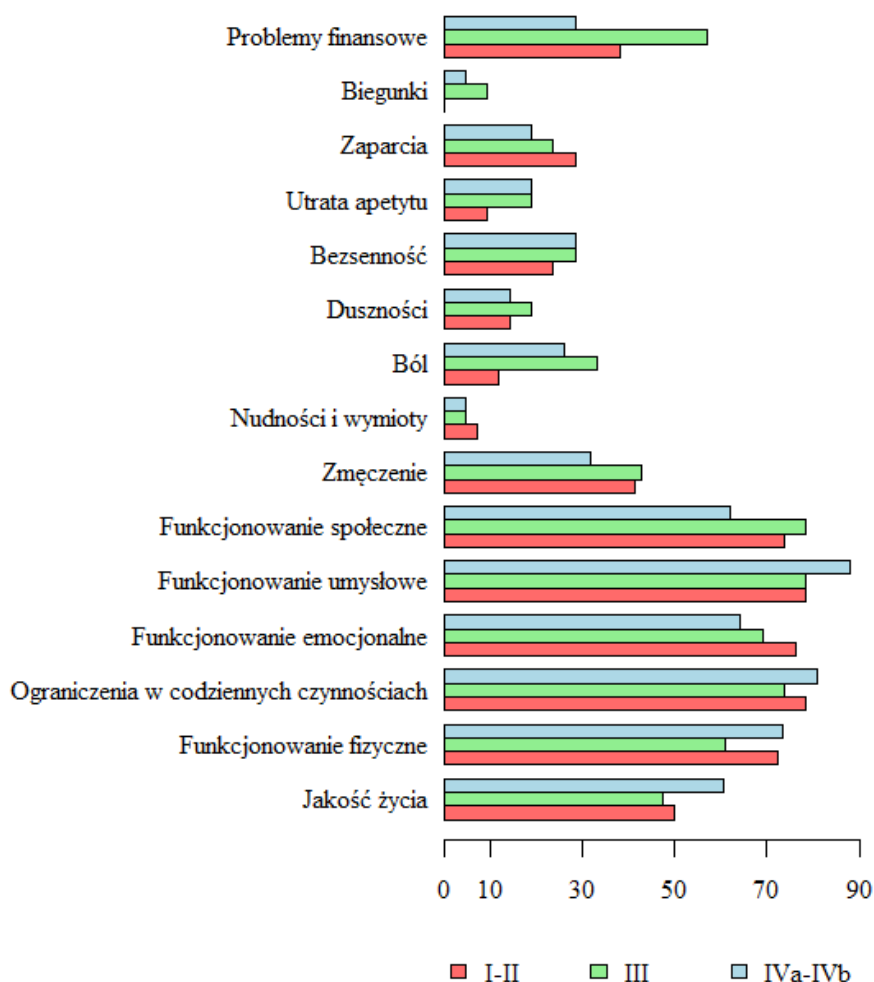
Rycina 29. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka w zależności od wieku

Na rycinie 31 przedstawiono wyniki analizy statystycznej zależności pomiędzy specyficzną dla jednostki chorobowej jakością życia chorych a stopniem zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia leczenia.

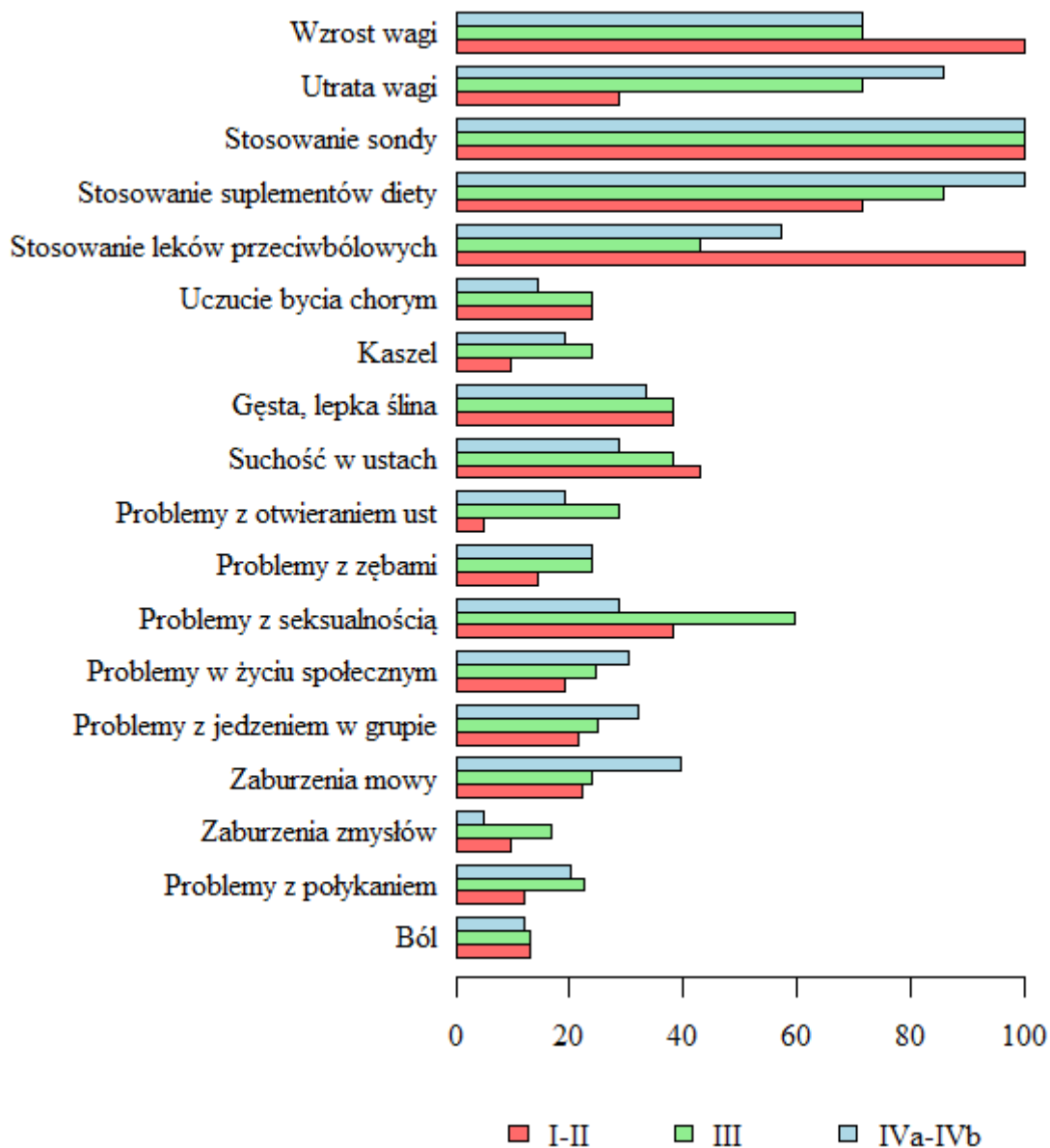
D) Związek pomiędzy jakością życia chorych a zakresem resekcji guza pierwotnego

Analizie statystycznej poddano związek pomiędzy jakością życia chorych a zakresem wycięcia guza pierwotnego. Z uwagi na różnorodność wykonywanych zabiegów ablacyjnych analizowano materiał chorych w dwóch grupach. Do grupy pierwszej (I) włączono osoby, u których zabieg wycięcia guza pierwotnego nie wiązał

się z przerwaniem ciągłości żuchwy, natomiast drugą grupę (II) stanowili pacjenci, u których wykonano zabieg usunięcia guza z resekcją odcinkową żuchwy. Wartości p z analizy wariancji były wyższe od 0,05 dla wszystkich skal ogólnej jakości życia, a więc nie zależała ona od zachowania lub przerwania ciągłości żuchwy w czasie zabiegu chirurgicznego. Analiza jakości życia specyficznej dla jednostki chorobowej w zależności od resekcji odcinkowej żuchwy wykazała natomiast, że wartość p z analizy wariancji (ANOVA) jest mniejsza od 0,05 dla zaburzeń mowy ($t=-2,596$ $p=0,018$), a więc zależały one od zakresu wycięcia guza; występowały częściej u osób, u których zabieg chirurgiczny wiązał się z resekcją żuchwy.



Rycina 30. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka a stopień zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia terapii



Rycina 31. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka a stopień zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia terapii

Dane z analizy jakości życia specyficznej dla jednostki chorobowej w zależności od wykonania resekcji odcinkowej żuchwy przedstawiono na rycinie 32.



Rycina 32. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej osób leczonych z powodu raka trzonu języka w zależności od wykonania odcinkowej resekcji żuchwy

V. DYSKUSJA

Rak trzonu języka według Wojciechowskiej i wsp. [94] w 2010 roku znajdował się na 38 miejscu pod względem częstości zachorowań wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Według jej danych oraz Didkowskiej i wsp. [21,22,23,24,25,26,89,90,91,92,93,94] w latach 1999-2010 w Polsce obserwuje się niewielki, ale stały wzrost nowych przypadków zachorowań na raka trzonu języka w poszczególnych grupach wiekowych chorych. Odnotowano wzrost zachorowalności na raka trzonu języka u pacjentów poniżej 30 roku życia. Dane te potwierdzają doniesienia autorów z Europy, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz Japonii [66]. We własnym materiale chorych z okresu 1997 – 2008 (12 lat) nie zaobserwowano tendencji wzrostowej, jak również w grupie leczonych nie było pacjentów w wieku poniżej 30 lat. Większość leczonych stanowili mężczyźni (68%) w wieku powyżej 60 lat. Dane te były zgodne z analizami Zielińskiej-Kaźmierskiej i wsp. [103] dla populacji polskiej oraz Kari i wsp. [47] dla populacji fińskiej. Materiał własny chorych pod względem struktury płci był podobny do analizowanego materiału przez Goldsteina i wsp. [33] dla populacji kanadyjskiej, w której mężczyźni stanowili 59,9%. Średnia różnica wieku pomiędzy chorymi leczonymi w Klinice a w materiale Goldsteina i wsp. [33] była wyższa o dziewięć lat, Rusthovea i wsp. [73] dla populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej o 15 lat, a Chena i wsp. [15] dla populacji chińskiej aż o 18.

W piśmiennictwie rzadko się spotyka analizę materiału leczonych chorych pod względem miejsca zamieszkania, wykształcenia oraz statusu socjoekonomicznego. Kari i wsp. [47] oraz Kantola i wsp. [45] w badaniach epidemiologicznym dla populacji fińskiej podają, że większość leczonych przez nich chorych zamieszkiwała tereny miejskie (odpowiednio 65% i 74%) i żyła na niskim poziomie socjoekonomicznym (odpowiednio 90% i 77%). W analizowanej grupie chorych 66% pacjentów zamieszkiwało tereny miejskie. Nie analizowano materiału chorych pod względem statusu socjoekonomicznego. W materiale własnym natomiast większość chorych miała wykształcenie podstawowe lub zawodowe (razem 70,5%) oraz znaczną ich część stanowili pracownicy fizyczni (72%).

Jako czynnik predysponujący do rozwoju raka trzonu języka wszyscy autorzy podają nałogowe, wieloletnie palenie tytoniu oraz nadużywanie alkoholu

[4,6,8,16,17,31,38,41,45,47,58,64,66,70,71,73,77,98]. Lee i wsp. [58] zwracają ponadto uwagę na ryzyko rozwoju tego nowotworu w wyniku długotrwałego, biernego narażenia na dym papierosowy. W badanym materiale nieco ponad połowę chorych (54,4%) stanowili nałogowi, wieloletni palacze papierosów. Tylko 6 (8,8%) pacjentów podawało nałogowe spożywanie napojów alkoholowych. Dla porównania w badaniach Kantola i wsp. [45] nałogowi palacze stanowili 47% chorych, a 14% pacjentów było uzależnionych od wyrobów alkoholowych. W materiale Ganly i wsp. [32] nałogowi palacze papierosów stanowili 50% grupy, a osoby z zespołem uzależnienia alkoholowego aż 36%. Odsetek palaczy w materiale własnym był podobny do danych innych autorów. Niski procent osób uzależnionych od alkoholu w badaniu własnym należy tłumaczyć częstym ukrywaniem uzależnienia alkoholowego przez pacjentów podczas zbierania wywiadu lekarskiego.

W materiale własnym guz pierwotny najczęściej w postaci owrzodzenia (80,9%) umiejscowiony był na bocznej powierzchni języka (32,4%). U 47% chorych stwierdzono nacieki tkanek dna jamy ustnej, bocznej ściany gardła, dziąsła dolnego. Leczenie chirurgiczne najczęściej rozpoczynano u chorych w IV (50%) oraz III (30,9%) stopniu choroby nowotworowej według klasyfikacji AJCC 2010. Tylko u 19,1% pacjentów rozpoczęto leczenie we wczesnych (I, II) stadiach. Opisując charakterystykę analizowanej grupy 398 chorych na raka języka Rana i wsp. [71] podają, że guz pierwotny w postaci owrzodzenia (53% chorych) rozwijał się najczęściej na bocznej powierzchni trzonu języka (65,8%). W materiale Goldsteina i wsp. [33] rak języka zlokalizowany był w 86,6% przypadków na bocznej powierzchni trzonu języka. Kantola i wsp. [45] podają również, że w ich materiale naciekanie sąsiednich struktur stwierdzono u 22% chorych, a najwięcej pacjentów zgłosiło się do leczenia w III stopniu zaawansowania klinicznego (39%) i w dalszej kolejności w II (28%) oraz IV (15%) stadium. Według Goldsteina i wsp. [33] 32% chorych zgłosiło się do leczenia w II stopniu zaawansowania klinicznego, 27% w I a 26% w III i tylko 15% w IV. Analiza grupy 129 chorych na raka trzonu języka przeprowadzona przez Hyam i wsp. [43] wykazała, że chorzy najczęściej zgłaszali się w I stopniu zaawansowania klinicznego (34%), w dalszej kolejności w II i III, a najrzadziej (17%) w IV. Z porównania danych z piśmiennictwa [32,47,85,95,97] i analizy materiału własnego wynika, że chorzy z badanej grupy klinicznej zgłaszali się do leczenia częściej w zaawansowanych stadiach rozwoju raka.

Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby nowotworowej do przyjęcia do leczenia wynosił średnio 7,6 miesiąca i był zdecydowanie dłuższy niż podawany w piśmiennictwie. W materiale Kariego i wsp. [47] chorzy pochodzenia fińskiego zgłaszali się średnio już po upływie 3.2 miesiąca od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. Długi czas trwania choroby oraz zgłaszanie się do leczenia w zaawansowanych stadiach nowotworu w materiale własnym należy tłumaczyć brakiem wiedzy na temat możliwości rozwoju nowotworów w obrębie jamy ustnej i brakiem czujności onkologicznej lekarzy zarówno podstawowej opieki zdrowotnej, jak i lekarzy różnych specjalności. Z przeprowadzonej analizy wynika, że do leczenia wcześniej zgłaszały się osoby pochodzące z terenów wiejskich oraz z wykształceniem podstawowym lub zawodowym.

U większości chorych w materiale własnym (78%) podobnie jak w danych podawanych przez innych autorów [4,7,29,33,41,45,47,103], najczęstszym typem histopatologicznym raka trzonu języka był rak płaskonabłonkowy średniozróżnicowany (GII), natomiast najczęstszym podtypem histologicznym był rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (64,7%).

Na podstawie analizy materiału własnego wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy cechami cT a cN. Wraz z powiększaniem się guza pierwotnego wzrastało ryzyko wystąpienia przerzutów lokoregionalnych. Nie wykazano natomiast statystycznie znamienego związku pomiędzy cechami pT oraz pN. Stwierdzono jednak, że w przypadku cechy pT1 nie występowały przerzuty lokoregionalne, a u chorych z cechami pT2, pT3, pT4 przerzuty potwierdzono odpowiednio u 40,62%, 50% i 63,64% badanych. W badaniu Goldsteina i wsp. [33] dotyczącym statystycznej zależności pomiędzy cechami pT a pN, autorzy wykazali, że ryzyko wystąpienia przerzutów lokoregionalnych zależało od cechy pT i wynosiło odpowiednio: 23%, 51%, 59% oraz 85%.

W leczeniu chorych na raka trzonu języka we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego (I, II wg AJCC 2010) można zastosować dwie równorzędne, tak samo skuteczne metody leczenia radykalnego: radioterapię (brachyterapia lub teleradioterapia) i leczenie chirurgiczne [2,9,32,48,50,52,59]. Abdalmeear i wsp. [2] podają, że w przypadku zastosowania brachyterapii śródtkankowej u chorych z rakiem trzonu języka T1/2N0M0 uzyskano całkowite przeżycia 15- i 20-letnie na poziomie odpowiednio 88% i 76%, odsetek wznów miejscowych wyniósł 8%, a przerzutów lokoregionalnych 27%. Ganly i wsp. [31] oraz

Chen i wsp. [15] na podstawie przeprowadzonych badań wnioskuje konieczność kojarzenia leczenia chirurgicznego z teleradioterapią adjuwantową nawet w przypadku chorych w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego celem poprawy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od nawrotu. W badanym materiale pięcioletnie przeżycie chorych leczonych chirurgicznie w I i II stopniu zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010 wyniosło odpowiednio 75% i 78%. W tej grupie chorych radioterapię adjuwantową zastosowano tylko u trzech chorych, u których w dwóch przypadkach stwierdzono mikroprzerzuty w węzłach chłonnych, a w jednym dyspersyjny typ wzrostu guza.

U chorych w IVa lub IVb stopniu zaawansowania choroby nowotworowej wdraża się chemioterapię neoadjuwantową, a następnie leczenie operacyjne uzupełniane teleradioterapią adjuwantową [6,11,52]. Jest to obowiązujący schemat w leczeniu onkologicznym [6,11,33,37,39,42,43,45,50,51,52].

W badanej grupie 14,7% chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego zostało poddanych cytoredukcyjnej chemioterapii neoadjuwantowej. Analiza statystyczna wykazała, że zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej nie miało wpływu na ostateczny wynik leczenia. Wnioski te są zgodne z wynikami Sturgisa i wsp. [82] oraz Bhide i Nutting [10]. W materiale własnym u pozostałych chorych (85,3%) pierwotnym leczeniem był zabieg chirurgiczny w 33,8% przypadków uzupełniony o radioterapię adjuwantową.

Leczenie chirurgiczne chorych na raka trzonu języka składa się z etapu ablacyjnego i odtwórczego [6]. W fazie ablacyjnej w pierwszej kolejności wykonuje się operację węzłową, a następnie wycięcie guza pierwotnego. Według Yuena i wsp. [100] u chorych w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego można odstąpić od wykonania elektywnej operacji węzłowej, przyjmując postawę „poczekamy-zobaczymy” (*wait and see policy*). Należy podkreślić, że u 31% chorych z materiału tych autorów doszło do powstania przerzutów lokoregionalnych. Dlatego zdecydowana większość autorów uważa, że w przypadku raka trzonu języka nawet przy cesze cN0 należy wykonać elektywną operację węzłową. Według Vijayakumara i wsp. [87] przerzuty mogą występować nawet u 62,2% chorych jako tzw. przerzuty ukryte. Yoshida i wsp. [99] podają występowanie mikroprzerzutów u 58% chorych w II stopniu zaawansowania klinicznego. Analiza statystyczna materiału własnego nie wykazała związku pomiędzy wynikami leczenia a wykonaniem operacji węzłowej u chorych z cechą cN0. Jednak do tej analizy należy podchodzić z rezerwą,

ponieważ tylko trzech pacjentów z cechą cN0 nie miało wykonanej elektywnej operacji węzłowej. Wydaje się natomiast, że za wykonywaniem ipsilateralnej elektywnej operacji węzłowej przemawiają dane z analizy zależności pomiędzy cechami cN oraz pN. Stwierdzono, że trafność cechy cN wynosi 64,06%, a NPV (wartość predykcji negatywnej) cechy cN 81,82%, czyli jeśli cecha cN, wskazuje na brak przerzutów, to w 81,82% przypadków zostaje to potwierdzone przez cechę pN. Oznacza to, że w badanej grupie w 18,18% przypadków występowały przerzuty ukryte potwierdzone badaniem histopatologicznym. W badaniu przeprowadzonym przez Goldsteina i wsp. [33] odsetek przerzutów ukrytych wynosił 28,6%, a w materiale Pugazhendi i wsp. [70] 30%.

Według większości autorów jako wystarczające uznaje się usunięcie węzłów chłonnych ipsilateralnych I, II oraz III przedziału węzłowego [29,31,54,70,79,86,87,99]. Według Sparano i wsp. [79] ryzyko wystąpienia mikroprzerzutów w IV i V przedziale węzłowym szyi w I i II stopniu zaawansowania jest równe zeru. Natomiast Yoshida i wsp. [99], w badaniach z użyciem barwień immunohistochemicznych u chorych w II stopniu zaawansowania raka, stwierdzili przerzuty w 13% przypadków w IV ipsilateralnym przedziale węzłowym. W badaniu własnym przerzuty w IV ipsilateralnym przedziale węzłowym potwierdzono u jednego chorego, natomiast u żadnego z nich nie stwierdzono obecności przerzutów w V przedziale węzłowym. U żadnego badanego, u którego wykonano elektywną operację szyjną radykalną nie stwierdzono obecności przerzutów w węzłach chłonnych IV i V przedziału węzłowego. W opinii Fertilo i wsp. [29] w stopniu zaawansowania cT3, cT4 bez przechodzenia guza poza linię pośrodkową przy cesze cN0 powinno się wykonywać elektywne usunięcie ipsilateralnych węzłów chłonnych I-IV przedziału węzłowego szyi (poszerzona SOHND). Autorzy ci podają, że elektywną obustronną operację usunięcia węzłów chłonnych I, II, oraz III przedziału węzłowego szyi należy zawsze wykonywać u chorych z cechą cN0 przy przechodzeniu guza pierwotnego poza linię pośrodkową. Uważają również, że u chorych z cechą cN+ powinno się wykonać zabieg węzłowy obustronny niezależnie od wielkości guza pierwotnego. W przeprowadzonej analizie własnego materiału stwierdzono występowanie przerzutów do kontrlateralnych węzłów chłonnych I, II oraz III przedziału węzłowego w 7,8% przypadków chorych leczonych w IV stopniu zaawansowania raka. Ponadto analiza statystyczna nie wykazała związku pomiędzy osiągniętymi wynikami leczenia a wykonaniem obustronnej

operacji węzłowej.

Chorych leczonych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010 należy kwalifikować do elektywnego usunięcia ipsilateralnych węzłów chłonnych I, II i III przedziału węzłowego. Wykonanie obustronnego elektywnego zabiegu węzłowego u tych pacjentów jest niecelowe, jeżeli się nie stwierdza przechodzenia guza pierwotnego poza linię pośrodkową. U chorych leczonych w III oraz IV stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010 bez przechodzenia raka trzonu języka poza linię pośrodkową w przypadku cechy cN0 wystarczające jest usunięcie elektywne ipsilateralnych węzłów chłonnych przedziałów I, II, III oraz IV. Obustronny zabieg węzłowy powinien być natomiast wykonany w przypadku przechodzenia guza pierwotnego poza linię pośrodkową. W przypadku cechy cN+ należy wykonać ipsilateralną operację szyjną radykalną i dodatkowo kontrlateralne usunięcie węzłów chłonnych I, II, III przedziału węzłowego w razie przechodzenia guza pierwotnego poza linię pośrodkową. U chorych z cechą cN2c należy zawsze rozważyć wykonanie kontrlateralnej zmodyfikowanej operacji szyjnej radykalnej.

Z wieloletnich doświadczeń Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM w Krakowie wynika, że w przypadku konieczności wykonania operacji szyjnej radykalnej, dostępem z wyboru jest dostęp McFee, który w analizowanej grupie zastosowano u 25 chorych.

W badanej grupie guz pierwotny z szerokim marginesem ponad jednocentymetrowym tkanek zdrowych wycięto w 63,2% przypadków, z wąskim marginesem tkanek w 16,2%, natomiast nieradykalnie u 20,6% chorych. Wyniki te były podobne do uzyskanych przez Rusthoven i wsp. [73] oraz Rana i wsp. [71] i nieco gorsze niż te podawane przez Goldstein i wsp. [33]. W analizie statystycznej nie wykazano związku pomiędzy radykalnością wycięcia guza pierwotnego a jego wielkością oraz wybieranym dostępem chirurgicznym (wewnątrz- lub zewnątrzustnym). Wykazano statystycznie istotny związek pomiędzy radykalnością wycięcia guza pierwotnego a osiągniętymi wynikami leczenia. Wznowa najczęściej występowała u chorych, u których guz pierwotny wycięto nieradykalnie. Przeżycie pięcioletnie najwyższe było u pacjentów, którym guz pierwotny wycięto radykalnie z szerokim marginesem. Wykazano również, że chorzy, u których guz pierwotny został usunięty radykalnie, mieli statystycznie najdłuższy czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu. Podobne dane odnośnie przeżycia całkowitego w zależności od radykalności wycięcia guza pierwotnego uzyskali Iseli i wsp. [44].

Autorzy ci podają, że w przypadku guzów w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego radykalność wycięcia jest jedynym czynnikiem prognostycznym w raku trzonu języka, na który ma wpływ lekarz operujący. Wszyscy chorzy z wąskim marginesem wycięcia raka trzonu języka (<0,5cm) powinni być kwalifikowani do poszerzenia zakresu operacji i radioterapii adjuwantowej z uwzględnieniem napromieniania obszaru guza pierwotnego i pola szyjnego.

Faza odtwórcza stanowiąca integralną część zabiegu chirurgicznego ma zasadniczy wpływ na powrót ważnych dla życia funkcji (oddychanie, jedzenie, mowa) oraz jakość życia chorych. Jak podają Lam i Samman [54], Lebailly i wsp. [57], Pazardzhikliev i wsp. [69] oraz Rana i wsp. [71] polecanym sposobem rekonstrukcji języka lub jego części są wolne płaty skórno-powięziowe z przedramienia, przednio-bocznej powierzchni uda oraz płat skórno-mięśniowy z mięśnia prostego brzucha. Su i wsp. [83] podają, że zastosowanie wolnych płatów w rekonstrukcjach języka znacząco poprawiło mowę, a w mniejszym stopniu akt połykania. W analizowanym materiale chorych po wycięciu guza pierwotnego ubytek tkanek języka odtwarzano poprzez proste zeszytanie brzegów rany z uformowaniem „mniejszego języka”, płatami śluzówkowymi z sąsiedztwa lub wykorzystując płaty regionalne, najczęściej płat skórny szyjny Bakamijana, płat wyspowy na mięśni piersiowym większym i płat z mięśnia mostkowo-sutkowo-obojęzycznego. Chorzy często zgłaszali problemy z mową, połykaniem oraz żuciem pokarmów.

Po leczeniu chirurgicznym plan dalszego leczenia uzależniony był od wyniku badania histopatologicznego. Radioterapię adjuwantową zastosowano u 33,8% pacjentów. W badaniu przeprowadzonym przez Goldstein i wsp. [33] radioterapię przeżyło 25,9% chorych, w badaniu Chen i wsp. [15] 47%, w analizie Rana i wsp. [71] 50%, a Rusthoven i wsp. [73] 86% pacjentów. Na podstawie analizy materiału własnego Chen i wsp. [15] wykazali, że wskazaniem do radioterapii adjuwantowej jest występowanie pojedynczego przerzutu lokoregionalnego niezależnie od cechy T. Tę obserwację potwierdzają badania własne, które wykazały, że u osób z stwierdzonym przynajmniej jednym przerzutem lokoregionalnym statystycznie częściej występowała wznowa węzłowa, zgon, a przeżycia trzy-, pięcio- i 10-letnie jak i całkowite oraz wolne od nawrotu były znamienne krótsze w porównaniu z grupą pacjentów z cechą pN0.

Po leczeniu chirurgicznym w grupie 45 chorych oraz u 23 po leczeniu skojarzonym, w 53% przypadków doszło do nawrotu raka trzonu języka jako wznowa

miejscowa lub węzłowa. Do nawrotu choroby dochodziło średnio w okresie do 13 miesięcy po zakończeniu leczenia, najczęściej dotyczyło to chorych w IV oraz III stopniu zaawansowania klinicznego. Wznowa miejscowa występowała średnio w okresie do 17 miesięcy od zakończenia leczenia, a wznowa węzłowa do dziewięciu miesięcy. Goldstein i wsp. [33] uważają, że nawrót choroby występował średnio w okresie 14,2 miesiąca. Kułakowski i Towpik [52] podają, że w przypadku raka trzonu języka comiesięczny okres wizyt kontrolnych powinien trwać 12 miesięcy. Obserwacje własne wskazują, że okres ten należy wydłużyć do co najmniej półtora roku.

Pacjenci, u których zastosowano chemioterapię lub radioterapię z powodu nawrotu istotnie rzadziej przeżywali trzy oraz pięć lat i częściej umierali z powodu choroby nowotworowej oraz mieli znacząco krótsze przeżycie całkowite niż pacjenci leczeni chirurgicznie z powodu nawrotu choroby. Obserwacja ta jest zgodna z analizami przeprowadzonymi przez Yuen i wsp. [100], Rana i wsp. [71], Al-Rajhi i wsp. [4] czy Bell i wsp. [7].

Przy stosowaniu schematów skojarzonego leczenia w badanej grupie 68 chorych z rakiem trzonu języka przeżycia trzyletnie wynosiły 53%, pięcioletnie 45,9%, a 10-letnie 16,17%. Należy podkreślić, że przeżycia trzy-, pięcio- oraz 10-letnie zależą od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej na etapie rozpoczęcia leczenia. W I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego trzyletnie przeżycie wyniosło aż 82%, a pięcioletnie 76,5%. W III stopniu zaawansowania klinicznego przeżycie trzyletnie spadało do 62%, a pięcioletnie do 52%. Natomiast w IV stopniu przeżycia wynosiły odpowiednio 27,5% i 23,5%, czyli spadały trzy razy w porównaniu z grupą chorych leczonych we wczesnych stadiach zaawansowania raka trzonu języka. Analiza danych wykazała statystyczną zależność pomiędzy wynikami leczenia a stopniem zaawansowania klinicznego choroby w momencie rozpoczęcia leczenia. Wskaźniki przeżyć trzy- oraz pięcioletnich były tym niższe, a zgony z powodu raka trzonu języka tym częstsze, im wyższe było zaawansowanie kliniczne raka trzonu języka w chwili rozpoczęcia leczenia. Wykazano również, że pacjenci z rakiem w stopniu IVa-IVb mieli krótsze przeżycia całkowite niż badani ze stopniem III, a ci z kolei krótsze niż chorzy ze stopniem I lub II. W przypadku czasu wolnego od nawrotu wykazano statystycznie, iż pacjenci leczeni w stopniu IVa-IVb choroby nowotworowej mieli krótsze przeżycie wolne od nawrotu niż pozostali chorzy. Dla porównania Goldstein i wsp. [33] podają, że pięcioletnie przeżycie

w analizowanej przez autorów grupie 259 osób wynosiło 69%. Autorzy przedstawiają również dane z literatury, z których wynika, że pięcioletnie przeżycie w poszczególnych analizach wahało się od 37% do 68,5%.

W analizie materiału wykazano, że stopień zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka wpływał na osiągnięte wyniki leczenia. Chorzy z wysokoróżnicowanymi rakami (GI lub I/II) mieli istotnie statystycznie dłuższe przeżycie trzyletnie oraz przeżycie całkowite, jak również przeżycie wolne od nawrotu choroby niż pacjenci z rakami średnio- i niskoróżnicowanymi. Podobną statystycznie istotną zależność przedstawili Sessions i wsp. [77], Veness i wsp. [85] oraz Yang i wsp. [96].

Chen i wsp. [15], Goldstein i wsp. [33] oraz Kantola i wsp. [45] podają, że jednym z najważniejszych czynników wpływających na wyniki leczenia w raku trzonu języka jest cecha pN. Vijayakumar i wsp. [87] podają, że w przypadku wystąpienia cechy pN+ przeżycie całkowite spada aż o 50%. W materiale własnym z potwierdzonym przynajmniej jednym przerzutem lokoregionalnym istotnie częściej występowały wznowa węzłowa i zgon z powodu raka języka, a przeżycia trzy-, pięcio- i 10-letnie oraz przeżycia całkowite i przeżycie wolne od nawrotu były znacząco krótsze w porównaniu z grupą pacjentów z cechą pN0. W przypadku stwierdzenia w preparacie histopatologicznym chociaż jednego przerzutu do węzłów chłonnych przeżycie trzyletnie spadało prawie trzykrotnie, a pięcioletnie 2,3 raza w porównaniu do grupy chorych z cechą pN0. Dodatkowo wykazano, iż wznowa węzłowa najczęściej występowała u pacjentów z jednym lub dwoma przerzutami lokoregionalnymi, a najrzadziej u pacjentów bez przerzutów. Na podstawie własnej analizy wykazano, że każdy chory ze stwierdzonym w badaniu histopatologicznym nawet pojedynczym przerzutem lokoregionalnym powinien zostać zakwalifikowany do radioterapii adjuwantowej. Podobne kryterium wdrożenia leczenia uzupełniającego uznają Huang i O'Sullivan [42]. Greenberg i wsp. [34] dodatkowo na podstawie swojej analizy udowodnili, że radioterapia adjuwantowa musi zostać wdrożona każdorazowo w przypadku stwierdzenia pojedynczego przerzutu lokoregionalnego z naciekiem torebki węzła chłonnego.

Na podstawie analizy statystycznej materiału własnego wykazano, że do czynników negatywnych prognostycznie w raku trzonu języka należą II oraz III stopień zróżnicowania histopatologicznego nowotworu, III oraz IV stopień zaawansowania klinicznego, nieradykalność pierwszej operacji lub wąski (<0.5cm)

margines wycięcia nowotworu oraz wystąpienie chociaż jednego przerzutu lokoregionalnego. Potwierdzają to badania Rana i wsp. [71], Rusthoven i wsp. [73]. Al-Rajhi i wsp. [4] zwracają uwagę na istnienie ścisłego związku pomiędzy szerokim wycięciem guza pierwotnego trzonu języka a wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu u chorych nawet w I i II stadium choroby nowotworowej. Kantola i wsp. [45] podają, że w przypadku I lub II stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka dodatkowym czynnikiem ryzyka jest brak ekspresji genu białka p53, a w przypadku III i IV stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu wykazali statystyczne znamienne pogorszenie rokowania u chorych uzależnionych od alkoholu. Z kolei Goldstein i wsp. [33] podają, iż przeprowadzona przez nich analiza statystyczna materiału chorych wykazała, że jedynym czynnikiem pogarszającym znamienne przeżycia całkowite i przeżycie wolne od nawrotu jest występowanie cechy pN+.

W badaniu własnym nie wykazano związku pomiędzy przeżyciem całkowitym chorych oraz przeżyciem wolnym od nawrotu a zastosowaniem radioterapii uzupełniającej. Wynik ten należy tłumaczyć faktem, że do radioterapii uzupełniającej kwalifikowani byli chorzy, u których występowały dodatkowe czynniki pogarszające rokowanie i dlatego tę analizę statystyczną należy uznać za niemiarodajną. Doniesienia Chen i wsp. [15] oraz Ganly i wsp. [31] wykazują statycznie znamienne poprawę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu u chorych, u których zastosowano radioterapię adjuwantową.

Poza wynikiem onkologicznym leczenia chirurgicznego coraz większą uwagę zwraca się na zapewnienie pacjentowi najlepszej jakości życia [13,18,20,54,56,57,68,72,75,80,83,97,104]. Celem oceny ogólnej jakości życia oraz jakości życia specyficznej dla jednostki chorobowej w badaniu własnym wykorzystano kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-H&N35 wprowadzone przez Europejską Organizację Badania i Leczenia Raka (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC) [1,28]. Jak podają de Walden-Gałuszko i Majkowicz [20] oraz Żmijewska-Tomczak [104] zaletą tych kwestionariuszy jest dostosowanie pytań do populacji europejskiej oraz oficjalne przetłumaczenie ich na język polski.

W pracy własnej wykazano, że pacjenci oceniali swoją ogólną jakość życia jako przeciętną (52,78/100). Biorąc pod uwagę pięć skal funkcjonowania (fizycznego, w rolach życiowych, emocjonalnego, poznawczego oraz społecznego) stwierdzono,

że chorzy oceniali je zawsze ponad przeciętną (od 68,89 do 81,75 w skali od 0 do 100). Najlepszą ogólną jakość życia chorzy podawali na skali funkcjonowania umysłowego, a najgorszą na skali funkcjonowania fizycznego. Dla porównania w badaniu oceny jakości życia chorych leczonych radioterapią z powodu raka głowy i szyi przeprowadzonym przez Żmijewską-Tomczak [104] ogólna jakość życia pacjentów rok po zakończeniu leczenia wynosiła 57,88/100. Tak więc niezależnie od wyboru metody radykalnego leczenia miejscowego ogólna jakość życia określana jest przez chorych jako przeciętna.

Żaden z badanych problemów chorobowych specyficznych dla jednostki chorobowej nie występował ponad przeciętną. Najczęstszym problemem występującym po leczeniu były zmiany w życiu seksualnym. Jednak na dużą częstość występowania tych zaburzeń u chorych miał najpewniej wpływ wiek ankietowanych chorych, który w roku 2013 kiedy zbierano dane, wynosił średnio 69 lat. Częstymi problemami występującymi u chorych były: kserostomia, zaburzenia mowy, problemy ze spożywaniem posiłków w grupie, problemy w życiu społecznym. Dwa ostatnie objawy wynikały z zaburzeń funkcji układu stomatognatycznego, mowy oraz estetyki twarzy. W badaniu Yang i wsp. [97] chorzy po leczeniu najczęściej zgłaszali problemy z suchością w jamie ustnej, zaburzenia smaku oraz problemy ze spożywaniem pokarmów. Natomiast Lazarus i wsp. [56] zwraca uwagę na często występujące zaburzenia połykania zwłaszcza w grupie chorych, u których zastosowano w fazie rekonstrukcyjnej płaty regionalne.

Analiza własna nie wykazała statystycznie istotnego związku pomiędzy ogólną jakością życia oraz jakością życia specyficzną dla jednostki chorobowej a stopniem zaawansowania klinicznego raka trzonu języka w chwili rozpoczęcia leczenia. Jednak Yang i wsp. [97] udowodnili, że chorzy leczeni w I lub II stopniu zaawansowania raka trzonu języka po zakończeniu leczenia mieli lepszą jakość życia w porównaniu z pacjentami leczonymi w III oraz IV stadium choroby nowotworowej. Autorzy ci również podają, że na jakość życia mają wpływ takie czynniki jak wiek, status socjoekonomiczny oraz zastosowanie radioterapii adjuwantowej. W badaniu własnym w analizie wpływu wieku na jakość życia wykazano jedynie, że u osób, w wieku ponad 70 lat, zaburzenia zmysłów występowały częściej niż u pacjentów w wieku do 50 oraz 61-70 lat. Udowodniono również, że istnieje statystycznie istotne częstsze występowanie problemów finansowych u osób z wykształceniem podstawowym oraz zawodowym oraz częstsze przyjmowanie leków przeciwbólowych przez osoby

z wykształceniem średnim oraz wyższym.

Na podstawie przeprowadzonych badań O'Connell i wsp. [68], Lebailly i wsp. [57] czy Su i wsp. [83] podają, że najlepsze wyniki na skali funkcjonowania fizycznego, mniejsze problemy z mową oraz jedzeniem osiągnęte są w grupie chorych, u których do rekonstrukcji języka użyto wolnych płatów skórno-powięziowych. W opozycji do tych autorów stoi doniesienie Boyapati i wsp. [13], w którym autorzy twierdzą, że w przypadku raków w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego w leczeniu odtwórczym wykorzystanie płatów regionalnych daje dobrą jakość życia w skali funkcjonowania fizycznego, a sama faza rekonstrukcyjna jest znacznie mniej obciążająca dla chorego. W materiale własnym do rekonstrukcji utraconych tkanek po wycięciu raka trzonu języka najczęściej wykorzystywano płaty śluzówkowe z sąsiedztwa lub płaty regionalne. Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w jakości życia chorych, u których zastosowano poszczególne plastyki płatowe. Analiza własna jakości życia specyficznej dla jednostki chorobowej osób leczonych chirurgicznie z powodu raka trzonu języka wykazała, że często mieli oni problemy z funkcją mowy, połykaniem oraz spożywaniem pokarmów. W świetle danych z literatury oraz powyższej obserwacji własnej stwierdza się, iż w celu odtworzenia języka należy dążyć do zastępowania płatów z sąsiedztwa oraz regionalnych wolnymi płatami skórno-powięziowymi, które pozwalają na znacznie lepszy powrót funkcji mowy i połykania oraz poprawiają jakość życia chorych po leczeniu onkologicznym.

Ważną obserwacją własną jest wykazanie, że wykonanie odcinkowej resekcji żuchwy w trakcie zabiegu chirurgicznego istotnie statystycznie wpływa na większy odsetek zaburzeń mowy u chorych, u których zakres wycięcia guza pierwotnego obejmował odcinkową resekcję żuchwy bez odtworzenia jej ciągłości. W przypadku raków w IV stopniu zaawansowania klinicznego, kiedy zachodzi konieczność odcinkowej resekcji żuchwy w fazie ablacyjnej zabiegu, każdorazowo się powinno dążyć do odtworzenia jej ciągłości najlepiej z wykorzystaniem wolnych płatów skórno-powięziowo-kostnych [13,54,71] w celu poprawy funkcji układu stomatognatycznego i jakości życia chorych.

VI. WNIOSKI

Na podstawie analizy materiału 68 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM z powodu raka trzonu języka można sformułować następujące wnioski:

1. Rak trzonu języka wykazuje istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy cechami cT oraz cN, co oznacza, że wraz ze wzrostem wielkości guza pierwotnego rośnie ryzyko pojawienia się przerzutów lokoregionalnych, w tym mikroprzerzutów.
2. Trafność cechy cN w stosunku do cechy pN wynosi 64,06%, a wartość predykcji negatywnej cechy cN wyniosła 81,82% (dla cechy cN0 ocena histopatologiczna wykazała cechę pN0 w 81,82%).
3. W przypadku cechy cN0 konieczne jest wykonanie elektywnej ipsilateralnej operacji nadłopatkowo-gnykowej.
4. Wykonanie kontrlateralnej operacji węzłowej konieczne jest w przypadkach występowania cechy cN2c lub cN3 oraz przy przechodzeniu guza pierwotnego poza linię pośrodkową.
5. Do czynników pogarszających rokowanie w raku trzonu języka należą:
 - a) stopień GII oraz GIII zróżnicowania histopatologicznego nowotworu,
 - b) III oraz IV stopień zaawansowania klinicznego wg AJCC 2010 (ustalony w chwili rozpoczęcia leczenia),
 - c) nieradykalność lub wycięcie zmiany z wąskim (<0.5cm) marginesem tkanek zdrowych,
 - d) wystąpienie chociaż jednego przerzutu do węzłów chłonnych szyi.
6. Pacjenci po leczeniu operacyjnym i skojarzonym z powodu raka trzonu języka oceniali swoją ogólną jakość życia jako przeciętną. Najlepszą ogólną jakość życia chorzy mieli w skali funkcjonowania umysłowego, a najgorszą w skali funkcjonowania fizycznego.
7. W przypadku chorych z rakiem trzonu języka nie wykazano związku pomiędzy jakością życia a stopniem zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej w chwili rozpoczęcia leczenia. Istnieje natomiast statystycznie częstsze występowanie zaburzeń mowy u pacjentów, u których zakres wycięcia guza pierwotnego obejmował odcinkową resekcję żuchwy, a w fazie odtwórczej nie wykonano odtworzenia jej ciągłości.

VII. STRESZCZENIE

W obrębie trzonu języka najczęściej rozwija się rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) o różnym stopniu zróżnicowania histopatologicznego. Nowotwór ten występuje w przeważającej liczbie przypadków u mężczyzn w szóstej dekadzie życia. W ostatnim dziesięcioleciu zarówno w Polsce, jak i na świecie odnotowano wzrost zachorowalności na raka trzonu języka wśród kobiet oraz w populacji osób młodych poniżej 30. roku życia.

Rak płaskonabłonkowy rozwija się najczęściej pod postacią kraterowatego owrzodzenia na bocznej powierzchni trzonu języka. Cechuje się szybkim wzrostem zwłaszcza u ludzi w młodszym wieku, naciekając dno jamy ustnej, dziąsło dolne, trzon żuchwy, trójkąt zatrzonowcowy, kąt językowo-migdałkowy, migdałek podniebienny czy boczną ścianę gardła. Stosunkowo późno daje takie objawy jak: przewlekły ból z promieniowaniem do ucha, wzmożone wydzielanie śliny, ograniczenie ruchomości języka, bełkotliwa mowa, zaburzenia połykania. W przypadku raka trzonu języka wcześnie pojawiają się przerzuty do węzłów chłonnych lokoregionalnych. Przerzuty odległe występują stosunkowo rzadko przy znacznym zaawansowaniu choroby nowotworowej.

Diagnostyka raka trzonu języka ma na celu określenie zaawansowania guza pierwotnego, ocenę lokoregionalnych węzłów chłonnych pod kątem obecności przerzutów oraz potwierdzenia lub wykluczenia rozsiewu uogólnionego. W oparciu o klasyfikację TNM Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (AJCC) w 2010 roku wprowadziło klasyfikację zaawansowania klinicznego raków głowy i szyi szeroko wykorzystywaną w praktyce klinicznej na całym świecie.

Współcześnie w leczeniu chorych na raka trzonu języka stosuje się leczenie skojarzone łączące chemioterapię, radioterapię oraz leczenie chirurgiczne w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej.

W przypadku I oraz II stopnia zaawansowania klinicznego raka równorzędnymi metodami leczenia radykalnego jest radioterapia na obszar guza pierwotnego i pola szyjne lub chirurgiczne wycięcie guza oraz ipsilateralnych węzłów chłonnych I, II, III przedziału węzłowego szyi. U chorych z III i IV stopniem zaawansowania klinicznego raka trzonu języka konieczne jest wdrożenie leczenia skojarzonego, na które się składają chemioterapia neoadjuwantowa, wycięcie

chirurgiczne guza wraz z lokoregionalnym układem chłonnym szyi oraz radioterapia adjuwantowa. Skojarzenie leczenia chirurgicznego oraz radioterapii adjuwantowej stosuje się, gdy w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego stwierdza się nieradykalność usunięcia raka, gdy się stwierdza dyspersyjny jego wzrost lub naciekanie pni nerwowych, w przypadku stopnia zaawansowania pT3, pT4 guza pierwotnego, w przypadku występowania powyżej jednego przerzutu do usuniętych węzłów chłonnych szyi, w razie naciekania pozatorebkowego przerzutu raka oraz obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych.

Chory po zakończeniu radykalnego leczenia raka trzonu języka powinien pozostawać pod stałą obserwacją onkologiczną. W przypadkach nawrotów po radioterapii radykalnej stosuje się leczenie chirurgiczne nazywane chirurgią ratującą (*salvage surgery*). Jeżeli doszło do rozwoju wznovy po leczeniu chirurgicznym stosuje się zabiegi chirurgii ratującej lub wdraża radioterapię. W przypadkach IVb stopnia zaawansowania klinicznego raka, kiedy leczenie radykalne chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na rozmiary guza, wdraża się leczenie paliatywne.

Współczesne skojarzone leczenie onkologiczne ma za zadanie nie tylko uzyskanie najdłuższego czasu przeżycia wolnego od nawrotu, lecz także zapewnienie choremu optymalnej jakości życia po zakończeniu terapii. W przypadku chorych z rakiem trzonu języka radykalne leczenie onkologiczne wiąże się ze znacznym upośledzeniem odżywiania, połykania, mowy oraz oddychania. W celu oceny jakości życia chorych leczonych onkologicznie wprowadza się obiektywne narzędzia badawcze pod postacią kwestionariuszy. Obecnie najczęściej stosowanymi kwestionariuszami służącymi do obiektywnej oceny jakości życia osób z chorobami onkologicznymi głowy i szyi są opracowane przez Europejską Organizację Badania i Leczenia Raka (EORTC) kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-H&N35.

Celem pracy jest ocena wyników leczenia chorych na raka trzonu języka w materiale Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM w Krakowie w latach 1997-2008 (12 lat) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego oraz ocena ich pooperacyjnej jakości życia.

Założeniem pracy jest uzyskanie odpowiedzi na postawione pytania:

1. Czy istnieje korelacja pomiędzy wielkością guza pierwotnego (T) a ryzykiem wystąpienia przerzutów lokoregionalnych (N) u chorych na raka trzonu języka?

2. Jaki jest odsetek trafności w ocenie klinicznej i patomorfologicznej przerzutów węzłowych w raku trzonu języka (cN versus pN)?
3. Jakie są optymalne kryteria kwalifikacji chorych do elektywnych operacji węzłowych jako profilaktyki występowania przerzutów ukrytych?
4. Jakie są wskazania do przeprowadzenia kontrlateralnej operacji węzłowej?
5. Jakie czynniki prognostyczne mają wpływ na rokowanie u chorych leczonych z powodu raka trzonu języka w aspekcie oceny wskaźników przeżycia całkowitego i czasu wolnego od nawrotu?
6. Jaka jest jakość życia chorych po przebytym leczeniu onkologicznym?
7. Czy istnieje zależność pomiędzy jakością życia chorych leczonych z powodu raka trzonu języka a stopniem zaawansowania klinicznego choroby przed rozpoczęciem terapii i sposobem leczenia odtwórczego?

W badanym materiale 68 chorych z rakiem trzonu języka było 46 mężczyzn (68%) oraz 22 kobiety (32%). Średnia wieku wynosiła 61 lat. Większość leczonych chorych, tj. 45 (66%) osób, pochodziła z terenów miejskich i miała wykształcenie zawodowe (29 chorych, tj. 42,6%) lub podstawowe (19 chorych, tj. 27,9%). 37 (54,4%) osób było nałogowymi palaczami papierosów. Tylko sześciu (8,8%) chorych podawało nałogowe picie alkoholu. Średni czas rozwoju raka trzonu języka przed zgłoszeniem się do leczenia wynosił aż 7,6 miesiąca. Najczęstszym powodem zgłaszania się chorych były dolegliwości bólowe, a następnie trudności ze spożywaniem pokarmów, problemy z połykaniem, unieruchomienie języka oraz zaburzenia mowy. W analizowanej grupie najczęściej chorzy zgłaszali się do leczenia w IV (50%) oraz III (30,9%) stopniu choroby nowotworowej. Tylko u 19,1% pacjentów rozpoczęto leczenie we wczesnych (I, II) stadiach rozwoju raka.

Histologicznie w 97% przypadków rozpoznano raka płaskonabłonkowego. Tylko u dwóch (3%) osób otrzymano wynik potwierdzający rozwój raka gruczołowato-torbielowatego.

Przed radykalnym leczeniem chirurgicznym 10 (14,7%) chorych z rakiem w IV stadium zaawansowania klinicznego zakwalifikowano do chemioterapii neoadjuwantowej. U 64 (94,1%) chorych zabieg chirurgiczny składał się z trzech następujących po sobie etapów: usunięcia układu chłonnego na szyi, wycięcia guza pierwotnego wraz z marginesem zdrowych tkanek oraz odtworzenia ubytku powstałego po fazie ablacyjnej. U czterech (5,9%) chorych odstąpiono od usunięcia lokoregionalnego układu chłonnego szyi. Zakres operacji węzłowej, dostęp do guza

pierwotnego oraz zakres jego usunięcia ustalano indywidualnie na podstawie badania klinicznego chorego oraz obrazowych badań diagnostycznych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka. W fazie odtwórczej najczęściej wykorzystywano płyty śluzówkowe z sąsiedztwa lub uszypułowane płyty regionalne.

Wynik badania histopatologicznego preparatu operacyjnego wykazał radykalność wycięcia raka trzonu języka u 54 (79,4%) chorych, a nieradykalność w grupie 14 (20,6%) pacjentów. W grupie 64 pacjentów, u których wykonano szyjną operację węzłową, przerzuty lokoregionalne stwierdzono u 28 (43,7% tej grupy), w tym przerzuty pozatorebkowe występowały w 13 (20,3%) przypadkach. U pięciu chorych z grupy 23, u których wykonano zabieg węzłowy bilateralny, stwierdzono obecność przerzutów do węzłów chłonnych kontrlateralnych. We wszystkich przypadkach występowania przerzutów kontrlateralnych stwierdzono również obecność przerzutów ipsilateralnych. Przerzuty w węzłach chłonnych szyi pojawiały się najczęściej w III, a następnie I oraz II przedziale węzłowym. Tylko w jednym przypadku badanie histopatologiczne wykazało występowanie przerzutu do węzła chłonnego IV przedziału węzłowego. Do radioterapii adjuwantowej zostało zakwalifikowanych 23 (33,8%) chorych.

Po zakończeniu leczenia chorzy pozostawali w stałej kontroli onkologicznej w poradni przyszpitalnej. W grupie 36 (53%) chorych po zakończeniu leczenia doszło do nawrotu raka trzonu języka pod postacią wznowy miejscowej lub węzłowej. Czas przeżycia wolnego od nawrotu (*relapse-free survival*) dla badanej grupy wyniósł średnio 13 miesięcy. W tej grupie chorych stosowano zabiegi chirurgii ratującej (*salvage surgery*) lub byli oni kwalifikowani do radio- lub chemioterapii paliatywnej.

W celu oceny jakości życia żyjący chorzy (35,3%) z grupy 68 pacjentów leczonych z powodu raka trzonu języka w latach 1997 – 2008 poproszeni zostali o wypełnienie kwestionariuszy QLQ-C30 (version 3.0) oraz QLQ-H&N35.

W analizowanym materiale chorych z rakiem trzonu języka trzyletnie przeżycie wyniosło 53%, pięcioletnie przeżycie wyniosło 45,9% natomiast prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia 16,17%. Analiza zależności pomiędzy cechami cN oraz pN wykazała, że czułość cechy cN wynosi 85,19%, jej specyficzność 48,65% oraz trafność 64,06%, natomiast wartość predykcji negatywnej (NPV) dla cechy cN wynosi 81,82%. Wykazano również, że im cecha cT przyjmuje wyższe wartości, tym częściej pojawia się cecha cN+.

Analiza statystyczna wykazała, że:

- pacjenci z rakiem GI lub I/II mieli istotnie dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby niż pozostali chorzy,
- pacjenci ze stopniem IVa-IVb mieli krótsze przeżycie całkowite niż chorzy ze stopniem III, a ci z kolei krótsze niż osoby ze stopniami I-II,
- u pacjentów z cechą pN+ istotnie statystycznie częściej występowały wznowa węzłowa, zgon z powodu raka języka, a przeżycia trzy-, pięcio- i 10-letnie, czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od nawrotu były znamienne krótsze niż u chorych z cechą pN0,
- pacjenci, u których guz pierwotny został wycięty radykalnie z szerokim marginesem mieli dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu niż chorzy, którym guz pierwotny wycięto nieradykalnie lub radykalnie z wąskim marginesem tkanek zdrowych (<0.5cm),
- w przypadku nawrotu raka trzonu języka pacjenci, u których zastosowano chemio- lub radioterapię istotnie rzadziej przeżywali trzy oraz pięć lat, częściej umierali z powodu raka języka oraz mieli krótsze przeżycie całkowite w porównaniu z chorymi operowanymi z tego powodu.

Średnia jakość życia wynosiła 52,78 na skali 100-punktowej. Spośród pięciu skal opisujących funkcjonowanie pacjenta, najlepszą jakość życia mieli oni na skali funkcjonowania umysłowego (średnio 81,75 punktów na 100 możliwych), a najniższą na skali funkcjonowania fizycznego (średnio 68,89). Najczęściej występującym objawem były problemy finansowe (średnio 41,27 punktów na 100 możliwych), a najrzadziej biegunki (średnio 4,76). Wszystkie dolegliwości uwzględnione w kwestionariuszu QLQ-H&N35 występowały na poziomie poniżej 50%. Najczęściej występującym objawem specyficznym dla jednostki chorobowej były problemy z seksualnością (średnio 42,06 punktów na 100 możliwych). Kolejnymi najczęściej występującymi dolegliwościami były: kserostomia (36,51/100), zaburzenia mowy (28,57/100), kłopoty ze spożywaniem posiłków w grupie (26,19/100), problemy w życiu społecznym (24,76/100).

Analiza nie wykazała statystycznie istotnego związku pomiędzy ogólną jakością życia oraz jakością życia specyficzną dla jednostki chorobowej a stopniem zaawansowania klinicznego raka trzonu języka w chwili rozpoczęcia leczenia.

Wykazano, że wykonanie odcinkowej resekcji żuchwy bez przywrócenia jej ciągłości w trakcie zabiegu chirurgicznego istotnie statystycznie wpływa na częstsze

problemy z zaburzeniami mowy u chorych.

Na podstawie analizy materiału 68 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej IS UJ CM z powodu raka trzonu języka można sformułować następujące wnioski:

1. Rak trzonu języka wykazuje istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy cechami cT oraz cN, co oznacza, że wraz ze wzrostem wielkości guza pierwotnego rośnie ryzyko pojawienia się przerzutów lokoregionalnych, w tym mikroprzerzutów.
2. Trafność cechy cN w stosunku do cechy pN wynosi 64,06%, a wartość predykcji negatywnej cechy cN wyniosła 81,82%.
3. W przypadku cechy cN0 konieczne jest wykonanie elektywnej ipsilateralnej operacji nadłopatkowo-gnykowej.
4. Wykonanie kontrlateralnej operacji węzłowej konieczne jest w przypadkach występowania cechy cN2c lub cN3 oraz przy przechodzeniu guza pierwotnego poza linię pośrodkową.
5. Do czynników pogarszających rokowanie w raku trzonu języka należą: stopień GII oraz GIII zróżnicowania histopatologicznego nowotworu, III oraz IV stopień zaawansowania klinicznego według AJCC 2010 w chwili rozpoczęcia leczenia, nieradykalność pierwotnego wycięcia guza lub wycięcie zmiany z wąskim (<0.5cm) marginesem tkanek zdrowych, wystąpienie chociaż jednego przerzutu do węzłów chłonnych szyi.
6. Pacjenci po leczeniu operacyjnym i skojarzonym z powodu raka trzonu języka oceniali swoją ogólną jakość życia jako przeciętną. Najlepszą ogólną jakość życia chorzy mieli w skali funkcjonowania umysłowego, a najgorszą w skali funkcjonowania fizycznego.
7. W przypadku chorych z rakiem trzonu języka nie wykazano związku pomiędzy jakością życia a stopniem zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej w chwili rozpoczęcia leczenia. Istnieje natomiast statystycznie częstsze występowanie zaburzeń mowy u pacjentów, u których zakres wycięcia guza pierwotnego obejmował odcinkową resekcję żuchwy, a w fazie odtwórczej nie wykonano odtworzenia jej ciągłości.

VIII. SUMMARY

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most frequent malignant tumour of the anterior tongue that shows a varying degree of histopathological differentiation. It prevails in men in the sixth decade of life, however, in the last decade both in Poland and worldwide, there has been an increase in the incidence of cancer of the anterior tongue in female and in the population of young people under 30 years of age.

SCC develops most often in the form of crater-like ulcer on the lateral surface of the tongue. It is characterized by rapid growth, especially in younger patients, infiltrating floor of the mouth, lower gingiva, mandible, retromolar region, tonsillolinguual sulcus, palatine tonsil or lateral wall of the pharynx. Such symptoms as chronic pain radiating to the ear, increased saliva production, limited mobility of the tongue, impaired speech, dysphagia occur at a relatively late stage of the disease. Anterior tongue cancer is an invasive tumour with high rate of locoregional nodal metastasis. Distant metastases occur relatively rare, accompanying substantial progress of the disease.

The objective of the diagnostics of the cancer of the anterior tongue is to determine advancement of the primary tumour, evaluate locoregional lymph nodes in terms of the presence of metastases and either confirm or rule out generalized dissemination. Based on the TNM classification, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in 2010, introduced the classification of head and neck cancers widely used in clinical practice worldwide.

Contemporary, the treatment of patients with cancer of the anterior tongue involves combined treatment including chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment depending on the advancement of the disease. In the I and II stages of clinical advancement radical treatment modalities comprise radiotherapy of the area of the primary tumour and cervical lymph nodes or surgical excision of the tumour together with ipsilateral selective neck dissection. In patients with III and IV stages of clinical tongue cancer development, it is necessary to implement combined treatment that includes neoadjuvant chemotherapy, surgical excision of the tumour with neck dissection and adjuvant radiotherapy. The combination of surgical treatment and adjuvant radiotherapy is indicated if histopathological examination of the surgical specimen reveals inadequate margins of resection,

perineural invasion and microvascular emboli of the cancer cells, in stages pT3, pT4 of the primary tumour, in the presence of locoregional metastases especially with extracapsular extension (ECE) of nodal disease.

After radical treatment patients should remain under constant oncological control. In cases of recurrence after radical radiotherapy salvage surgery is applied. If there has been a recurrence after surgical treatment, salvage surgery or radiotherapy is to be implemented. In cases of the clinical stage IVb of cancer, when radical surgery is impossible due to the advancement of the disease, palliative treatment is indicated.

Modern combined oncological treatment is designed not only to get the longest relapse-free survival time but also to ensure optimum quality of life in patients after the therapy. In patients with the cancer of the anterior tongue radical oncological treatment is associated with significant impairment of eating, swallowing, speaking and breathing. The assessment of the quality of life of patients treated for oncological diseases requires the introduction of objective research tools in the form of questionnaires. Currently the most commonly used questionnaires for the patients with head and neck cancers have been introduced by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): questionnaires QLQ-C30 and QLQ-H & N35.

The aim of the work is to evaluate the outcome of the treatment of patients with cancer of the anterior tongue in the Department of Cranio-Maxillo-Facial, Oncological and Reconstructive Surgery of the Jagiellonian University in Cracow from 1997 to 2008 (12 years) depending on the clinical advancement of the disease and the assessment of postoperative quality of life.

The study is assumed to provide the responses to the following questions:

- 1) Is there a correlation between the size of the primary tumour (T) and the risk of locoregional metastasis (N) in patients with cancer of the anterior tongue?
- 2) What is the percentage of relevance of the clinical and patomorphological assessment of the nodal metastases in the cancer of the anterior tongue (cN vs pN)?
- 3) What are the optimal patient selection criteria for elective lymph node dissection as prevention against occult metastases?
- 4) What are the indications for a contralateral neck dissection?

- 5) Which prognostic factors influence the prognosis in patients treated for cancer of the anterior tongue in terms of evaluation indicators of survival and relapse-free time?
- 6) What is the quality of life of patients who have undergone treatment for cancer?
- 7) Is there a relationship between the quality of life of patients being treated for cancer of the anterior tongue and the clinical advancement of the disease prior to the therapy and the reconstruction method?

The study group comprised 68 patients with the cancer of the anterior tongue, 46 (68%) male and 22 female (32%). The average age was 61 years. The majority of treated patients, 45 (66%) persons, originated from urban areas and had a vocational (29 patients, 42.6%) or basic level of education (19 patients, 27.9%). 37 (54.4%) patients were addicted to cigarettes. Only 6 (8.8%) patients reported addiction to alcohol. The average duration of the development of the disease before treatment was amounted up to 7.6 months. The most common reasons for patient visits were pain ailments, difficulties with the ingestion of food, problems with swallowing, immobilization of tongue and speech disorders. In the study group, the patients sought medical attention mostly at stages IV (50%) and III (30.9%) of clinical advancement. Only 19.1% of patients presented an early (I, II) stage of the disease on admission.

In 97% of patients squamous cell carcinoma was diagnosed. Only in 2 (3%) cases the histopathological examination confirmed the development of adenoid cystic carcinoma.

Before radical surgical treatment 10 (14.7%) patients with cancer at the IV stage of clinical advancement, were qualified for neoadjuvant chemotherapy. In 64 (94.1%) patients the surgical procedure consisted of three consecutive stages: neck dissection, excision of the primary tumour with an adequate margin and reconstruction of the postoperative defect. In 4 (5.9%) patients neck dissection was not performed. The range of the neck dissection, access to the primary tumour and the extent of its removal were established on an individual basis following the clinical examination of the patient as well as imaging diagnostic tests depending on the clinical advancement stage of the disease. Mucosal or pedunculated regional flaps were most frequently used for reconstruction.

The result of the histological examination of the surgical specimens proved radical excision of the oral tongue cancer in 54 (79.4%) patients and non-radical in 14 (20.6%). In a group of 64 patients who underwent neck dissection, locoregional metastases were detected in 28 patients (43.7% of this group), including extracapsular extension in 13 (20.3%) patients. In 5 patients of the group of 23 who underwent a bilateral neck dissection, metastases to contralateral lymph nodes were diagnosed. In all the cases of contralateral metastases, the presence of ipsilateral metastases was also confirmed. Locoregional metastases were usually found in the III then I and II node compartments. Only in one case, the histopathological examination showed the presence of metastasis to the lymph node in the IV nodal compartment. The adjuvant radiotherapy was found to be eligible in 23 (33.8%) patients.

Follow-up of the patients was carried out on the outpatient basis. Local or nodal recurrence occurred in 36 (53%) patients. Relapse-free survival time for the study group amounted to an average of 13 months. These patients were subjected to salvage surgery or were qualified for palliative radio- or chemotherapy.

In order to assess the quality of life, the patients surviving (35.3%) out of a group of 68 patients treated for the cancer of the anterior tongue in the period 1997-2008 were asked to complete the questionnaires QLQ-C30 (version 3.0) and QLQ-H & N35.

In the analysed material of patients with the cancer of the anterior tongue, 3-years' survival rate was 53%, 5-years' survival rate was 45.9% and the probability of 10-years' survival reached 16.17%. The analysis of the relationship between the characteristics of cN and pN showed that the sensitivity of cN is 85.19%, its specificity - 48.65% and relevance - 64.06%. Whereas, the negative prediction value (NPV) for cN is 81.82%. It has also been shown that the characteristic cT takes a higher value with a prevalence of cN+.

Statistical analysis showed that:

- patients with GI or I/II carcinoma have a significantly longer total and relapse-free survival time than other patients,
- patients with IVa-IVb stage showed a shorter overall survival time than patients with III stage and the latter survived shorter than patients with stages I-II,
- in patients with pN+ the following occurred with a statistically significant higher frequency: recurrence, death due to the cancer of the oral tongue, and the 3-, 5-

and 10-year overall and relapse-free survival times were significantly shorter than in patients with pN0,

- patients whose primary tumour has been removed with an adequate margin had longer overall and recurrence-free survival than patients whose original lesion has been excised non-radically or radically with an inadequate margins(<0.5 cm),

-in case of a relapse of the cancer of the oral tongue in patients subjected to chemo- or radiotherapy, the likelihood of surviving 3 or 5 years is significantly lower , the death rate due to the cancer of the oral tongue was higher and the total survival time was shorter compared to patients who underwent surgery for this reason.

The average quality of life reached 52.78 on 100-point scale. Out of 5 scales describing the functioning of the patient, the best quality of life was identified on the mental functioning scale (average of 81.75 points out of a total of 100) and the lowest - on the scale of physical functioning (average of 68.89). The most common symptom involved financial problems (a mean of 41.27 points per 100) and the least likely - diarrhoea (4.76 on average). All the ailments included in the questionnaire QLQ-H&N35 occurred with an incidence below 50%. The most common symptom specific for the disease related to sexual disorders (a mean of 42.06 points out of a total of 100). The next most common complaints were: xerostomia (36.51/100), speech disorders (28.57/100), problems with social meals (26.19/100) and social contacts (24.76/100).

The analysis showed no statistically significant relationship between the overall quality of life and disease specific quality of life of the individual and the degree of the clinical advancement of the cancer at the beginning of the treatment.

It has been shown that the mandible resection without the reconstruction leads to frequent speech disorders in patients at a statistically significant rate.

On the basis of the analysis of data collected from 68 patients treated for the cancer of the oral tongue in the Department of Cranio-Maxillo-Facial, Oncological and Reconstructive Surgery of the Jagiellonian University in Cracow, the following conclusions can be made:

1. The cancer of the oral tongue shows a statistically significant positive correlation between cT and cN, which means that the increase in the size of the primary tumour increases the risk of locoregional metastases, including micrometastases.

2. The relevance of cN with respect to pN is 64.06%, whereas the negative predicted value of cN amounts to 81.82%.
3. In case of cN0 an elective ipsilateral supraomohyoid neck dissection is indicated.
4. Contralateral cervical lymph node dissection is necessary in cases with cN2c or cN3 and when the primary tumour transgresses the midline.
5. The factors that aggravate the prognosis in cancer of the oral tongue include: the degree of histopathological differentiation of the tumour GII and GIII, III or IV clinical advancement stage according to AJCC 2010 at the outset of therapy, non-radical excision of the primary tumour or its removal with an inadequate (<0.5cm) margins, presence of even one nodal metastasis.
6. Patients subjected to surgical or combined treatment for the cancer of the oral tongue evaluated their overall quality of life as average. The best overall quality of life was seen on the mental functioning scale and the worst on the physical functioning scale.
7. In patients with the cancer of the oral tongue, no relationship between the quality of life and the clinical advancement stage of the disease at the outset of the treatment was shown. However, it has been proved that there is a statistic relationship between speech impairment and the lack of bone reconstruction after resection of the mandible.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:365-376.
2. Abdalmeear MM, Tomita M, Shibuya H. Long-term results of brachytherapy in early mobile tongue cancer with 10-year minimal follow-up. *Anticancer Res.* 2013;33(1):317-24.
3. Aleksandrowicz L, Ciszek B. *Anatomia kliniczna głowy i szyi*, PZWL, Warszawa 2008.
4. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncology* 2002;36:508-514.
5. Ando M, Asai M, Ono T, et al. Metastases to the lingual nodes in tongue cancer: A pitfall in a conventional neck dissection. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:386–389.
6. Bartkowski SB (red.). *Chirurgia Szczękowo-Twarzowa*. Collegium Medicum UJ, Kraków 1996.
7. 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;65:229-236.
8. Bettendorf O, Piffkò J, Bànkfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncology* 2004;40:110–119.
9. Bhide SA, Nutting CM. Advances in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncology* 2010;46:436–438.
10. Bhide SA, Nutting CM. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncology* 2010;46:439–441.
11. Bień S (red.). *Rozpoznawanie i leczenie przerzutów nowotworowych do węzłów chłonnych głowy i szyi*. A-medica Press, Bielsko Biała 2005.
12. Bokhari WA, Wang SJ. Tongue reconstruction: recent advances. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg* 2007;15:202-207.

13. Boyapati RP, Shah KC, Flood V, Stassen LFA. Quality of life outcome measures using UW-QOL questionnaire v4 in early oral cancer/squamous cell cancer resections of the tongue and floor of mouth with reconstruction solely using local methods. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;51:502–507.
14. Bradshaw PT, Siega-Riz AM, Campbell M, et al. Associations between dietary patterns and head and neck cancer. The Carolina Head and Neck Cancer Epidemiology Study. *Am. J. Epidemiol* 2012;175:1225–1233.
15. Chen TC, Wang CT, Ko JY, et al. Postoperative radiotherapy for primary early oral tongue cancer with pathologic N1 neck. *Head and Neck* 2010;5:555-561.
16. Chew MH, Khoo JBK, Chong VFH, et al. Significance of tumor volume measurements in tongue cancer a novel role in staging. *ANZ J Surg* 2007;77:632–637.
17. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, et al. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Int J Cancer* 2008;122: 2811–2819.
18. Costa Bandeira AK, Azevedo EHM, Vartanian JG, Nishimoto IN, Kowalski LP, Carrara-de Angelis E. Quality of life related to swallowing after tongue cancer treatment. *Dysphagia* 2008;23:183–192.
19. Credé. A, Locher M, Bredell M. Tongue cancer in young patients: case report of a 26-year-old patient. *Head and Neck Oncology* 2012;4:20-26.
20. deWalden-Gałaszko K, Majkowicz M. Jakość życia w chorobie nowotworowej. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994.
21. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2002.
22. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2003.
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2001 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2004.
24. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2007.

25. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2009.
26. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2011.
27. Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Annals of Oncology* 2012;23:1869–1880.
28. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
29. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009;47:5–9.
30. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, et al.: Coffee and Tea Intake and Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1723-1736.
31. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, et al. 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;15:1168-1176.
32. Ganly I, Patel S, Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue- clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer* 2012;108 (1):101-11.
33. Goldstein DP, Bachar GY, Lea J, et al. Outcomes of squamous cell cancer of the oral tongue managed at the Princess Margaret Hospital. *Head and Neck* 2013;5:632-641.
34. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, et al. Extent of extracapsular spread. a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;15:1464-1470.
35. Greene FL (red.). American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Handbook, 6th Edition. Springer, New York 2002.

36. Gziri MM, Han SN, Van Calsteren K, et al. Tongue cancers during pregnancy: Case reports and review of literature. *Head and Neck*. 2013;4:102-105.
37. Hancock SB, Kreml GA, Canfield V, et al. Treatment of base of tongue cancer with Paclitaxel, Ifosfamide and Cisplatinum induction chemotherapy follow by chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2008;118:1357-1361.
38. Hashibe M, Brennan P, Chuang S, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2009;18:541-550.
39. Hilly O, Shkedy Y, Hod R, et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncology* 2013;49 :987–990.
40. Hmidi M, Touiheme N, Elboukhari A, et al. Primary B cell lymphoma of the tongue: a case report *Int J Oral Sci* 2012, 4(3):170-3.
41. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer. Comparison between observation, supraomohyoid dissection and extended dissection. *Cancer* 2008;112:1066-1075.
42. Huang SH, O’Sullivan B. Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cii Bucal* 2013;18(2):233-40.
43. Hyam DM, Conway RC, Sathiyaseelan Y, et al. Tongue cancer: Do patients younger than 40 do worse? *Australian Dental Journal* 2003;48 :50-54.
44. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? *The Journal of Laryngology and Otology* 2012;126:289–294.
45. Kantola S, Parikka M, Jokinen K. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *British Journal of Cancer* 2000;83:614–619.
46. Karatzanis A, Psychogios G, Mantsopoulos K, et al. Management of advanced carcinoma of the base of tongue. *Journal of Surgical Oncology* 2012;106:713-718.
47. Kari S, Alho OP, Jokinen K, et al. Carcinoma of the oral tongue in Northern Finland: trends in overall incidence and patient and tumour characteristics. *J Oral Pathol Med* 1997;26:480-483.

48. Khalilur R, Hayashi K, Shibuya H. Brachytherapy for tongue cancer in the very elderly is an alternative to external beam radiation. *The British Journal of Radiology* 2011;84:747–749.
49. Knychalska-Karwan Z. *Język Fizjologia i Patologia*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2006.
50. Kordek R (red.). *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2007.
51. Kryst L (red.). *Chirurgia szczękowo-twarzowa*, PZWL, Warszawa 2007.
52. Kułakowski A, Towpik E (red.). *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. PFESO, Warszawa 1997.
53. Lam KH. The role of neck dissection in head and neck mucosal squamous cancer. *Aust N Z J Surg* 1999;69:865–870.
54. Lam L, Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction – A systematic review. *Oral Oncology* 2013;49:507–524.
55. Łasiński W. *Anatomia głowy dla stomatologów*. PZWL, Warszawa 1993.
56. Lazarus CL, Husaini H, Anand SM, et al. Tongue strength as a predictor of functional outcomes and quality of life after tongue cancer surgery. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 2013;122(6):386-397.
57. Lebailly CG, Mallet Y, Lambour V, et al. Functional and sensitive outcomes after tongue reconstruction: About a series of 30 patients. *Oral Oncology* 2012;48:272–277.
58. Lee YCA, Boffetta P, Sturgis EM, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1973-1981.
59. Leung TW, Wong V, Kwan KH, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. *Head and Neck* 2002;3:271-281.
60. Marcus KJ, Tishler RB. Head and neck carcinomas across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:52-57.
61. Marklund L, Nasman A, Ramqvist T, et al. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. *Cancer Medicine* 2012;1(1):82-88.

62. McLaughlin L, Mahon SM. Understanding taste dysfunction in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2012;16:171-178.
63. Meng S, Jiamei L. Management of tongue cancer in the patient who is systemically immunosuppressed: A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:689-93.
64. Merchant A, Husain SSM, Hosain M, et al. Paan without tobacco an independent risk factor for oral cancer. *Int. J Cancer* 2000;86:128–131.
65. Molina FD, Bertollo EMG, Assis CM, et al. Apoptosis in tongue squamous cell carcinoma and its correlation with clinically occult cervical metastasis. *Micron* 2008;39:910–914.
66. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Diseases* 2000;6:75–84.
67. Neil SN, Kurlej W (red.). *Atlas głowy i szyi dla stomatologów Nettera*, Elsevier&Urban, Warszawa 2009.
68. O’Connell DA, Rieger J, Harris JR, et al. Swallowing function in patients with base of tongue cancers treated with primary surgery and reconstructed with a modified radial forearm free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:857-864.
69. Pazardzhikliev DD, Shipkov CD, Yovchev IP, et al. Functional reconstruction of subtotal glossectomy defectus with radial forearm free flap: case raport and review of literature. *Folia Med* 2012;54(2):60-65.
70. Pugazhendi SK, Thambiah L, Venkatasetty A, Thangaswamy V. Elective neck dissection versus “wait and see” policy in tongue carcinoma. *J Pharm Bioallied Scien* 2012; 4(2): 226-229.
71. Rana M, Oqbal A, Warraich R, Ruecker et al. Modern surgical management of tongue carcinoma- A clinical retrospective research over a 12 years period. *Head and Neck Oncology* 2011;3:43-53.
72. Rogers S.N. Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncology* 2010;46:445–447
73. Rusthoven KE, Raben D, Song JI, et al. Survival and patterns of relapse in patients with oral tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:584-589.
74. Salem A. Dismissing links between HPV and aggressive tongue cancer in young patients. *Annals of Oncology* 2010;21:13–17.

75. Schuster M, Stelzle F. Outcome measurements after oral cancer treatment: speech and speech-related aspects—an overview. *Oral Maxillofac. Surg* 2012;16:291–298.
76. Seraj JM, Yazdani N, Ashtiani ZO, et al. TP53 gene expression in HPV-positive oral tongue SCC and its correlation with nodal metastasis. *Pathology – Research and Practice* 2011;207:758– 761.
77. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *The Laryngoscope* 2002;112 (4):616-625.
78. Shibuya Y, Tanimoto H, Umeda M, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for tongue cancer. *Kobe J Med Sci* 2004;50: 1-7.
79. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2004;131:472-476.
80. Speksnijder CM, van der Bilt A, van der Glas HW, et al. Tongue function in patients treated for malignancies in tongue and/or floor of mouth; a one year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:1388–1394.
81. Stott-Miller M, Chen C, Chuang SC, et al. History of diabetes and risk of head and neck cancer: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:294-304.
82. Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS et al. Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a case series. *Head and neck* 2005;9:748-756.
83. Su W, Hsia Y, Chang Y, et al. Functional comparison after reconstruction with a radial forearm free flap or a pectoralis major flap for cancer of the tongue. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2003;128:412-418.
84. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2007;133:450-453.
85. Veness MJ, Morgan GJ, Sathiyaseelan Y, Gebiski V. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *ANZ J. Surg* 2005;75:101-105.

86. Veness MJ, Morgan GJ, Sathiyaseelan Y, GebSKI V. Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. *ANZ J Surg* 2003;73:899–904.
87. Vijayakumar M, Burrah R, Sabitha KS, et al. To operate or not to operate N0 neck in early cancer of the tongue? A prospective Study. *Indian J Sur Oncol* 2011;2(3):172-175.
88. Wang CP, Chang SY, Wu JD, Tai SK. Carbon dioxide laser microsurgery for tongue cancer: surgical techniques and long-term results. *The Journal of Otolaryngology* 2001;30:19-23.
89. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2004.
90. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2005.
91. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2006.
92. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2008.
93. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2010.
94. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2012.
95. Woolgar JA. Carcinoma of the tongue: pathological considerations in management of the neck. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1996;89:611-615.
96. Yang TL, Ko JY, Chang YL. Involved margin of tongue cancer: the impact of tumor satellites on prognosis. *Head and Neck* 2008;7:845-851.
97. Yang Z, Chen W, Huang H, et al. Quality of life of patients with tongue cancer 1 year after surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2164-216.

98. Yip NW, Patel SG, Rhys-Evans PH, Breach NM. Management of the N₀ neck in early cancer of the oral tongue. *Clin Otolaryngol* 1999;24:75-79.
99. Yoshida K, Kashima K, Suenaga S, Nomi et al. Immunohistochemical detection of cervical lymph node micrometastases from T₂N₀ tongue cancer. *Acta Oto-Laryngologica* 2005;125:654-658.
100. Yuen APW, Ho CM, Chow TL, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N₀ neck of early tongue carcinoma. *Head and Neck* 2009;31:765-772.
101. Zheng M, Li L, Tang Y, Liang X. Biomarkers in tongue cancer: understanding the molecular basis and their clinical implications. *Postgrad Med J* 2010;86:292-298.
102. Zatoński W, Tyczyński J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 1999.
103. Zielińska-Każmierska B, Tyndorf M, Arkuszewski P, Grodecka J. Pierwotne nowotwory złośliwe języka. *Współczesna Onkologia* 2006;10:521-524.
104. Żmijewska-Tomczak M. Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznań 2011.

X.DOKUMENTACJA

1. Spis rycin

Rycina 1. Zachorowalność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999-2010

Rycina 2. Zachorowalność na raka trzonu języka w Polsce w roku 2010 w zależności od struktury wieku

Rycina 3. Umieralność na raka trzonu języka w Polsce w latach 1999-2010

Rycina 4. Chora z rozległym rakiem płaskonabłonkowym trzonu języka po stronie prawej

Rycina 5. Struktura wieku 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od płci oraz wieku

Rycina 6. Liczba chorych leczonych pierwotnie z powodu raka trzonu języka w poszczególnych latach w okresie 1997 – 2008 z podziałem na płeć

Rycina 7. Miejsce zamieszkania 68 chorych na raka trzonu języka z podziałem na płeć

Rycina 8. Krzywa czasu trwania choroby u 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Rycina 9. Ogólne dane oraz krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla grupy 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Rycina 10. Ogólne dane oraz krzywa Kaplana-Meiera czasu wolnego od nawrotu dla 68 chorych z rakiem trzonu języka

Rycina 11. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu dla chorych w zależności od stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka

Rycina 12. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy cechami cT oraz cN

Rycina 13. Graficzne przedstawienie zależności pomiędzy cechą pT oraz pN

Rycina 14. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka trzonu języka

Rycina 15. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w zależności od cechy cN

Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od nawrotu u pacjentów z cechą cN0 lub cN+

Rycina 17. Graficzne przedstawienie wyników leczenia chorych na raka trzonu języka w zależności od potwierdzonych przerzutów w węzłach chłonnych ipsilateralnych

Rycina 18. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu w grupie chorych na raka trzonu języka w zależności od cechy pN

Rycina 19. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu w grupie chorych na raka trzonu języka w zależności od występowania cechy pN2c

Rycina 20. Graficzne przedstawienie wyników leczenia chorych na raka trzonu języka w zależności od liczby potwierdzonych przerzutów w węzłach chłonnych

Rycina 21. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od wznowy w zależności od liczby potwierdzonych przerzutów lokoregionalnych u chorych na raka trzonu języka

Rycina 22. Wykres dla zależności pomiędzy histopatologiczną radykalnością wycięcia guza pierwotnego a wynikami leczenia u chorych na raka trzonu języka

Rycina 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od histopatologicznej radykalności wycięcia raka trzonu języka

Rycina 24. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od histopatologicznej radykalności wycięcia raka trzonu języka

Rycina 25. Przeżycie całkowite chorych w zależności od zastosowania leczenia chirurgicznego lub niechirurgicznego z powodu nawrotu raka trzonu języka

Rycina 26. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka

Rycina 27. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej u pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka

Rycina 28. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka w zależności od wieku

Rycina 29. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka w zależności od wieku

Rycina 30. Ogólna jakość życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka a stopień zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia terapii

Rycina 31. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka a stopień zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoczęcia terapii

Rycina 32. Jakość życia specyficzna dla jednostki chorobowej osób leczonych z powodu raka trzonu języka w zależności od wykonania odcinkowej resekcji żuchwy

2. Spis tabel

Tabela I. Czynniki ryzyka w raku trzonu języka

Tabela II. Algorytm postępowania diagnostycznego u chorych na raka trzonu języka

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka trzonu języka wg Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC 2010)

Tabela IV. Algorytm postępowania leczniczego w przypadku raków trzonu języka w I, II stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela V. Algorytm postępowania leczniczego w przypadku raków trzonu języka w III, IVa, IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela VI. Wiek oraz płeć 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Tabela VII. Wykształcenie 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka z podziałem na płeć

Tabela VIII. Wykonywany zawód 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka z podziałem na płeć

Tabela IX. Nałogowe palenie wyrobów tytoniowych w grupie 68 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka

Tabela X. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego z podziałem na płeć w grupie 68 chorych na raka trzonu języka

Tabela XI. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od miejsca zamieszkania

Tabela XII. Czas trwania choroby do momentu zgłoszenia się do leczenia chirurgicznego u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od wykształcenia

Tabela XIII. Subiektywne objawy raka trzonu języka u 68 chorych

Tabela XIV. Umieszczenie raka trzonu języka u 68 chorych

Tabela XV. Zakres nacieku nowotworowego w grupie 36 chorych na raka trzonu języka naciekającego sąsiednie tkanki

Tabela XVI. Stopień zaawansowania klinicznego AJCC 2010 i cTNM u 68 chorych na raka trzonu języka

Tabela XVII. Typy histopatologiczne raka trzonu języka u 68 chorych

Tabela XVIII. Stopień zróżnicowania histopatologicznego raka trzonu języka u 68 chorych

Tabela XIX. Obciążenia ogólnoustrojowe u 46 chorych na raka trzonu języka

Tabela XX. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u czterech chorych na raka trzonu języka w I stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela XXI. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u dziewięciu chorych na raka trzonu języka w II stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela XXII. Ablacyjne leczenie chirurgiczne zastosowane u 21 chorych na raka trzonu języka w III stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela XXIII. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u 27 chorych na raka trzonu języka w IVa stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela XXIV. Ablacyjne leczenie chirurgiczne u siedmiu chorych na raka trzonu języka w IVb stopniu zaawansowania klinicznego według AJCC 2010

Tabela XXV. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u 32 chorych na raka trzonu języka w I, II, III stopniu zaawansowania klinicznego

Tabela XXVI. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u 27 chorych na raka trzonu języka w IVa stopniu zaawansowania klinicznego

Tabela XXVII. Rodzaj rekonstrukcji w zależności od zabiegu ablacyjnego u siedmiu chorych na raka trzonu języka w IVb stopniu zaawansowania klinicznego

Tabela XXVIII. Powikłania miejscowe w gojeniu pooperacyjnym u 14 chorych

Tabela XXIX. Ogólna charakterystyka 21 chorych leczonych z powodu raka trzonu języka, u których przeprowadzono ocenę jakości życia po przeprowadzonym leczeniu

Tabela XXX. Wyniki badania histopatologicznego preparatu operacyjnego u 68 chorych na raka trzonu języka

Tabela XXXI. Częstość występowania przerzutów w poszczególnych przedziałach węzłowych szyi u 26 chorych

Tabela XXXII. Cechy cN oraz pN u chorych na raka trzonu języka

Tabela XXXIII. Nawrót raka trzonu języka w grupie 68 chorych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego choroby

Tabela XXXIV. Trzy- oraz pięcioletnie przeżycia u 68 chorych na raka trzonu języka w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Tabela. XXXV. Trzy- oraz pięcioletnie przeżycia chorych na raka trzonu języka w zależności od cechy pN

Tabela XXXVI. Radykalność histopatologiczna wycięcia guza pierwotnego a wyniki leczenia chorych na raka trzonu języka

Tabela XXXVII. Zależność pomiędzy histopatologiczną radykalnością wycięcia guza pierwotnego a przeżyciami całkowitymi chorych na raka trzonu języka

Tabela XXXVIII. Zależność pomiędzy radykalnością wycięcia guza pierwotnego a przeżyciami wolnymi od nawrotu chorych z rakiem trzonu języka

Tabela XXXIX. Ogólna jakości życia chorych po leczeniu z powodu raka trzonu języka

Tabela XL. Jakości życia specyficzna dla jednostki chorobowej pacjentów po leczeniu z powodu raka trzonu języka